UNIVERSITATEA "ALEXANDRU IOAN CUZA" DIN IAȘI FACULTATEA DE FIZICĂ ȘCOALA DOCTORALĂ DE FIZICĂ

ANALIZA INTERACȚIUNILOR INTERMOLECULARE ÎN SOLUȚII ALE UNOR COMPUȘI DE INTERES BIOMEDICAL

- Rezumatul tezei de doctorat -

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

> **Doctorand,** Alexandru-Dumitru Zară

IAȘI 2024

UNIVERSITATEA "ALEXANDRU IOAN CUZA" DIN IAȘI FACULTATEA DE FIZICĂ

La data de, ora, în sala, dn. ALEXANDRU-DUMITRU ZARĂ va susține, în ședință publică, teza de doctorat cu titlul ANALIZA INTERACȚIUNILOR INTERMOLECULARE ÎN SOLUȚII ALE 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

CS II dr. Irina-Andreea BARZIC Institutul de Chimie Macromoleculară "Petru Poni" din Iași

Prof. univ. dr. habil. Ionuț TOPALĂ Universitatea "Alexandru Ioan Cuza" din Iasi

Teza poate fi consultată la Biblioteca Facultății de Fizică.

Mulțumiri

Cu deosebit respect și recunoștință, adresez sincere mulțumiri domnului prof. univ. dr. Dan-Gheorghe Dimitriu pentru îndrumarea și sprijinul acordat pe parcursul realizării acestei teze de doctorat. Profesionalismul și expertiza domniei sale au fost esențiale în îmbunătățirea și finalizarea acestei lucrări. Mulțumesc pentru răbdare, dedicare și pentru sfaturile valoroase oferite pe tot parcursul acestui proces.

Mulțumesc membrilor Comisiei de îndrumare: domnului conf. univ. dr. Sebastian Popescu, domnului Prof. Dr. habil. Ionuț Cristian Topală și domnului conf. univ. dr. Silviu Gurlui pentru recomandările și sugestiile acordate la elaborarea tezei de doctorat.

De asemenea, doresc să îmi exprim profunda recunoștință doamnei Secretar Șef, Fiz. Livia Ionescu, pentru sprijinul constant și ajutorul oferit în gestionarea tuturor prelungirilor necesare pe parcursul elaborării acestei teze. Profesionalismul și promptitudinea dumneaei au contribuit semnificativ la buna desfășurare a întregului proces. Vă mulțumesc pentru amabilitatea și dedicarea dumneavoastră.

Mulțumesc colegilor și tuturor celor care au contribuit la realizarea și finalizarea doctoratului, pentru discuțiile constructive și încurajarea oferită.

Nu în ultimul rând, adresez mulțumiri profunde soției mele pentru sprijinul necondiționat, răbdarea și înțelegerea de care a dat dovadă pe parcursul întregii perioade de realizare a acestei teze de doctorat. Susținerea și încurajările tale au fost fundamentale pentru a depăși toate provocările întâmpinate. Îți mulțumesc din suflet pentru dragostea și devotamentul tău

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

INTRODUCERE
CAPITOLUL I
Modele și scări empirice de solvent9
I.1. Introducere
I.2. Interacțiuni intermoleculare
I.2.1. Stările de agregare ale substanței – caracteristici principale10
I.2.1.1. Starea gazoasă10
I.2.1.2. Starea lichidă11
I.2.1.3. Starea solidă12
I.2.2. Forțe intermoleculare în lichide
I.2.2.1. Forțele de orientare
I.2.2.2. Forțele de inducție15
I.2.2.3. Forțele de dispersie17
I.3. Modelul Abe pentru soluții binare
I.4. Modele pentru soluții cu trei componente (ternare)22
I.4.1. Modelul statistic celular al soluțiilor cu trei componente22
I.4.2. Modelul Suppan pentru soluții cu trei componente
I.4.3. Modelul Bosch-Rosés
I.5. Scări empirice de solvent
I.5.1. Scarile Lippert-Mataga, Bakhshiev, Kawski-Chamma-Viallet32
I.5.2. Scara empirică Kamlet, Abboud și Taft
I.5.3. Parametrii de polaritate ET(30) și ETN35
I.5.4. Scara empirică Z a lui Kosower
I.5.5. Scara empirică Catalán
I.6. Modelare moleculară cu ajutorul programelor Spartan și Gaussian 38
I.7. Concluzii
CAPITOLUL II47
Obținerea și caracterizarea unor noi peniciline semisintetice
II.1 Introducere47
II.2. Sinteza chimică
II.4. Testarea activității biologice61
II.4.1. Evaluarea toxicității penicilinelor IVa-IVc62
II.4.2. Testarea activității antimicrobiene a penicilinelor IVa-Ivc65
II.5. Detalii ale reacțiilor de sinteză si ale analizelor produșilor de reacție
68
Compușii chimici:
II.6. Concluzii

CAPITOLUL III	
Studiul solvatocromic comparativ al fluoresceinei și fluoresceinei sodice	
79	
III.1. Introducere	
III.2. Modelarea cuanto-mecanică a moleculelor de fluoresceină și	
fluoresceină sodică	
III.3. Studiul fluoresceinei și fluoresceinei sodice în soluții binare89	
III.4. Studiul fluoresceinei și fluoresceinei sodice în soluții ternare99	
III.5. Concluzii	
CAPITOLUL IV113	
Noi perspective asupra modificărilor induse de solvenți în refractivitatea și	
rotația specifică a soluțiilor de oxid de polipropilenă	
IV.1. Introducere113	
IV.2. Materiale utilizate117	
IV.3. Caracterizare118	
IV.3. Teoria spectrului canelat119	
IV.4. Comportamentul reologic121	
IV.5. Parametri optici liniari și neliniari128	
IV.6. Birefringența circulară și rotația specifică din metoda spectrelor	
canelate131	
IV.7. Concluzii	
CONCLUZII GENERALE143	
LISTA LUCRĂRILOR ELABORATE PE PARCURSUL STUDIILOR	
DOCTORALE145	
I. Articole indexate ISI145	

INTRODUCERE

În chimie, studiul influenței solvenților asupra spectrelor de absorbție UV/VIZ/IR-apropiat este esențial pentru înțelegerea interacțiunilor moleculare și optimizarea proceselor chimice. Fenomenul cunoscut sub numele de solvatocromism, identificat inițial de Hantzsch în 1922 și redefinit de Kosower, descrie variațiile în poziția, intensitatea și forma benzilor de absorbție în funcție de polaritatea solventului.

Această lucrare de doctorat își propune să dezvolte și să evalueze diferite modele și scări empirice de solvent, contribuind la o înțelegere mai profundă a mecanismelor moleculare implicate și la aplicarea acestor cunoștințe în diverse domenii, precum fizica, chimia, biologia sau medicina. Prin utilizarea unor metode avansate de modelare moleculară, cum ar fi cele implementate în programele Spartan și Gaussian, se poate explora în detaliu comportamentul molecular în diferiți solvenți, oferind perspective noi și aprofundate asupra fenomenului de solvatocromism.

În capitolul II, intitulat "Obținerea și caracterizarea unor noi peniciline semisintetice", am examinat procesul de sinteză al unor noi peniciline semisintetice, precum și evaluarea lor în ceea ce privește activitatea antibacteriană și profilul de siguranță, oferind astfel o perspectivă asupra potențialului lor în combaterea infecțiilor bacteriene actuale.

Problema obținerii de noi peniciline semisintetice este astăzi preocuparea multor echipe de cercetare. Această preocupare urmărește realizarea dezideratului apărut după atâția ani de terapie cu penicilină, atât în ceea ce privește proprietățile antimicrobiene, cât și cele farmacologice: stabilitate la penicilinază, spectru antibacterian mai larg, stabilitate la acizi și absența efectelor secundare.

Sinteza acestui tip de penicilină este interesantă deoarece, pe de o parte, prezența nucleului de triazol în molecula unor substanțe imprimă noi calități, care le fac aplicabile în diverse domenii ale practicii medicale, iar pe de altă parte, natura substituentului sau poziția acestuia în moleculă determină noi proprietăți farmacologice: antibacteriene, antifungice, antiinflamatorii, analgezic-antipiretice, cardioprotectoare sau antitumorale.

Capitolul III "Studiul solvatocromic comparativ al fluoresceinei și fluoresceinei sodice" prezintă modelarea cuanto-mecanică a moleculelor de

fluoresceină și fluoresceină sodică precum și studiul acestora în soluții binare dar și ternare.

Fluoresceina, un colorant fluorescent revoluționar, a fost descoperită de savantul german Adolf von Baeyer în 1871, sub denumirea inițială de "resorcinftaleină". Acest compus a deschis noi orizonturi în diagnosticarea medicală și cercetarea științifică, devenind un instrument esențial în oftalmologie pentru examinarea corneei și a conjunctivei. De asemenea, fluoresceina joacă un rol crucial în angioscopii și angiofluorografii, facilitând vizualizarea vascularizației și a structurii fundului de ochi. Sinteza sa se realizează printr-o reacție Friedel-Crafts, implicând anhidrida ftalică și rezorcina, la o temperatură de 200°C.

Un derivat important al fluoresceinei este eritrozina, un colorant alimentar roșu-roz utilizat în industria alimentară și farmaceutică, dar și în stomatologie. O variantă notabilă este fluoresceina sodică, preferată în aplicațiile medicale datorită solubilității sale excelente în apă. Având o fluorescență puternică, chiar și în cantități mici, fluoresceina sodică este vitală pentru numeroase proceduri diagnostice și terapeutice, contribuind semnificativ la avansul medicinii moderne.

În ultimul capitol, am explorat complexitatea și importanța chiralității în structurile macromoleculare, analizând modul în care această proprietate afectează comportamentul și funcționalitatea materialelor chirale. De la chiralitatea configurațională, unde asimetria spațială a atomilor și grupărilor în lanțurile moleculare determină stereoregularitatea compusului, până la chiralitatea conformațională, influențată de rotațiile libere ale legăturilor simple, am discutat despre diversele moduri prin care chiralitatea poate fi manipulată și monitorizată. Am analizat, de asemenea, interacțiunile dintre radiația optică și polimerii chirali, explorând factorii care influențează activitatea optică și modalitățile prin care aceasta poate fi determinată experimental.

