

Universitatea "Babeș- Bolyai" Cluj-Napoca  
Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică  
Școala Doctorală de Chimie

Rezumatul tezei de doctorat

## **Sinteza și studiul proprietăților optice ale unor noi coloranți azaheterociclici**

Ing. Ioana- Andreea Torje

**Conducător științific:** Prof. Univ. Dr. Luminița Silaghi- Dumitrescu

**Președinte:** Conf. Univ. Dr. Ing. Castelia Cristea

**Referenți:**

Prof. Univ. Dr. Ionel Mangalagiu, Universitatea "Al. I. Cuza" Iași

Prof. Univ. Dr. Valentin Zaharia, Universitatea de Medicină și Farmacie "I. Hațieganu" Cluj-Napoca

Conf. Univ. Dr. Ing. Luminița David, Universitatea "Babeș-Bolyai" Cluj-Napoca

Cluj-Napoca

2013

## Cuprins

Introducere	4
Referințe	5
Capitolul I. Coloranți fenotiazinici	6
I.1. Prezentare generală	6
I.2. Rezultate originale	11
I.3. Concluzii	24
I.4. Parte experimentală	25
I.5. Referințe	34
Capitolul II. Hidrazone fenotiazinice	38
II.1. Prezentare generală	38
II.2. Rezultate originale	40
II.3. Concluzii	49
II.4. Parte experimentală	50
II.5. Referințe	54
Capitolul III. Derivați de flavine	56
III.1. Prezentare generală	56
III.2. Rezultate originale	60
III.3. Concluzii	77
III.4. Parte experimentală	78
III.5. Referințe	86
Concluzii generale	90
Lista de publicații	91
Mulțumiri	92
Anexe	93

**Cuvinte cheie:** coloranți fenotiazinici, hidrazone fenotiazinice, flavine, sinteze organice asistate de microunde, studiul spectrelor UV-Vis, fluorescență, voltametrie ciclică, calcule DFT.

## Introducere

Lucrarea de față prezintă rezultatele obținute în studiul sintezei și proprietăților unor compuși aromatici heterociclici și este structurată în trei capitole: primele două capitole cuprind derivați de fenotiazină și cel de-al treilea derivați de flavine.

Fenotiazinele sunt compuși heterociclici ale căror proprietăți au permis utilizarea în domenii diverse. Datorită proprietăților farmaceutice, recunoscute cu multă vreme în urmă, sunt folosiți în scopuri clinice precum sedative<sup>1,2</sup>, antihelmintice<sup>3,4</sup>, antiinflamatoare, antimalarice, antibacteriene<sup>5,6</sup>, anticonvulsive<sup>7</sup>, etc. Derivații fenotiazinici se folosesc ca și pesticide<sup>8</sup>, în chimia analitică, ca și indicatori redox și reactivi în determinări spectrofotometrice<sup>9,10</sup>, precum și ca antioxidanți pentru lubrifianti și coloranți<sup>11</sup>.

Coloranții sunt substanțe organice sau anorganice folosite încă din cele mai vechi timpuri pentru colorarea diverselor materiale. De-a lungul timpului, aceștia au ajuns să aibă o mulțime de aplicații, de la cea mai comună, și anume colorarea textilelor sau a vaselor, până la utilizarea lor în industria alimentară, ca și catalizatori sau fotosensibilizatori în medicină. În prezent coloranții sintetici sunt folosiți în majoritatea domeniilor, în timp ce coloranții naturali sunt utilizați cu precădere în industria alimentară<sup>12</sup>.

Coloranții fenotiazinici sintetizați prezintă o capacitate de colorare foarte mare, datorită efectului electronic capto- donor (push- pull) al grupărilor auxochrome ce determină extinderea sistemului cromofor, precum și proprietăți fotofizice și electrochimice interesante.

Hidrazonele constituie o importantă clasă de compuși în chimia organică. Datorită capacității de a reacționa atât cu reactivi electrofili cât și nucleofili, hidrazonele sunt utilizate pe scară largă în sinteza organică, în special pentru prepararea compușilor heterociclici<sup>13</sup>. Derivații hidrazonelor pot acționa ca și liganzi multidentati, în timp ce complexii lor cu metale tranziționale au fost deja folosiți în tratamentul tuberculozei<sup>14,15,16</sup>.

Flavinele sunt compuși pteridinici ce apar în structura vitaminei B<sub>2</sub>, a unor coenzime, cei sintetici fiind utilizați în fotocataliză<sup>17</sup>, ca și fotosensibilizatori<sup>18</sup> sau pentru distrugerea agenților patogeni prin iradiere<sup>19</sup>.

