

HABILITATION THESIS

“Heterocyclic compounds

Green synthetic approaches, biomedical and nanomaterials applications”

Găină Ioana Luiza

Rezumat

În această teză este prezentată o selecție a activității mele de cercetare științifică desfășurate după obținerea titlului de doctor în 2001 și câteva direcții de cercetare propuse pentru viitor.

Teza conține două secțiuni, prima parte (I) în care este prezentată o selecție a rezultatelor obținute și este organizată în șapte capitole, respectiv partea a doua (II) în care sunt prezentate câteva direcții de cercetare viitoare și este structurată în trei capitole.

În Partea I, Capitolul I sunt prezentate rezultatele obținute în ceea ce privește sinteza sărurilor de fenotiazinil-piridiiniu folosind metode clasice, sub acțiunea microundelor, ultrasunetelor sau mecanochimic și investigarea proprietăților lor fotofizice prin spectroscopie UV-Vis de absorbție și respectiv emisie de fluorescență (1PE și TPE), precum și posibilele aplicații ca agent de contrast pentru celule de tip melanoma B16-F10, respectiv cromofor pentru nanomateriale cu emisie crescută de fluorescență.

Partea I, Capitolul II conține rezultatele obținute în sinteza de noi porfirine meso- substituie cu derivați aromatici și heterociclici din clasa fenotiazinei precum și complexii metalici ai acestora. Obținerea porfirinelor cu structură complexă s-a realizat prin functionalizarea ulterioară a porfirinelor meso-substituie prin reacții de cuplare-încrucișată Suzuki-Miyaura sau Sonogashira. Proprietățile fotofizice au fost investigate prin spectroscopie UV-vis și de fluorescență (1PE, TPE). Activitatea citotoxică și fotodinamică a fost investigată pe celule de carcinom epidermoid. Capacitatea de colorare a celulelor tumorale ovariene (OVCAR-3, A2780 și A2780cis), a fost investigată prin microscopie de fluorescență (FLIM și TPE-FLIM).

Partea I, Capitolul III conține rezultatele din domeniul nanomaterialelor fluorescente pentru prelevarea și vizualizarea amprentelor papilare de pe suprafețe de sticlă, ceramică, metal, plastic. Nanomaterialele au fost obținute prin înglobarea unor noi săruri metalice ale acidului fenotiazin-3-carboxilic în polivinil pirolidonă. Amestecul de polimer/sare a fost supus electrofilării pentru

obținerea de nanofibre. Morfologia polimerilor electrofilați a fost investigată prin microscopie electronică de scanare (SEM), acestea prezintă o morfologie fibroasă sau granulară cu dimensiune în domeniul nanometric. Vizualizarea amprentelor s-a realizat la lumina zilei sau lumină UV ($\lambda=254\text{nm}$), în ambele cazuri imaginile obținute având o rezoluție foarte bună.

Partea I, Capitolul IV conține rezultatele obținute în sinteza unor noi analogi ai albastrului de metilen (MBA) și a esterilor folici ai acestora (FAE). Pentru sinteză s-au utilizat metode clasice sau s-au propus metode ecologice mai eficiente, cum ar fi iradierea directă și indirectă cu ultrasunete sau o procedura mecano-chimică fără solvent. Analogii albastrului de metilen prezintă o bună internalizare in vitro în celulele de cancer ovarian uman A2780 și OVCAR-3, ceea ce îi face potențiali agenți pentru investigații de microscopie de fluorescență. Unii derivați ai MBA și FAE prezintă proprietăți antimicrobiene împotriva bacteriilor Gram-negative cât și a celor Gram-pozitive prin iradiere cu lumina (aPDT). Activitatea aPDT este corelată cu o bună activitate fotosensibilizatoare a colorantului în reacția de generarea de oxigen singlet $^1\text{O}_2$ la iradierea cu lumină cu lungimea de undă de 660 nm.