Aceste aspecte fundamentale sunt cruciale pentru înțelegerea și dezvoltarea materialelor chirale cu aplicații practice în biomedicină, cataliză, farmaceutică și optoelectronică. Prin înțelegerea aprofundată a acestor fenomene, putem proiecta materiale cu proprietăți optice controlabile și funcționalități avansate, deschizând noi căi pentru inovare în diverse domenii științifice și industriale

CAPITOLUL I

Modele și scări empirice de solvent

I.1. Introducere

Studiul solvatocromismului, fenomenul prin care spectrele de absorbție UV/VIZ/IR-apropiat ale compușilor chimici sunt influențate de mediul înconjurător, este crucial pentru înțelegerea interacțiunilor moleculare. Hantzsch a denumit inițial acest fenomen în 1922, iar Kosower a propus ulterior termenul de pericromism pentru a sublinia aplicabilitatea acestuia și în alte medii decât lichidele. Solvatocromismul descrie schimbările în poziția, intensitatea și forma benzilor de absorbție UV-VIZ în funcție de polaritatea mediului. S-au dezvoltat diverse modele teoretice și scări empirice pentru a cuantifica influența solvenților, permițând corelarea proprietăților spectrale ale compușilor cu caracteristicile solvenților.

comportamentului molecular în diferite medii.

I.5. Scări empirice de solvent

Proprietățile solvenților au stârnit interesul chimiștilor de mai bine de un secol, încă de la primele descoperiri ale lui Berthelot și Saint-Gilles (Berthelot și Saint-Gilles, 1862; Berthelot și Saint-Gilles, 1863a; Berthelot și Saint-Gilles, 1863b) și Menschutkin (Menschutkin, 1890), care au arătat că solvenții considerați inerți afectează semnificativ viteza unor reacții chimice.

Descrierea comportamentului unui anumit solvent prin intermediul unui singur parametru empiric nu este adecvată, deoarece un astfel de parametru ar depinde întotdeauna de natura solventului dizolvat și, prin urmare, ar avea o valoare predictivă redusă. În termeni generali, efectele solvenților pot fi împărțite în interacțiuni nespecifice (și anume cele care rezultă din faptul că solventul acționează ca un dielectric continuu, care au fost inițial modelate de Kirkwood (Kirkwood, 1934; Kirkwood, 1939) și Onsager (Onsager, 1936) și ulterior rafinate pentru modelul de câmp de reacție saturat dielectric (Block și Walker, 1973; Brady și Carr, 1985) și interacțiuni specifice (descrise de Epley și Drago (Epley și Drago, 1967) ca interacțiuni localizate donator-acceptor care implică orbitali specifici și de Kamlet și colab. (Kamlet ș.a., 1972) ca interacțiuni acid-bază prin legături de hidrogen).

I.5.1. Scara empirică Kamlet, Abboud și Taft

Kamlet, Abboud și Taft au dezvoltat o scală empirică pentru solvenți (Kamlet ș.a., 1983) pentru a evalua contribuțiile diferitelor interacțiuni la deplasarea spectrală totală. A fost propusă o relație liniară de solvatare, care corelează numerele de undă corespunzătoare maximelor benzilor de absorbție și fluorescență ale moleculei spectral active cu parametrii Kamlet-Abboud-Taft ai solventului π^* , α și β :

$$\bar{\vartheta} = \overline{\vartheta_0} + C_1 \pi^* + C_2 \alpha + C_3 \beta, \qquad (I.62)$$

unde π^* este polaritatea/polarizabilitatea solventului, ce descrie capacitatea solventului de a stabiliza o sarcină sau un dipol în virtutea câmpului său dielectric, α este aciditatea, ce descrie capacitatea de a dona protoni în legături de hidrogen a solventului, iar β este bazicitatea, ce descrie capacitatea de a accepta protoni în legături de hidrogen a solventului (Kamlet ș.a., 1983).

I.5.2. Scara empirică Catalán

Catalán (Catalán ș.a., 1995; Catalán ș.a., 1996; Catalán și Díaz, 1997; Catalán, 2009) prezintă o metodologie de analiză a efectului de solvent pe baza măsurătorilor empirice ale acidității (SA), bazicității (SB), dipolarității (SdP) și polarizabilității (SP). Metodologia propusă se îndepărtează de procedurile tradiționale cu un singur parametru pentru estimarea efectelor nespecifice ale solvenților prin împărțirea acestora într-un termen de polarizabilitate și un termen de dipolaritate. Acesta a examinat valorile SA, SB, SP și SdP pentru 160 de solvenți, faza gazoasă (absența solventului) fiind la originea acestor scări. Aceste informații permit nu numai să se descrie cu precizie efectul de solvent resimțit de orice solut, indiferent dacă este polar sau nepolar și prezintă o interacțiune specifică sau nu cu solvenții, ci și să se înțeleagă natura parametrilor bine-cunoscuți ai solvenților ET(30), π^* , S' și SPP, care sunt frecvent utilizați pentru a descrie contribuția nespecifică globală a solvenților în termeni de un singur parametru.

În lucrarea din 2009 (Catalán, 2009) Catalán a extins studiul original a 163 de solvenți cu dipolaritate cunoscută și a dezvoltat o scară generală, multiparametrică, pentru a descrie solventul, bazată pe două scări specifice (SA și SB) și două scări universale (SP și SdP). Din punct de vedere matematic, noua scară poate fi formulată după cum urmează:

$$A = A_0 + bSA + cSB + dSP + eSdP, (I.65)$$

în care A reprezintă o proprietate fizico-chimică dependentă de solvent într-un anumit solvent și A0 este cantitatea statistică corespunzătoare valorii proprietății în faza gazoasă; SA, SB, SP și SdP reprezintă parametrii independenți, dar complementari, ai solventului, care țin cont de diferite tipuri de interacțiuni solut-solvent; iar b, c, d și e sunt coeficienții de regresie care descriu sensibilitatea proprietății A la diferite mecanisme de interacțiune solutsolvent.

CAPITOLUL II

Obținerea și caracterizarea unor noi peniciline semisintetice

II.1. Modelarea cuanto-mecanică a celor trei peniciline sintetizate

Penicilinele IVa-IVc au fost caracterizate din punct de vedere cuantomecanic utilizându-se programul Spartan'14 (Hehre și Ohlinger, 2014; Young, 2001). În cadrul acestui program, s-a utilizat metoda DFT EDF2 (Lin, 2004), împreună cu setul de bază 6-31G* (Rassolov ș.a., 1998). Scopul acestei analize a fost de a se obține informații despre reactivitatea acestor compuși, precum și de a se estima valorile unor parametri moleculari de interes pentru aplicații, precum momentul de dipol, polarizabilitatea sau aria suprafeței polare.

Structurile optimizate ale celor trei molecule sunt ilustrate în figura II.5. Ele corespund stabilității maxime a moleculei, adică energiei minime în starea fundamentală. Se observă că substituenții determină modificarea orientării momentului de dipol al moleculei.







Fig. II.5: Structurile optimizate ale celor trei peniciline: IVa (a), IVb (b) și IVc(c). Culorile atomilor sunt: carbon – gri, hidrogen – alb, azot – roșu, galben – sulf (sferă mare) și sodiu (sferă mică). Săgețile indică orientarea momentelor de dipol ale moleculelor.

Distribuția orbitalilor moleculari HOMO (highest occupied molecular orbital = orbitalul molecular ocupat cel mai înalt) și LUMO (lowest unoccupied molecular orbital = orbitalul molecular neocupat cel mai coborât) pentru fiecare dintre cele trei peniciline este reprezentată în figura II.6, în care săgeata sugerează tranziția electronică între cei doi orbitali. Din figură rezultă că benzile spectrale de absorbție ale penicilinelor sunt caracterizate de un transfer intramolecular de sarcină. De asemenea, se observă că absorbția fotonului (în domeniul 350-370 nm) induce modificări similare în structura norului electronic al celor trei peniciline.

În tabelul II.1 sunt enumerate valorile unor parametri moleculari corespunzători configurației atomice optimizate a celor trei peniciline nou sintetizate. Dacă se urmărește energia de legătură, se poate observa o creștere a stabilității moleculei la trecerea de la penicilina IVa spre penicilina IVc. În ceea ce privește diferența de energii $\Box E = ELUMO - EHOMO$, se constată că cea mai mare reactivitate chimică o are penicilina IVa, în timp ce penicilinele IVb și IVc au valori ale reactivității chimice foarte apropiate.



(a)



(b)



Fig. II.6: Tranzițiile cu transfer intramolecular de sarcină între nivelurile HOMO și LUMO ale penicilinelor IVa (a), IVb (b) și, respectiv, IVc (c).

Tabelul II.1: Parametri moleculari ai penicilinelor IVa-IVc, calculați cu ajutorul programului Spartan'14 (metoda DFT EDF2, setul de bază 6-31G*).

Parametru	Penicilina	Penicilina	Penicilina
	IVa	IVb	IVc
Masa moleculară (u.a.m.)	630.642	644.669	660.668
Energia (u.a.)	-2851.38432	-2890.66758	-2965.84333
E _{HOMO} (eV)	-5.67	-5.74	-5.73
$E_{LUMO} (eV)$	-2.31	-2.22	-2.22
$\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO} (eV)$	3.36	3.52	3.51
Momentul de dipol (D)	12.38	6.58	5.54
Polarizabilitatea (Å ³)	85.14	86.59	87.30
Aria (Å ²)	578.44	603.68	612.98
Volumul (Å ³)	549.30	567.64	576.32
Aria suprafeței polare	136.298	137.865	144.525
$(Å^2)$			
Tautomeri	1	1	1
Conformeri	7776	7776	15552

Momentul de dipol al penicilinei IVa are valoare aproape dublă comparativ cu penicilinele IVb și IVc, la care substituția hidrogenului cu gruparea -CH3, respectiv -O-CH3 reduce valoarea momentului de dipol de la 6.58 D la 5.54 D.

Aria suprafeței polare, mai mare de 130 Å² (Hitchcock și Pennington, 2006) pentru toate cele trei peniciline, demonstrează o slabă penetrabilitate a membranelor celulare. Aceste valori sunt, cel mai probabil, diminuate în

prezența lichidelor polare (precum apa sau alcoolii), în care penicilinele disociază și configurația lor spațială se modifică.

Informații asupra reactivității celor trei peniciline, precum și asupra pozițiilor din molecule la care pot avea loc atacuri nucleofile sau electrofile, pot fi obținute și din hărțile potențialului electrostatic (figura II.7), respectiv potențialului de ionizare local (figura II.8). Acestea sunt suprapuneri ale valorilor potențialului electrostatic, respectiv a potențialului de ionizare local peste distribuția densității norului electronic al moleculei. Ele descriu, de asemenea, distribuția globală a sarcinii moleculare și ajută la anticiparea pozițiilor de adiție electrostatică.

II.4. Testarea activității biologice

Testarea activității biologice a antibioticelor semisintetice este o etapă crucială în dezvoltarea și evaluarea eficacității acestor compuși în combaterea infecțiilor bacteriene. Această evaluare își propune să ofere o înțelegere clară a modului în care antibioticele semisintetice interacționează cu microorganismele patogene și să furnizeze informații esențiale pentru optimizarea utilizării lor în practica medicală.

Un aspect fundamental al testării activității biologice constă în determinarea spectrului de acțiune al antibioticului. Acest lucru implică testarea compusului împotriva unui spectru divers de bacterii patogene pentru a evalua eficacitatea sa împotriva diferitelor tipuri de infecții. În plus, testarea poate evidenția eventualele rezistențe bacteriene sau fenomene de sensibilitate diferită, oferind informații valoroase pentru elaborarea strategiilor de combatere a rezistenței bacteriene.

O altă componentă importantă a evaluării activității biologice o reprezintă determinarea concentrației minime inhibitorii (CMI) și a concentrației bactericide minime (CBM) ale antibioticului. CMI este definită ca fiind cea mai mică concentrație a antibioticului necesară pentru a inhiba creșterea bacteriilor, în timp ce CBM este cea mai mică concentrație care ucide o anumită proporție din bacterii. Aceste măsurători sunt esențiale pentru a determina eficacitatea și puterea antibioticului în combaterea infecțiilor.

De asemenea, testele de activitate biologică pot include evaluarea toxicității antibioticelor semisintetice asupra celulelor umane sau a altor organisme non-bacteriene. Este crucial să se asigure că antibioticele sunt eficiente în distrugerea bacteriilor patogene fără a produce daune semnificative celulelor sănătoase ale organismului gazdă.

II.4.1. Evaluarea toxicității penicilinelor IVa-IVc

Toxicitatea acută a unei substanțe constă în evaluarea mortalității produse prin administrarea acesteia într-un anumit mod, de obicei intraperitoneal sau oral. Din punct de vedere cantitativ, aceasta este exprimată prin doza letală LD50, care provoacă moartea la 50% dintre animalele pe care s-a efectuat experimentul.

Rezultatele obținute, comparabile cu valoarea LD50 pentru amoxicilină (medicament de referință), arată că penicilinele IVa-IVc au o toxicitate care se încadrează în limite acceptabile.

II.4.2. Testarea activității antimicrobiene a penicilinelor IVa-IVc

Evaluarea capacității antimicrobiene a compușilor IVa-IVc a fost efectuată pentru a stabili o corelație între activitatea lor biologică și structura lor chimică.

Testele antimicrobiene au fost efectuate în laboratorul de microbiologie, Epidemiologie Secția Epidemiologie a Institutului de Sănătate Publică (ISP) din Iași.

Germenii gram-pozitivi și gram-negativi din colecția Laboratorului de Microbiologie Laboratorului de Microbiologie al ISP au fost pregătiți în prealabil, regenerându-se din mediul de stocare, după care s-au verificat caracteristicile lor morfologice, ale tincturii și ale culturii: mediu Mueller-Hinton solid, albastru agar-bromotimol-lactoză, agar-sânge, precum și mediu lichid nutritiv simplu din bulion de carne. În mod specific, Streptococcus pneumoniae (ATCC-46619) gram-pozitiv a fost cultivat pe agar Mueller-Hinton cu 5% sânge de oaie. Timpul de incubație a fost de 20 h la 35°C, în prezența a 5% CO2.

Toate tulpinile testate au prezentat caracteristici fenotipice pe deplin exprimate, fiind pure și calitativ adecvate pentru utilizarea în experimente.

Atât germenii gram-pozitivi Streptococcus pneumoniae (ATCC-46619) și Staphylococcus aureus (ATCC-25923), cât și germenii gramnegativi Klebsiella pneumoniae (C-82), Pseudomonas aeruginosa (ATCC-27853) și Escherichia coli (ATCC-25922) au fost utilizați pentru a testa efectele activității antimicrobiene a antibioticelor β-lactame IVa-IVc.

Amoxicilina, cunoscută pentru activitatea sa antimicrobiană împotriva anumitor germeni gram-pozitivi și gram-negativi (Neu, 1974; Teke ș.a., 2019; Huttner ș.a., 2020), a fost utilizată ca substanță de referință.

Rezultatele testelor antimicrobiene au fost exprimate, pentru compușii IVa-IVc, prin intermediul diametrului zonei de inhibiție (a se vedea tabelul II.6).

Compus		Diametrul zonei de inhibiție (mm)								
	Streptococ cus pneumoni ae	Staphyloco ccus aureus	Klebsiell a pneumon iae	Pseudomo nas aeruginos a	Escheric hia coli					
IVa	6–7	7–8	8–9	10–11	11–12					
IVb	14–15	13–14	16–17	18–19	17–18					
IVc	21-22	23–24	24–25	26–27	29–30					
Amoxicil ină	25–26	30–31	26–27	-	34–35					

Tabelul II.6: Activitatea antimicrobiană a penicilinelor IVa-IVc și a amoxicilinei ca medicament de referință.

Testul preliminar prin metoda difuzimetrică indică faptul că pentru compusul IVa, care conține în moleculă un nucleu fenil nesubstituit, există o foarte mic spectru de acțiune antimicrobiană. În cazul penicilinelor IVb și IVc, acțiunea antimicrobiană a produsului care conține gruparea p-metoxifenil în moleculă, IVc, este mai mare decât cea a penicilinei IVb, care conține gruparea p-tolil. Rezultă că spectrul antibacterian al noilor peniciline este influențat de structura substituentului existent pe atomul de azot din poziția patru a nucleului triazolic în lanțul lateral al penicilinelor IVa-IVc.

În același timp, s-a constatat că penicilinele IVb și IVc sunt sensibile la germenii utilizați în test, cea mai apropiată de activitatea biologică a amoxicilinei fiind penicilina IVc.

De asemenea, pentru penicilinele IVb și IVc, concentrația minimă inhibitorie (CMI) a fost determinată prin metoda microdiluției (National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000b), diluând soluția stoc (100 µg antibiotic/ mL Tween 80) astfel încât să se obțină 12 soluții diluate cu concentrații diferite, care au fost introduse ulterior în mediul de cultură. Plăcile de microdiluție au fost prevăzute cu un capac etanș și au fost păstrate la 37°C timp de 18 h înainte de interpretarea rezultatelor, cu excepția Streptococcus pneumoniae, care a fost ținută timp de 20 h. Aceste teste au fost efectuate în laboratorul de microbiologie, secția Epidemiologie din cadrul Institutului de Sănătate Publică din Iași, România.

Determinarea concentrației minime inhibitorii arată că valorile înregistrate în cazul penicilinei IVc sunt apropiate de cele înregistrate pentru compusul de referință (amoxicilina) (EUCAST, 2022). În plus, atât penicilina IVb, cât și IVc inhibă germenii gram-negativi Pseudomonas aeruginosa, în timp ce compusul de referință este inactiv.

CAPITOLUL III

Studiul solvatocromic comparativ al fluoresceinei și fluoresceinei sodice

III.1. Introducere

Sinteza fluoresceinei se datorează chimistului german Adolf von Baever (1835 – 1917) (Bayer, 1871a). Von Baever si-a denumit compusul nou descoperit "resorcinftaleină", întrucât era sintetizat din resorcinol și anhidridă ftalică. În 1878 este introdusă denumirea de "fluoresceină". Fluoresceina este un colorant fluorescent (de unde si numele acestui compus organic) utilizat în imagistica de fluorescență, în diverse aplicații legate de diagnoza medicală și cercetarea științifică. Utilizată în special în oftalmologie, fluoresceina ajută la examinarea corneei si conjunctivei ochiului. Fluoresceina este utilizată, de asemenea, în angioscopii și în angiofluorografii, cu rol de diagnosticare a stării de vascularizație a irisului și de vizualizare a structurii fundului de ochi. Este recomandată studierea vizuală a fluoresceinei înainte de administrare, pentru a sesiza eventualele schimbări de proprietăți. Pentru a evita unele reacții alergice posibile se face un test intradermic, ce va fi măsurat /evaluat după 30-60 min de la aplicare. Pentru testare se utilizează un volum de 0.05 mL solutie de fluoresceină. Doza de administrare pentru copii este de 7.7 mg/kg. Luminescența apare în vasele retiniene și coroidiene după 9-14 s, fenomen ce poate fi constatat cu ajutorul echipamentelor standard de vizualizare. În timpul administrării se va acorda atenție pentru a evita extravazarea, deoarece pH-ul ridicat al soluției de fluoresceină poate induce leziuni țesuturilor locale.

III.2. Modelarea cuanto-mecanică a moleculelor de fluoresceină și fluoresceină sodică

Modelarea cuanto-mecanică a celor două molecule s-a realizat cu ajutorul programului Spartan '14 (Hehre ş.a., 1998; Hehre, 2003; Hehre şi Ohlinger, 2014), utilizându-se metoda DFT (density functional theory = teoria funcționalei de densitate) EDF2 (Lin ş.a., 2004) împreună cu setul 6-31G* în cazul fluoresceinei, respectiv metoda B3LYP (Becke, 1993; Lee ş.a., 1988) și setul 6-311G* (Krishnan ş.a., 1980) în cazul fluoresceinei sodice. Structurile optimizate astfel obținute pentru cele două molecule sunt ilustrate în figura III.5.