Partea I, Capitolul V conține rezultatele obținute în clasa derivaților de tiazol și tiazolo[5,4-b]fenotiazină în ceea ce privește sinteza, proprietățile antioxidante, antiproliferative, antifungice și de inhibare a coroziunii. În cazul derivaților de tiazol și tiazolo[5,4-b]fenotiazină, activitatea antiproliferativă a fost evaluată pe diferite linii celulare tumorale: A2780, MDA-MB231, HeLa, leucemie promielocitară HL-60 și monocitară THP-1. Utilizând tehnici electrochimice, au fost evaluate proprietățile anticorozive ale fenotiazinil-tiazolilor asupra oțelului carbon în soluție acidă, rezultatele experimentale au fost corelate cu modelarea moleculară DFT pentru identificarea unui posibil mecanism de inhibare a coroziunii.

Partea I, Capitolul VI conține rezultatele obținute în sinteza derivaților de amino-10-alkil-10H-fenotiazină, a bazelor Tröger și Schiff precum și a α -aminonitrililor ce conțin unități de fenotiazina. Au fost dezvoltate două noi metode ecologice pentru sinteza regioizomerilor de 2- și 3-amino-10-alkil-10H-fenotiazină, aminarea Buchwald-Hartwig asistată de microunde având rezultate mai bune în sinteza 2-aminofenotiazinei, în timp ce aminarea catalitică Ullmann-Goldberg este mai potrivită pentru derivații de 3-aminofenotiazină. Bazele Schiff au fost obținute printr-o sinteză

asistată de microunde, iar pentru sinteza α -aminonitrililor ce contin unități de fenotiazină sau ferocen, s-a propus o reacție asistată de ultrasunete.

Partea I, Capitolul VII conține rezultatele obținute în sinteza de formil și acetil fenotiazine precum și a produșilor de condensare ai acestora pentru a genera noi derivați care conțin unități fenotiazinice (chalcone, 1,3-dioxani, nitrone, pirazoli și pirazoline). Pe lângă sinteza clasică a acestor compuși, au fost dezvoltate metode de sinteză mai eficiente prin reacții asistate de microunde sau ultrasunete. În cazul sintezelor asistate de microunde au fost testate diverse proceduri inclusiv reacții pe suport solid (silicagel), reacții în solvenți organici sau în apă. Pentru prima dată a fost raportată o reacție Duff de C-formilare regioselectivă a derivaților de fenotiazină N-nesubstituiți.

Sinteza 1,3 dioxanilor conținând unități fenotiazinice a fost realizată sub iradiere cu microunde în apă. Pentru a răspunde la întrebarea firească de ce reacția de acetalizare decurge în apă s-au efectuat calculele cuantice teoretice care ne-au ajutat să înțelegem rezultatele experimentale.

Partea a II-a prezintă direcții de cercetare viitoare în domeniul noilor coloranți funcționali adaptați pentru aplicații medicale, pentru senzori utilizați în ambalajele inteligente, precum și pentru aplicații în prelevarea și vizualizarea amprentelor papilare. Primul capitol prezintă direcțiile de cercetare în sinteza unor noi derivați de ftalocianină care absorb și emit în NIR, pentru aplicații în terapia fotodinamică. Al doilea capitol conține direcții de cercetare în sinteza unor noi derivați de porfirine și ftalocianine care pot funcționa ca fotosensibilizatori în generarea de oxigen singlet și specii reactive de oxigen (ROS), pentru inactivarea fotodinamică a microorganismelor patogene.

Al treilea capitol prezintă direcții de cercetare în proiectarea și fabricarea unor noi senzori de oxigen și prospețime pentru aplicații în domeniul ambalajelor alimentare.

Capitolul patru este dedicat aplicării coloranților funcționali în fabricarea de noi nanomateriale cu aplicații în știința criminalistică pentru detectarea urmelor amprentelor papilare.