Fig. 5: Structurile optimizate ale moleculelor de fluoresceină (a) și fluoresceină sodică (b) (codul culorilor pentru atomi: gri – carbon, alb – hidrogen, roșu – oxigen, galben – sodiu). Săgeata reprezintă direcția momentului de dipol electric al moleculei Tabelul III.1: Parametrii moleculari ai fluoresceinei și fluoresceinei sodice,

Parametrul molecular	Fluoresceina	Fluoresceina
		sodică
Energia (u.a.)	-1144.71715	-1468.17154
E_{HOMO} (eV)	-5.27	-4.02
E_{LUMO} (eV)	-2.28	-2.38
Momentul de dipol (D)	7.92	20.49
Aria (Å ²)	321.54	340.33
Volumul (Å ³)	316.31	328.42
Ovalitatea	1.43	1.48

determinați cu ajutorul programului Spartan '14

Aria suprafeței polare (Å ²)	72.279	57.523
LogP	-0.91	_
Polarizabilitatea (Å ³)	66.33	67.63
Numărul de posibilități de formare a legăturilor de hidrogen prin donare de protoni (HBD)	2	0
Numărul de posibilități de formare a legăturilor de hidrogen prin acceptare de protoni (HBA)	4	4
Tautomeri	1	0
Conformeri	8	8

Programul Spartan '14 permite determinarea unei serii de parametri moleculari, enumerați, pentru cele două molecule, în tabelul III.1. Din valorile prezentate, se pot extrage o serie de concluzii asupra celor două molecule:

- a) molecula de fluoresceină sodică este mai stabilă decât cea de fluoresceină;
- b) molecula de fluoresceină sodică este mai reactivă decât cea de fluoresceină, diferența de energie între nivelurile HOMO (highest occupied molecular orbital = orbitalul molecular ocupat cel mai înalt) și LUMO (lowest unoccupied molecular orbital = orbitalul molecular neocupat cel mai coborât) fiind de 1.64 eV pentru fluoresceina sodică, respectiv 2.99 eV pentru fluoresceină;
- c) momentul de dipol al moleculei de fluoresceină sodică este de aproape
 3 ori mai mare decât cel al moleculei de fluoresceină, fapt datorat prezenței atomilor de sodiu;
- d) aria suprafeței polare a ambelor molecule este mai mică de 90 Å², ceea ce înseamnă că ambele molecule pot penetra atât membranele celulare, cât și bariera hematoencefalică (Pajouhesh și Lenz, 2005; Hitchcock și Pennington, 2006), proprietate extrem de utilă pentru utilizarea acestor compuşi în domeniul medical;

- e) valoarea negativă a parametrului logP (logaritmul coeficientului de partiție) pentru molecula de fluoresceină indică caracterul hidrofilic al acesteia (Leo ș.a., 1971; Comer și Tam, 2001);
- fluoresceina sodică nu poate forma legături de hidrogen prin donare de protoni, fapt datorat înlocuirii atomilor de hidrogen din grupările –OH, ce puteau fi donați, cu atomi de sodiu.

În figura III.6 sunt reprezentate sarcinile din vecinătatea atomilor celor două molecule, precum și suprafețele HOMO și LUMO. Se observă o puternică localizare a suprafeței LUMO în vecinătatea atomului superior de sodiu.



Fig. III.6: Sarcinile electrice în vecinătatea atomilor (exprimate în sarcini elementare), și suprafețele HOMO și LUMO ale moleculelor de fluoresceină (a, b, respectiv c) și fluoresceină sodică (d, e, respectiv f)

III.3. Studiul fluoresceinei și fluoresceinei sodice în soluții binare

Cei doi compuși au fost dizolvați în concentrații mici (10⁻⁴ mol/l) întro serie de 12 solvenți, ai căror parametri caracteristici (indicele de refracție, constanta dielectrică, parametrii Kamlet-Taft și, respectiv, Catalán) sunt enumerați în tabelul III.2.

Solvent	n	3	f(n)	$f(\varepsilon)$	ß	α	SP	SdP	SB	SA
1-Butanol	1.3993	17.51	0.24205	0.84623	0.84	0.84	0.674	0.655	0.809	0.341
1-Hexanol	1.418	13.3	0.25201	0.80392	0.84	0.8	0.698	0.552	0.879	0.315
1-Pentanol	1.409	13.9	0.24723	0.81132	0.86	0.84	0.687	0.587	0.860	0.319
1-Propanol	1.384	20.33	0.23381	0.86565	0.9	0.84	0.658	0.748	0.782	0.367
2-Butanol	1.3978	15.8	0.24124	0.83146	0.8	0.69	0.656	0.706	0.888	0.221
2-Propanol	1.37927	19.92	0.23124	0.86314	0.84	0.76	0.633	0.808	0.83	0.283
Acetonă	1.3592	20.7	0.22026	0.86784	0.48	0.08	0.651	0.907	0.475	0
Acetonitrile	1.3421	37.5	0.21078	0.92405	0.4	0.19	0.645	0.974	0.286	0.044
Dimetilformamidă (DMF)	1.4305	36.71	0.25859	0.9225	0.69	0	0.759	0.977	0.613	0.031
Dimetilsulfoxid (DMSO)	1.4772	46.68	0.28266	0.93837	0.76	0	0.830	1.000	0.647	0.072
Etanol	1.3614	24.55	0.22147	0.88701	0.75	0.86	0.633	0.783	0.658	0.400
Formamidă	1.44911	111	0.26828	0.97345	0.48	0.71	0.814	1.006	0.414	0.549
Metanol	1.3284	32.7	0.20311	0.91354	0.66	0.98	0.608	0.904	0.545	0.605
Dimetilacetamidă (DMA)	1.4375	37.8	0.26225	0.92462	0.76	0	0.763	0.987	0.650	0.028
Apă	1.3325	80.1	0.20542	0.96346	0.47	1.17	0.681	0.997	0.025	1.062

Tabelul III.2: Parametrii caracteristici ai solvenților utilizați în soluțiile binare

Spectrele electronice de absorbție ale celor doi compuși în cei 15 solvenți au fost înregistrate utilizând un spectrofotometru Ocean Optics QE65000, aranjamentul experimental fiind prezentat în figura III.9. Ocean Optics QE65000 este un spectrometru cu un design compact și o performanță remarcabilă, creat pentru a oferi o analiză spectrală precisă într-o gamă largă de aplicații științifice și industriale. Aparatul este dotat cu un senzor cu fotodiode și un design optic avansat, care îi conferă capacitatea de a măsura spectrele într-o gamă extinsă de lungimi de undă, de la ultraviolet la infraroșu apropiat. Cu o rezoluție spectală excelentă și o sensibilitate ridicată, QE65000 este ideal pentru cercetări în domenii precum spectroscopie de fluorescență, analize chimice, monitorizare a proceselor industriale și multe altele. Interfața sa ușor de utilizat și capacitatea de a se integra cu diferite accesorii și software îl fac un instrument versatil și puternic pentru analiza spectrală.



Fig. III.9: Aranjamentul experimental utilizat pentru înregistrarea spectrelor electronice de absorbție ale fluoresceinei și fluoresceinei sodice în diferiți solvenți

În figura III.10 este reprezentată banda electronică de absorbție a fluoresceinei sodice dizolvată în șase solvenți (1-propanol, 2-propanol, acetonitril, DMSO, etanol și apă), evidențiind fenomenul de solvatocromism.



Fig. III.10: Banda electronică de absorbție a fluoresceinei sodice înregistrată în șase solvenți (1-propano, 2-propanol, acetonitril, DMSO, etanol și apă)

Datele obținute au fost utilizate pentru determinarea contribuției fiecărui tip de interacțiune intermoleculară la deplasarea totală a benzii electronice de absorbție, aplicând modelele Kamlet-Abboud-Taft și Catalán.



(a)



⁽b)

Fig. III.11: Contribuția fiecărui tip de interacțiune intermoleculară la deplasarea totală a benzii electronice de absorbție a fluoresceinei, estimată cu ajutorul modelului Kamlet-Abboud-Taft (a), respectiv Catalán (b)



(a)



(b)

Fig. III.12: Contribuția fiecărui tip de interacțiune intermoleculară la deplasarea totală a benzii electronice de absorbție a fluoresceinei sodice, estimată cu ajutorul modelului Kamlet-Abboud-Taft (a), respectiv Catalán (b)

Se observă că, în cazul fluoresceinei, interacțiunile universale (caracterizate prin termenii $C_1 f(\varepsilon)$ și $C_2 f(n)$, respectiv dSP și eSdP) sunt dominante. În cazul fluoresceinei sodice, interacțiunile specifice (caracterizate prin termenii $C_3\beta$ și $C_4\alpha$, respectiv cSB și bSA) sunt dominante în soluțiile cu alcooli (capabili să cedeze protoni în formarea de legături de hidrogen), în timp ce în celelalte soluții sunt dominante interacțiunile universale.

În figurile III.13 și III.14 sunt reprezentate dependențele dintre numărul de undă corespunzător maximului benzii electronice de absorbție calculat cu ajutorul relațiilor (III.1) – (III.4) și cel experimental, determinat din măsurătorile solvatocromice. Se observă o foarte bună corelație între cei doi parametri, atât în cazul aplicării modelului Kamlet-Abboud-Taft, cât și al aplicării modelului propus de Catalán, atât pantele dreptelor de fitare liniară a datelor, cât și coeficienții de corelație liniară având valori foarte apropiate de 1.

Pentru determinarea momentelor de dipol în prima stare excitată a moleculelor de fluoresceină și fluoresceină sodică, precum și a unghiurilor

dintre acestea și momentele de dipol în starea fundamentală, s-au utilizat datele din ecuațiile (1) și (3) (valorile coeficienților C_1 și C_2) și s-a aplicat metoda variațională descrisă în capitolul 1. Au fost obținute următoarele ecuații:

- pentru fluoresceină:

$$\mu_e^2 - 867.76\mu_e \cos\varphi + 6710.71 = 0; \qquad (\text{III.5})$$

$$\alpha_e = 84.93 - 0.15\mu_e^2$$
; (III.6)

Fig. III.13: Dependența numărului de undă corespunzător maximului benzii electronice de absorbție a fluoresceinei calculat cu ajutorul modelului Kamlet-Abboud-Taft (a), respectiv Catalán (b), de cel experimental, determinat din măsurătorile solvatocromice



Fig. III.14: Dependența numărului de undă corespunzător maximului benzii electronice de absorbție a fluoresceinei sodice calculat cu ajutorul modelului Kamlet-Abboud-Taft (a), respectiv Catalán (b), de cel experimental, determinat din măsurătorile solvatocromice

- pentru fluoresceina sodică:

$$\mu_e^2 - 2306.96\mu_e \cos\varphi + 46148.79 = 0; \qquad \text{(III.7)}$$

$$\alpha_e = 3078.91 - 7.37\mu_e^2 ; \qquad (III.8)$$

Cu ajutorul ecuațiilor de mai sus, dând valori pentru unghiul φ se obțin valorile corespunzătoare pentru μ_e și α_e , redate în tabelele III.7 și III.8.

Tabelul III.7: Valorile momentului de dipol (μ_e) și a polarizabilității (α_e) moleculei de fluoresceină în prima stare excitată în funcție de valorile unghiului dintre momentul de dipol în starea excitată, respectiv în starea fundamentală

φ	μ_{e} (D)	$\alpha_e (\text{\AA}^3)$	φ	μ_{e} (D)	$\alpha_e (\text{\AA}^3)$
(grade)			(grade)		
0	7.80355	75.75187	44.83	11.10471	66.3453
10	7.92619	75.46116	44.84	11.10671	66.33861
20	8.31446	74.51087	44.85	11.10871	66.33191
30	9.03843	72.61762	44.86	11.11071	66.32521
40	10.25335	69.08552	44.87	11.11271	66.3185

42	10.57985	68.06046	44.88	11.11472	66.31179
44	10.94247	66.88433	44.89	11.11672	66.30507
44.5	11.03933	66.56346	44.9	11.11873	66.29835
44.6	11.05902	66.4979	45	11.13884	66.23087
44.7	11.07881	66.43186	50	12.30233	62.12078
44.8	11.09872	66.36535	60	16.0613	46.05344
44.81	11.10071	66.35867	70	24.6598	-6.71271
44.82	11.10271	66.35199			

Tabelul III.8: Valorile momentului de dipol (μ_e) și a polarizabilității (α_e) moleculei de fluoresceină sodică în prima stare excitată în funcție de valorile unghiului dintre momentul de dipol în starea excitată, respectiv în starea fundamentală

φ	μ_{e} (D)	$\alpha_e (\text{\AA}^3)$	φ	μ_{e} (D)	α_e (Å ³)
(grade)			(grade)		
0	20.18051	79.16196	3.55	20.22	67.40998
1	20.18364	78.2317	3.56	20.22023	67.3435
2	20.19303	75.43861	3.57	20.22045	67.27684
3	20.2087	70.77567	3.58	20.22068	67.20998
3.1	20.21062	70.20612	3.59	20.2209	67.14294
3.2	20.21259	69.61775	3.6	20.22113	67.0757
3.3	20.21463	69.01054	3.7	20.22342	66.39297
3.4	20.21673	68.38447	3.8	20.22577	65.69132
3.5	20.2189	67.73953	3.9	20.22819	64.97072
3.51	20.21912	67.674	4	20.23067	64.23117
3.52	20.21934	67.60828	5	20.25898	55.78865
3.53	20.21956	67.54237	10	20.49751	-15.81897
3.54	20.21978	67.47627			

În figurile III.15 și III.16 sunt reprezentate dependențele polarizabilității în prima stare excitată în funcție de unghiul dintre momentul de dipol în prima stare excitată și cel în starea fundamentală pentru moleculele de fluoresceină, respectiv fluoresceină sodică.



Fig. III.15: Polarizabilitatea moleculei de fluoresceină în prima stare

III.4. Studiul fluoresceinei și fluoresceinei sodice în soluții ternare

Studiul moleculelor de fluoresceină și fluoresceină sodică în soluții ternare s-a realizat utilizându-se solventul binar apă + etanol în diferite fracții molare x. Datele solvatocromice pentru cele două molecule se regăsesc în tabelele III.9 și III.10. Pentru stabilirea contribuției fiecărui tip de interacțiune intermoleculară la deplasarea totală a benzii electronice de absorbție s-a utilizat relația Kamlet-Abboud-Taft. Parametrii Kamlet-Abboud-Taft π^* , α și β sunt, de asemenea, incluși în tabelele III.9 și III.10. Regresia liniară multiplă aplicată datelor solvatocromice conduce la următoarele ecuații:

- pentru fluoresceină:

$$\bar{\nu}_{calc} (\text{cm}^{-1}) = 20319.10 + 644.77\pi^* + 154.29\alpha - 268.04\beta, \quad \text{(III.9)}$$

- pentru fluoresceina sodică:

$$\bar{\nu}_{calc} (\text{cm}^{-1}) = 16832.22 + 1613.12\pi^* + 757.51\alpha$$

+ 2191.45 β . (III.10)

Tabelul III.9: Datele solvatocromice pentru soluția ternară fluoresceină + apă

+ etanol

X apă	π*	α	ß	$\bar{\nu}_{exp}$	$\bar{\nu}_{calc}$	s π*	aα	bβ
				(cm ⁻¹)	(cm ⁻¹)	(%)	(%)	(%)
0	0.51	0.98	0.83	20636	20602	48.53	22.31	29.16
0.05	0.54	0.97	0.83	20636	20619	50.07	21.52	28.41
0.1	0.57	0.96	0.84	20636	20635	51.36	20.70	27.94
0.15	0.6	0.94	0.83	20636	20653	53.03	19.88	27.09
0.2	0.63	0.93	0.83	20636	20671	54.36	19.20	26.44
0.25	0.65	0.93	0.83	20668	20684	55.13	18.88	25.99
0.3	0.68	0.92	0.82	20701	20704	56.53	18.30	25.17
0.35	0.7	0.91	0.81	20701	20718	57.53	17.89	24.58
0.4	0.73	0.91	0.8	20734	20740	58.72	17.52	23.76
0.45	0.75	0.89	0.79	20734	20752	59.78	16.97	23.25
0.5	0.77	0.9	0.79	20767	20766	60.30	16.86	22.84
0.55	0.8	0.89	0.78	20800	20787	61.49	16.37	22.14
0.6	0.82	0.89	0.77	20800	20802	62.25	16.17	21.58
0.65	0.85	0.89	0.77	20867	20821	63.09	15.81	21.10
0.7	0.9	0.88	0.74	20867	20859	65.04	15.22	19.74
0.75	0.94	0.86	0.71	20900	20889	66.76	14.62	18.62
0.8	1	0.87	0.67	20934	20939	68.70	14.30	17.00
0.825	1.03	0.87	0.66	20968	20960	69.51	14.05	16.44
0.85	1.06	0.9	0.64	21001	20989	70.12	14.25	15.63
0.875	1.09	0.92	0.61	21001	21019	70.99	14.34	14.67
0.9	1.11	0.97	0.59	21035	21044	71.16	14.88	13.96
0.925	1.12	1.03	0.56	21069	21067	71.19	15.67	13.14
0.95	1.13	1.11	0.54	21069	21090	70.85	16.65	12.50
0.975	1.13	1.18	0.52	21104	21106	70.43	17.60	11.97
1	1.13	1.26	0.5	21138	21123	69.92	18.66	11.42

Tabelul III.10: Datele solvatocromice pentru soluția ternară fluoresceină sodică + apă + etanol

x _{apă}	π*	α	ß	$\bar{\nu}_{exp}$	$\bar{\nu}_{calc}$	s π*	aα	bβ
				(cm ⁻¹)	(cm ⁻¹)	(%)	(%)	(%)
0	0.51	0.98	0.83	20189	20216	24.31	21.94	53.75
0.05	0.54	0.97	0.83	20283	20257	25.43	21.46	53.11
0.1	0.57	0.96	0.84	20314	20320	26.37	20.85	52.78
0.15	0.6	0.94	0.83	20346	20331	27.66	20.35	51.99
0.2	0.63	0.93	0.83	20346	20372	28.71	19.90	51.39
0.25	0.65	0.93	0.83	20378	20404	29.36	19.72	50.92
0.3	0.68	0.92	0.82	20409	20423	30.55	19.41	50.04
0.35	0.7	0.91	0.81	20442	20426	31.42	19.18	49.40
0.4	0.73	0.91	0.8	20474	20452	32.53	19.04	48.43
0.45	0.75	0.89	0.79	20474	20447	33.46	18.65	47.89
0.5	0.77	0.9	0.79	20506	20487	33.98	18.65	47.37
0.55	0.8	0.89	0.78	20506	20506	35.13	18.35	46.52
0.6	0.82	0.89	0.77	20538	20517	35.90	18.30	45.80
0.65	0.85	0.89	0.77	20538	20565	36.73	18.06	45.21
0.7	0.9	0.88	0.74	20571	20572	38.82	17.82	43.36
0.75	0.94	0.86	0.71	20571	20556	40.72	17.50	41.78
0.8	1	0.87	0.67	20560	20573	43.13	17.62	39.25
0.825	1.03	0.87	0.66	20560	20599	44.11	17.49	38.40
0.85	1.06	0.9	0.64	20635	20626	45.07	17.97	36.96
0.875	1.09	0.92	0.61	20635	20624	46.37	18.38	35.25
0.9	1.11	0.97	0.59	20635	20651	46.90	19.24	33.86
0.925	1.12	1.03	0.56	20668	20646	47.37	20.46	32.17
0.95	1.13	1.11	0.54	20668	20679	47.38	21.86	30.76
0.975	1.13	1.18	0.52	20700	20688	47.27	23.18	29.55
1	1.13	1.26	0.5	20700	20705	47.07	24.64	28.29

În figura III.17 sunt reprezentate dependențele numerelor de undă corespunzătoare maximelor benzilor electronice de absorbție ale fluoresceinei, respectiv fluoresceinei sodice, calculate cu ajutorul relațiilor (III.9) și (III.10), de cele experimentale. Se observă o foarte bună corelație, atât pantele, cât și coeficienții de corelație multiliniară având valori apropiate de 1.

În figura III.18 sunt reprezentate contribuțiile fiecărui tip de interacțiune intermoleculară la deplasările totale ale benzilor electronice de absorbție ale fluoresceinei, respectiv fluoresceinei sodice, în funcție de fracția

molară a apei în solventul binar cu etanol. Se observă diferențe semnificative în comportamentul celor două molecule. În cazul fluoresceinei, interacțiunile universale (caracterizate de termenul $s\pi^*$) sunt dominante pentru orice valoare a fracției molare a apei. În cazul fluoresceinei sodice, interacțiunile specifice cu formare de legături de hidrogen prin acceptare



Fig. III.17: Dependențele numerelor de undă corespunzătoare maximelor benzilor electronice de absorbție ale fluoresceinei (a), respectiv fluoresceinei sodice (b), calculate cu ajutorul relațiilor (III.9) și (III.10), de cele experimentale



Fig. III.18: Contribuțiile fiecărui tip de interacțiune intermoleculară la deplasările totale ale benzilor electronice de absorbție ale fluoresceinei (a),

respectiv fluoresceinei sodice (b), în funcție de fracția molară a apei în solventul binar cu etanol

de protoni (caracterizate prin termenul $b\beta$) sunt dominante până la o valoare a fracției molare a apei de aproximativ 0.75, peste această valoare fiind dominante interacțiunile universale.

Aplicarea modelului statistic celular al soluțiilor cu trei componente permite determinarea diferenței dintre energiile de interacțiune moleculă – moleculă, de tip fluoresceină/fluoresceină sodică – apă, respectiv fluoresceină/fluoresceină sodică – etanol. Aceste valori oferă o estimare a ordinului de mărime a energiei legăturilor de hidrogen. Datele obținute sunt reprezentate în figura III.19.



Fig. III.19: Rezultatele aplicării modelului statistic celular al soluțiilor cu trei componente pentru fluoresceină (a), respectiv fluoresceină sodică (b), dizolvate în solventul binar apă + etanol

Aplicarea modelului Bosch-Rosés pentru datele solvatocromice din tabelele III.9 și III.10 permite obținerea de informații legate de formarea complexului 1:1 dintre apă și etanol. Rezultatele obținute pentru fracțiile molare ale apei, etanolului și complexului 1:1 apă-etanol în prima sferă de solvatare a moleculei de fluoresceină, respectiv fluoresceină sodică, sunt reprezentate în figura III.20. Se observă că prezența complexului 1:1 format între moleculele de solvent nu poate fi neglijată, fracția molară a acestuia în prima sferă de solvatare atingând valori de peste 50% în cazul fluoresceinei, respectiv peste 65% în cazul fluoresceinei sodice. Întrucât interacțiunea dintre moleculele de fluoresceină, respectiv fluoresceină sodică, cu moleculele de solvent din prima sferă de solvatare este cea mai importantă (datorită distanței mici între molecule și dependenței de R^{-6} a tăriei interacțiunilor), s-a realizat o estimare comparativă a compoziției primei sfere de solvatare aplicându-se toate cele trei modele ale soluțiilor ternare studiate: modelul statistic celular, modelul Suppan și, respectiv, modelul Bosch-Rosés. Rezultatele obținute sunt ilustrate în figura III. 21, observânduse o foarte bună corelație între estimările realizate cu cele trei modele de soluții ternare.



Fig. III.20: Fracțiile molare ale apei, etanolului și complexului 1:1 apăetanol în prima sferă de solvatare a moleculei de fluoresceină (a), respectiv fluoresceină sodică (b), estimate din modelul Bosch-Rosés

CAPITOLUL IV

Noi perspective asupra modificărilor induse de solvenți în refractivitatea și rotația specifică a soluțiilor de oxid de polipropilenă

IV.1. Introducere

Chiralitatea este o proprietate geometrică a unor obiecte care nu sunt superpozabile cu imaginea lor în oglindă. Termenul derivă din cuvântul grec "cheir", care înseamnă "mână", reflectând faptul că mâinile umane sunt un exemplu clasic de obiecte chirale. Dacă observăm mâinile noastre, vedem că ele sunt imagini în oglindă una a celeilalte și nu pot fi suprapuse exact. Aceasta este esența chiralității. În chimie, chiralitatea este un concept crucial, deoarece multe molecule biologice esențiale, cum ar fi aminoacizii și carbohidrații, sunt chirale. Aceasta înseamnă că molecula are două forme care sunt imagini în oglindă, numite enantiomeri. Enantiomerii au aceleași proprietăți fizice și chimice în multe aspecte, dar pot interacționa diferit cu alte molecule chirale, ceea ce duce la comportamente biologice distincte.

Majoritatea compusilor macromoleculari naturali prezintă o caracteristică structurală interesantă, cunoscută sub numele de chiralitate (Zhou s.a., 2020; Moein, 2021). Aceasta denotă faptul că nu este posibilă suprapunerea unei structuri chimice peste imaginea sa în oglindă, chiar dacă miscările de rotație sau translație sunt aplicate. Acest aspect are o importanță extraordinară într-o varietate de structuri biologice și procese fiziologice (Ahmed ş.a., 2022). Materialele chirale au atras atenția comunității științifice pentru a elucida implicarea procedurilor rafinate de autoasamblare a naturii pentru a crea noi arhitecturi funcționale cu proprietăți unice (Miao ș.a., 2023; Denmark, 2019). După numeroase eforturi, s-a demonstrat că chiralitatea polimerilor poate fi generată de centrii stereogeni din catena de bază sau de chiralitatea segmentelor specifice (de exemplu, nucleotidele). În alte cazuri, sa constatat că anumite macromolecule prezintă arhitecturi chirale ca rezultat al conformației induse a lanțurilor care sunt construite pe baza unor subunități achirale (Denmark, 2019).

Un interes deosebit a fost acordat studiului interacțiunii radiației optice cu polimerii chirali, pentru a evidenția factorii care afectează activitatea

optică, legați de stereochimia compusului (Yashima ș.a., 2009). Unele studii arată că rotația optică este influențată nu numai de structura chimică, ci și de inserția unui aditiv în soluția de polimer (Kumar ș.a., 2022; Erlander și Tobin, 1968), pH (Golub și Pickett, 1954), temperatură (Klabunovskii, 1966; Koralewski ș.a., 2007), sau tipul de solvent și amestec (Buntjakov și Averyanova, 1972; Werbowyj și Gray, 1984; Dintzis ș.a., 1971). În ceea ce privește influența solventului asupra activității optice, s-a dovedit că natura solventului are efecte asupra interacțiunilor din sistem și, de asemenea, asupra conformației (prin modificări ale unor unghiuri diedrale) (Buntjakov și Averyanova, 1972; Haghdani ș.a., 2017). Cunoașterea aprofundată a acestor aspecte este benefică pentru proiectarea unor materiale noi cu activitate optică controlabilă.

În general, activitatea optică este determinată experimental prin polarimetrie, care presupune deplasarea luminii polarizate prin proba examinată și evaluarea unghiului de rotație al planului de vibrație al câmpului electric al radiatiei la iesirea din mediul chiral. Majoritatea polarimetrelor permit experimente la o lungime de undă fixă, în timp ce dispozitivele care permit evaluarea dispersiei rotației optice (ORD) sunt mai costisitoare. O procedură alternativă pentru determinarea ORD a fost dezvoltată recent, bazându-se pe spectrul canelat (Pop ș.a., 1994; Barzic ș.a., 2015, Cosutchi ș.a., 2015). Acesta este definit ca un spectru în care intensitatea prezintă o modulatie periodică a functiei de numărul de undă si este un instrument util pentru examinarea proprietătilor de dispersie (Traub, 1990; Wang s.a., 2018). Astfel, canelul poate fi considerat ca fiind regiunea spectrului cuprinsă între două minime succesive. Pentru astfel de măsurători, în fasciculul de măsurare al spectrofotometrului se introduc două polarizoare și celula cu soluția studiată, plasată între ele, în timp ce în fasciculul de compensare se introduc alte două filtre de polarizare (Barzic ş.a., 2015; Dorohoi ş.a., 2023). La ieșirea din mediul anizotrop, proiectia intensității câmpului electric poate fi descrisă prin intermediul unei expresii care leagă birefringența circulară (Δn), concentrația solutiei si grosimea probei. Radiatia care iese din solutia de polimer chiral prezintă componente cu diferite grade de rotație. Prin reprezentarea minimelor și maximelor densității fluxului emergent (pe baza spectrelor canelate înregistrate) în functie de lungimea de undă, este posibilă determinarea birefringentei si parametrului de dispersie al acesteia (δ). Deoarece rotatia specifică ($[\theta]$) este legată de birefringență, este foarte usor să se calculeze rotatia optică la diferite lungimi de undă.

Dintre polimerii optic activi, oxidul de polipropilenă (PPO) este un polimer sintetic care prezintă în lanțurile sale unități hidrofobe și hidrofile alternante (Yi ș.a., 2011). Astfel, PPO se caracterizează printr-o bună solubilitate în mulți solvenți. De asemenea, acest material macromolecular este lipsit de toxicitate, fiind utilizat în prepararea produselor cosmetice, produselor alimentare, excipienților pentru medicamente și componentelor pentru optică neliniară sau fotonică (Baev și Prasad, 2017; Kauranen ș.a., 1996). ORD pentru PPO a fost măsurată într-un mediu benzenic folosind tehnica spectrului canelat (Brazic ș.a., 2015), constatându-se că rotația specifică scade pe măsură ce lungimea de undă a luminii crește.

Rezultatele descrise în prezentul capitol contribuie la eforturile anterioare (Barzic ș.a., 2015), prin examinarea efectelor induse de solvenți asupra ORD a soluțiilor de PPO în benzonitril, disulfură de carbon, cloroform, acetat de etil și p-dioxan. S-a efectuat o investigație mai aprofundată pentru a dobândi o mai bună înțelegere a impactului caracteristicilor solvenților asupra variațiilor în comportamentul optic al PPO.

Dea semenea, s-au efectuat teste reologice pentru a obține informații privind corelația dintre răspunsul la forfecare și interacțiunile PPO-solvent. Modelarea cuanto-mecanică, realizată cu ajutorul teoriei funcționalei de densitate (DFT), efectuată asupra unitătii structurale a PPO în prezenta moleculelor de solvent au relevat posibila formare de legături de hidrogen în funcție de tipul de solvent. De asemenea, tipul de solvent afectează proprietățile dispersive ale indicelui de refracție, astfel că parametrii optici liniari și neliniari ai PPO pot fi ajustați prin selectarea adecvată a mediului de solvatare. Metoda spectrului canelat a fost aplicată soluțiilor pentru a obține noi informatii în ceea ce priveste implicatiile solventului asupra birefringentei circulare a PPO, parametrului ei de dispersie, si rotatiei specifice la diferite lungimi de undă. S-a constatat că interacțiunile polimer-solvent produc modificări semnificative în aspectul spectrelor canelate, inclusiv asupra curbelor ORD. Acest lucru a fost sustinut și de studiile DFT asupra energiei potențiale de torsiune pentru unghiul diedru O1-C2-C3-O4 din PPO, a cărui mărime a fost mai mică atunci când s-au utilizat solventi polari. O astfel de corelație între modelarea moleculară și datele reologice și optice nu a fost raportată în literatura de specialitate, aducând noi perspective asupra rolului compatibilitătii polimerului chiral cu solventul asupra ajustării proprietătilor reologice și optice ale PPO. Aceste noi aspecte contribuie la înțelegerea comportamentului în soluție a structurilor polimere chirale în medii cu polaritate distinctă și o capacitate variabilă de formare a legăturilor de hidrogen, în relație cu performanța optică a materialului. Acest lucru stă la baza proiectării arhitecturilor macromoleculare de interes practic în domeniul fotonicii și al dispozitivelor biomedicale.

IV.2. Materiale utilizate

Oxidul de polipropilenă (PPO) este un polimer cu o structură chimică distinctă, care atrage tot mai mult interes în domeniul medical datorită proprietăților sale unice. PPO este un polimer aromatic obținut prin polimerizarea oxidativă a monomerului 2,6-dimetilfenol, caracterizat printr-o structură repetitivă de unităti de fenilen legate prin punti de oxigen. Această structură conferă PPO o stabilitate termică și chimică excepțională, alături de o rezistență excelentă la oxidare și proprietăți mecanice remarcabile. În medicină, aceste proprietăti fac din PPO un material promitător pentru aplicatii variate, cum ar fi dispozitivele medicale implantabile, sisteme de eliberare controlată a medicamentelor și echipamente medicale rezistente la sterilizare. Proprietătile sale de biocompatibilitate si stabilitate la temperaturi înalte îl fac de asemenea ideal pentru utilizarea în tehnologiile avansate de imagistică și în dispozitivele de diagnostic. Această introducere va explora în detaliu structura chimică a PPO și modul în care aceasta contribuie la aplicabilitatea sa extinsă în domeniul medical, evidențiind potențialul său de a îmbunătăți și revoluționa tehnologiile medicale moderne.

Oxidul de polipropilenă (PPO) și solvenții utilizați au fost achiziționați de la Sigma Aldrich (acum Merck), St. Louis, MO, SUA. Structura chimică a polimerului este prezentată în schema 1.



Schema 1: Structura chimică a PPO.

Soluțiile de polimer au fost preparate prin dizolvarea a 2.5 g de pulbere de PPO în 100 ml din fiecare dintre următorii solvenți, achiziționați de la Sigma Aldrich (acum Merck): benzonitril (anhidru, \geq 99%), disulfură de carbon (anhidru, \geq 99%), cloroform (anhidru, \geq 99%, conținea 0.5-1.0% etanol ca stabilizator), acetat de etil (anhidru, \geq 99.8%) și p-dioxan (anhidru, \geq 99.8%). pH-ul soluțiilor de polimeri nu a fost variat în mod intenționat în timpul experimentelor, iar micile variații au fost cauzate de combinația de PPO (pH = 4) cu solvenții selectați, având valori de pH cuprinse între 4 și 7.

IV.3. Caracterizare

Comportamentul reologic al probelor de PPO a fost analizat pe dispozitivul Bohlin CS50 (Malvern Instruments Ltd., Malvern, Marea Bitanie). Sistemul de măsurare utilizat a avut o geometrie conică/placă (4 cm/4°) cu o distanță de 150 μ m. Vâscozitățile de forfecare au fost înregistrate pe un interval de viteze de forfecare de 0.1-100 s⁻¹ (la 25°C), iar pentru evaluarea energiei de activare temperatura a fost variată între 25 și 45°C. Modulele de forfecare au fost măsurate în regimul vâscoelastic liniar al probelor, în care modulele reologice nu au fost afectate de amplitudinea de deformare. Experimentele de baleiaj a frecvenței au implicat o aplicare de 0.1-50 Hz și o presiune de 1 Pa.

Testarea refractometrică a fiecărei soluții de PPO a fost efectuată la 25° C pe un echipament Abbe cu mai multe lungimi de undă (Anton Paar GmbH, Graz, Austria) cu o precizie de 10^{-4} .

Modelarea moleculară a fost realizată cu software-ul Gaussian 16 (Gaussian, Inc., Wallingford, CT, SUA) (Frisch ș.a., 2016). Teoriei funcționalei de densitate (DFT) a fost utilizată pentru calculele propuse. Metoda PBE0/6-31+G(d,p) a fost utilizată pentru optimizare și calculele de singur punct. A fost efectuată scanarea unghiului de torsiune corespunzător atomilor O1-C2-C3-O4 din unitatea funcțională a PPO pentru a căuta variantele conformaționale. Acest lucru a fost realizat luând în considerare unghiul diedru și incluzând efectul solventului (model implicit). După atingerea conformației minime globale, au fost adăugate două molecule de solvent în prezența PPO, pentru a testa posibila apariție a interacțiunilor specifice (de exemplu legături de hidrogen). Perechea solut-solvent a fost reoptimizată pentru a obține echilibrul sistemului molecular într-un model implicit de solvent. Apoi, s-a efectuat recalcularea matricei Hessian (calculul frecvenței) pentru a verifica dacă frecvențele negative lipsesc, confirmând, astfel, starea de echilibru a sistemului.

Pe baza analizelor teoretice, lungimea legăturii de hidrogen a fost estimată ca fiind mai mică de 3 Å. Funcționala PBE0 (Adamo și Barone, 1999) poate prezice rezultate fiabile referitoare la parametrii structurali intramoleculari/intermoleculari, precum și relativ la efectul conformațional în compușii organici (Isac ș.a., 2019; Airinei ș.a., 2017; Isac ș.a., 2020). Setul de baze 6-31+G(d,p) utilizat împreună cu o metodă funcțională a raportat o bună estimare a funcțiilor de undă ale structurilor optimizate (Isac ș.a., 2020).

Spectrele canelate ale tuturor soluțiilor au fost înregistrate la temperatura ambiantă (25°C), utilizând un spectrofotometru UV-VIS (Carl Zeiss Jena, Jena, Germania). Aparatul a fost dotat cu un sistem de achiziție de date, care a permis înregistrarea spectrelor cu o rezoluție de 0.2 nm. Pentru măsurători a fost utilizată o celulă transparentă cu dimensiunea de 2.5 dm. Configurația experimentală este detaliat descrisă în (Dorohoi ș.a., 2023). Pe scurt, spectrofotometrul cu fascicul dublu a funcționat folosind lumină liniar polarizată, care a fost produsă prin plasarea polarizorilor în dispozitiv de-a lungul fasciculului de probă și de-a lungul fasciculului de referință. Mai exact, celula cu soluție de polimer a fost introdusă în fasciculul de măsurare între doi polarizori cu directii de transmisie încrucisate, în timp ce în fasciculul de referință, polarizorii aveau o orientare paralelă (pentru compensarea absorbției). Prin această procedură, lumina liniar polarizată a trecut prin soluția de polimer chiral, iar componentele sale ordinară și extraordinară suferă interferentă. Astfel, intensitatea semnalului spectral înregistrat a prezentat o modulație periodică a lungimii de undă. Spectrul canelat a fost obținut cu o viteză de 2 cm⁻¹/s. În acest fel, a fost posibilă înregistrarea modificărilor densității de flux de la un canal la cel vecin.

CONCLUZII GENERALE

Această teză de doctorat explorează în detaliu diverse aspecte ale solvatocromismului și aplicațiile acestuia în diferite domenii, inclusiv farmacologie, chimie analitică și chimie-fizică. În plus, sunt abordate reacțiile de acilare a 6-acidului aminopenicilanic cu derivați de triazol, precum și analiza comportamentului spectral și optic al diverselor soluții și polimeri.

Studiul solvatocromismului este util în multiple domenii, cum ar fi farmacologia, unde compușii solvatocromici pot monitoriza și controla dizolvarea unui compus în organism, sau analiza mediului înconjurător, unde pot fi utilizați pentru a detecta și cuantifica compușii poluanți.

Modelele fizice aplicate în solvatocromism sunt instrumente esențiale pentru înțelegerea proceselor de solvatare și dezvoltarea de noi materiale cu proprietăți deosebite.

Modelele pentru soluții ternare sunt foarte utile pentru a înțelege interacțiunile dintre solut și solvenți. Modelul statistic celular și modelul Suppan sunt deosebit de eficiente pentru evaluarea constantelor de solvatare.

Deși există mai multe modele disponibile, modelul Suppan se remarcă prin estimările sale precise și reproductibile și poate fi aplicat pentru o gamă largă de solvenți și molecule.

Utilizarea 5-tioacetaților de sodiu ai 1,2,4-triazolilor ca agenți de acilare a acidului 6-aminopenicilanic a condus la prepararea unor noi peniciline semisintetice cu potențial terapeutic important.

Analizele elementare și spectrale (FT-IR, 1H- și 13C-NMR) au confirmat structurile intermediarilor și ale produselor finale.

Unele dintre penicilinele sintetizate au prezentat activitate biologică promițătoare, comparabilă cu amoxicilina, fiind active inclusiv împotriva germenului gram-negativ Pseudomonas aeruginosa.

Studiul a arătat că fluoresceina sodică este mai stabilă și mai reactivă decât fluoresceina simplă, având un moment de dipol semnificativ mai mare și o arie a suprafeței polare mai mică, favorizând penetrarea membranelor celulare și a barierei hematoencefalice.

Modelele Kamlet-Abboud-Taft și Catalán au fost utilizate pentru a estima contribuția interacțiunilor intermoleculare la deplasarea benzii de absorbție, arătând o bună corelație între datele experimentale și cele calculate. În soluțiile ternare de etanol și apă, interacțiunile universale domină în cazul fluoresceinei, în timp ce pentru fluoresceina sodică interacțiunile specifice sunt dominante până la o anumită fracție molară a apei.

Modelul statistic celular și modelul Bosch-Rosés au permis evaluarea energiilor de interacțiune și compoziția primei sfere de solvatare, subliniind importanța interacțiunilor moleculare în medii solvatocromice complexe.

Interacțiunile dintre sistemele PPO și solvenții slab polari duc la o energie de activare a curgerii mai mică și la o rază de interacțiune solut-solvent mai mare.

Analizele reologice și modelarea moleculară au evidențiat corelația dintre natura solventului și răspunsul optic, relevând variații în birefringența circulară și rotația specifică în funcție de polaritatea solventului.

Aceste descoperiri au implicații practice pentru proiectarea arhitecturilor supramoleculare în dispozitive fotonice sau biomedicale.

Această cercetare a demonstrat importanța studiului solvatocromismului și a interacțiunilor solut-solvent în dezvoltarea de noi materiale și compuși cu aplicații în diverse domenii științifice și industriale. Utilizarea diferitelor modele fizice și teoretice a permis o înțelegere detaliată a fenomenelor de solvatare și a contribuit la avansarea cunoștințelor în acest domeniu. Rezultatele obținute deschid noi perspective pentru aplicarea acestor cunoștințe în dezvoltarea medicamentelor, analiza mediului și proiectarea de dispozitive optice avansate.

BIBLIOGRAFIE- Selecție

Abe, T. (1990) Improvements of the empirical π^* solvent polarity scale. Bull. Chem. Soc. Jpn. 63: 2328-2338.

Barzic, A.I.; Dimitriu, D.G. și Dorohoi, D.O. (2015) New method for determining the optical rotatory dispersion of hydroxypropyl cellulose polymer solutions in water. Polym. Eng. Sci. 55: 1077–1081.

Barzic, A.I.; Dimitriu, D.G. și Dorohoi, D.O. (2015) Optical Rotatory Dispersion of Poly(propylene oxide) in Benzene Solution Determined from Channeled Spectra. Int. J. Polym. Anal. Charact. 20: 565–571.

Borah, D.J. și Mostako, A.T.T. (2020) Investigation on dispersion parameters of molybdenum oxide thin films via Wemple–DiDomenico (WDD) single oscillator model. Appl. Phys. A 126: 818.

Babusca, D.; Morosanu, C. și Dorohoi, D.O. (2017) Spectral study of specific interactions between zwitterionic compounds and protic solvents. Spectrochim. Acta A 172: 58-64.

Berthelot, M.M. și Saint-Gilles, L.P. (1863b) Recherches sur les affinités. De la formation et de la décomposition des éthers. Troisième partie. De la limite en général. Ann. Chim. Phys. 66: 225-359.

Block, H. și Walker, S.M. (1973) A modification of the Onsager theory for a dielectric. Chem. Phys. Lett. 19: 363-364.

Brady, J.E. și Carr, P.W. (1985) An analysis of dielectric models of solvatochromism. J. Phys. Chem. 89: 5759-5766.

Buncel, E. Rajagopal, S. (1989) Solvatochromic studies of novel azo merocyanine dyes. The π^* azo scale of solvent polarity. J. Org. Chem. 54: 798-809.

Casimir, H.B.G. și Polder, D. (1948) The influence of retardation on the London-van der Waals forces. Phys. Rev. 73: 360-372.

Catalán, J. (2009) Toward a generalized treatment of the solvent effect based on four empirical scales: Dipolarity (SdP, a new scale), polarizability (SP), acidity (SA), and basicity (SB) of the medium. 113: 5951-5960.

Catalán, J.; Díaz, C.; López, V.; Pérez, P.; de Paz, J.-L.G. și Rodríguez, J.G. (1996) A generalized solvent basicity scale: The solvatochromism of 5nitroindoline and its homomorph 1-methyl-5-nitroindoline. Liebigs Ann. 1996: 1785-1794.

Dorohoi, D.O.; Postolache, M.; Nechifor, C.D.; Dimitriu, D.G.; Albu, R.M.; Stoica, I. și Barzic, A.I. (2023) Review on optical methods used to characterize

the linear birefringence of polymer materials for various applications. Molecules 28: 2955.

Dutt, G.B. (2005) Molecular Rotation as a Tool for Exploring Specific Solute–Solvent Interactions. ChemPhysChem 6: 413–418.

Dorohoi, D.O. (1998) Fizica stării lichide, modele și experimente. Iasi: Ed. Gama.

Drago, R.S. (1992) A unified scale for understanding and predicting nonspecific solvent polarity: A dynamic cavity model. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1992: 1827-1838.

Ferry, J.D.; Foster, E.L.; Browning, G.V. și Sawyer, W.M. (1951) Viscosities of concentrated polyvinyl acetate solutions in various solvents. J. Colloid Sci. 6: 377–388.

Grunwald, E. și Winstein, S. (1948) The correlation of solvolysis rates. J. Am. Chem. Soc. 70: 846-854.

Hantzsch, A. (1922) Über die Halochromie und "Solvatochromie" des Dibenzal-acetons und einfacherer Ketone, sowie ihrer Ketochloride. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 55: 953-979.

Kamlet, M.J.; Minesinger, R.R. și Gilligan, W.H. (1972) Hydrogen-bonded complex formation as evidenced by solvatochromic shifts. J. Am. Chem. Soc. 94: 4744-4746.

Kamlet, M.J.; Abboud, J.L. și Taft, R.W. (1977) The solvatochromic comparison method. 6. The π^* scale of solvent polarities. J. Am. Chem. Soc. 99: 6027-6038.

Kawski, A. (1964) Der Einfluss Polarer Moleküle auf die Elektronenspektren von 4-Aminophthalimid. Acta Phys. Pol. 25: 285-290.

Keesom, W. M. (1921) Die van der Waalsschen Kohäsionskräfte. Physik. Z. 22: 129-141.

Khajehpour, M.; Welch, C.M.; Kleiner, K.A. şi Kauffman, J.F. (2001) Separation of dielectric nonideality from preferential solvation in binary solvent systems: an experimental examination of the relationship between solvatochromism and local solvent composition around a dipolar solute. J. Phys. Chem. A 105: 5372-5379.

Marcus, Y. (2002) Solvent Mixtures: Properties and Selective Solvation. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group.

Mataga, N.; Kaifu, Y. și Koizumi, M. (1956) Solvent effects upon fluorescence spectra and the dipolemoments of excited molecules. Bull. Chem. Soc. Jpn. 29: 465-470.

Mazurenko, Y.T. (1972) Universalnie vzaimodeistvii v treh componentov jidkostiah. Opt. Spektrosk. XXXIII: 1060-1064.

Pop, V.; Dorohoi, D.O. și Delibas, M. (1986) Considerations on the statistic model of the intermolecular interactions in ternary solutions. An. Stiint. Univ. Al. I. Cuza Iasi s.Ib 32: 79-84.

Reichardt, C. și Dimroth, K. (1968) Lösungsmittel und empirische Parameter zur Charakterisierung ihrer Polarität. Forschr. Chem. Forsch. 11: 1-73.

Suppan, P. (1987) Local polarity of solvent mixtures in the field of electronically excited molecules and exciplexes. J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1 83: 495-509.

Lupascu, D.; Tuchilus, C. și Profire, L. (2008) Physico-chemical and antimicrobial properties of novel rutin derivatives with 6 aminopenicillanic. Farmacia 56: 501-506.

Mathew, V.; Keshavayya, J.; Vaidya, V.P. și Giles, D. (2007) Studies on synthesis and pharmacological activities of 3,6-disubstituted-1,2,4-

triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and their dihydro analogues. Eur. J. Med. Chem. 42: 823–840.

Moise, M.; Sunel, V.; Profire, L.; Popa, M.; Desbrieres, J. și Peptu, C. (2009) Synthesis and biological activity of some new 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4triazole compounds containing a phenylalanine moiety. Molecules 14: 2621– 2631.

Moise, M.; Sunel, V.; Holban, M.; Desbrieres, J.; Peptu, C. şi Lionte, C. (2012) Double crosslinked chitosan and gelatin submicronic capsules entrapping aminoacid derivatives with potential antitumoral activity. J. Mater. Sci. 47: 8223–8233.

National Committee for Clinical Laboratory Standards (2000a) NCCLS Approval Standard Document M2-A7. Villanova, PA, USA.

National Committee for Clinical Laboratory Standards (2000b) NCCLS Approval Standard Document M2-A5. Villanova, PA, USA.

Neu, H.C. (1974) Antimicrobial Activity and Human Pharmacology of Amoxicillin. J. Infect. Dis. 129: S123–S131.

Padmavathi, V.; Sudhakar Reddy, G.; Padmaja, A.; Kondaiah, P. şi Shazia, A. (2009) Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activities of 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles. Eur. J. Med. Chem. 44: 2106–2112.

Perron, Y.G.; Minor, W.F.; Holdrege, C.T.; Gottstein, W.J.; Godfrey, J.C.; Crast, L.B.; Bable, R.B. și Cheney, L.C. (1960) Derivatives of 6-aminopenicillanic acid. I. Partially synthetic penicillins prepared from aryloxyalkanoic acids. J. Am. Chem. Soc. 82: 3934–3938.

Pintilie, O.; Moise, M.; Profire, L. și Sunel, V. (2006) Synthesis and biological activities of some beta-lactamic derivatives. Farmacia 54: 61-69.

Krishnan, R.; Binkley, J.S.; Seeger, R. și People, J.A. (1980) Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set of correlated wave functions. J. Chem. Phys. 72: 650-654.

Kuroiwa, T.; Kajimoto, Y. și Ohta, T. (1998) Development of a fluorescein operative microscope for use during malignant glioma surgery. A technical note and preliminary report. Surg. Neurol. 50: 41-49.

Wang, Y.-F.; Wang, T.-T.; Liang, J.-W.; Wang, Y.-S. şi Laude, V. (2018) Channeled spectrum in the transmission of phononic crystal waveguides. J. Sound Vib. 437: 410–421.

Shen, Y.; Wang, Y.; Hamley, I.W.; Qi, W.; Su, R. şi He, Z. (2021) Chiral selfassembly of peptides: Toward the design of supramolecular polymers with enhanced chemical and biological functions. Prog. Polym. Sci. 123: 101469.

Soliman, T.S.; Vshivkov, S.A. şi Elkalashy, S.I. (2020) Structural, linear and nonlinear optical properties of Ni nanoparticles – Polyvinyl alcohol nanocomposite films for optoelectronic applications. Opt. Mater. 107: 110037. Yashima, E.; Maeda, K.; Iida, H.; Furusho, Y. şi Nagai, K. (2009) Helical polymers: Synthesis, structures, and functions. Chem. Rev. 109: 6102–6211. Yi, Z.; Zhu, L.; Xu, Y.; Jiang, J. şi Zhu, B. (2011) Polypropylene glycol: The

Y1, Z.; Zhu, L.; Xu, Y.; Jiang, J. şi Zhu, B. (2011) Polypropylene glycol: The hydrophilic phenomena in the modification of polyethersulfone membranes. Ind. Eng. Chem. Res. 50: 11297–11305.

Zhang, L.; Zhang, C.; Zhang, W.; Cui, Z.; Fu, P.; Liu, M.; Pang, X. şi Zhao, Q. (2018) Optical activity of homochiral polyamides in solution and solid state: Structural function for chiral induction. ACS Omega, 3: 2463–2469.

Zhu, H.-J.; Ren, J. și Pittman, C.U. (2007) Matrix model to predict specific optical rotations of acyclic chiral molecules. Tetrahedron 63: 2292-2314.

LISTA LUCRĂRILOR ELABORATE PE PARCURSUL STUDIILOR DOCTORALE

I. Articole indexate ISI

• C. Cheptea, A. Zara, D. G. Dimitriu, V. Sunel, D. O. Dorohoi, T. A. Cigu – New semisynthetic penicillins obtained by coupling of the 6-aminopenicillanic acid with 5-mercapto-1,2,4-triazoles-3,4-disubstituted, International Journal of Molecular Sciences 24 (2023) 1497, FI = 5.6 (Q1), SI = 1.028 (Q2);

• Zara, R. M. Albu, I. Stoica, A. I. Barzic, D. G. Dimitriu, D. O. Dorohoi – New insights on solvent-induced changes in refractivity and specific rotation of poly(propylene oxide) systems extracted from channeled spectra, International Journal of Molecular Sciences 25 (2024) 4682, FI = 5.6 (Q1), SI = 1.028 (Q2);

• Cheptea, A. Zara, E. Ambrosi, A. C. Morosanu, M. Diaconu, M. Miron, D. O. Dorohoi, D. G. Dimitriu – On the solvatochromism of fluorescein sodium, Symmetry 16 (2024) 673, FI = 2.7 (Q2), SI = 0.406 (Q3).

II. Comunicări la conferințe internaționale

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.

III. Comunicări la conferințe naționale

M. Diaconu, A. Zara, A. C. Morosanu, D. G. Dimitriu, D. O. Dorohoi – Comparative quantum-mechanical and solvatochromic study of fluorescein and fluorescein sodium, A 52-a Conferință Națională "Fizica și Tehnologiile Educaționale Moderne", Iași, 20 mai 2023.