## Referințe

1. R. Hazard, E. Cortegiani, A. Cornec., *Compt. Rend. Soc. Biol.*, **1950**, 143, 906.
2. Y. Kase, T. Yuizonto, *Chem. Pharm. Bull.*, **1959**, 7, 378.
3. L. E. Swanson, D. A. Porter, J.W. Connelly, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **1940**, 96, 704.
4. H. A. Oelbers, D. Bovet, *Arznein. Forsch.*, **1951**, 5 II, 139.
5. V. G. Longo, D. Bovet, *Farm. Sci. e Techn.*, **1950**, 4, 515.
6. J. Mahaux, K. K. Kowalewski, *Arch Intern. Pharmacodynamie*, **1949**, 80, 464.
7. A. Balestrieri, *Arch. Intern. Pharmacodynamie*, **1955**, 100, 361.
8. F. L. Campbell, W. N. Sullivan, L. E. Smith, H. L. Haller, *J. Econ. Entomol.*, **1934**, 27, 1176.
9. R. R. Gupta (Eds.) Phenothiazines and 1,4-benzothiazines. Chemical and Biomedical Aspects in Bioactive Molecules, Elsevier, Amsterdam, **1988**, vol 4.
10. G. Taurand, Phenothiazine and Derivatives. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2005**, p. 601.
11. A. V. Saranya, S. Ravi, S. Venkatachalapathi, *Research Journal of Chemical Science*, **2013**, 3, 82.
12. I. Panea, Coloranți Organici, Presa Universitară Clujeană, Cluj-Napoca, **2007**.
13. N. P. Belskaya, W. Dehaen, V. A. Bakulev, *ARKIVOC*, **2010**, 275-332.
14. M. Mohan, M. P. Gupta, L. Chandra, N. K. Jha, *Inorg. Chim. Acta*, **1988**, 151, 61-68.
15. M. Katyal, Y. Dutt, *Talanta*, **1975**, 22, 151-166.
16. R. B. Singh, P. Jain, R. P. Singh, *Talanta*, **1982**, 29, 77-84.
17. (a) R. Lechner, B. König, *Synthesis*, **2010**, 10, 1712–1718; (b) H. Schmaderer, P. Hilgers, R. Lechner, B.König, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 163; (c) J. Svoboda, H. Schmadererand, B. König, *Chem.–Eur. J.*, **2008**, 14, 1854; (d)W. A. Massad, Y. Barbieri, M. Romero, N. A. Garcia, *Photochem. Photobiol.*, **2008**, 84, 1201; (e) R. Cibulka, R. Vasold, B. König, *Chem.–Eur. J.*, **2004**, 10, 6223; (f) O. Lu, G. Bucher, W. Sander, *ChemPhysChem*, **2004**, 5, 47; (g) C. B. Martin, M.-L. Tsao, C. M. Hadad, M. S. Platz, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 7226; (h) S. Fukuzumi, K. Yasui, T. Suenobu, K. Ohkubo, M. Fujitsuka, O. Ito, *J. Phys. Chem. A*, **2001**, 105, 10501; (i) E. Silva, A. M. Edwards, D. Pacheco, *J. Nutr. Biochem.*, **1999**, 10, 181;(j) J. Garcia, E. Silva, *J. Nutr. Biochem.*, **1997**, 8, 341.
18. F. G. Gelalcha, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 3338-3361.
19. a) W. Heaselgrave, S. Kilvington., *Appl. Environ. Microb.*, **2010**, 76, 6010–6012.

# CAPITOLUL I. COLORANȚI FENOTIAZINICI

## I.1. Prezentare generală

Coloranții fenotiazinici se pot clasifica în coloranți cationici sau neutri. Compușii din prima categorie (ex.: albastru de metilen, albastru de toluidină) au aplicații în industria textilă, în dispozitivele optoelectronice<sup>1,2</sup>. În mod particular, acești coloranți joacă un rol important în medicină (pentru marcarea celulară) și biotehnologie<sup>3,4,5</sup>.

Cea de-a doua clasă de coloranți fenotiazinici cu structură neutră care conțin grupări vinil prezintă proprietăți fotofizice și fotochimice interesante. Prin extinderea sistemului  $\pi$  al cromoforilor<sup>6,7,8,9,10</sup> se obțin coloranți care prezintă deplasări batocrome semnificative.

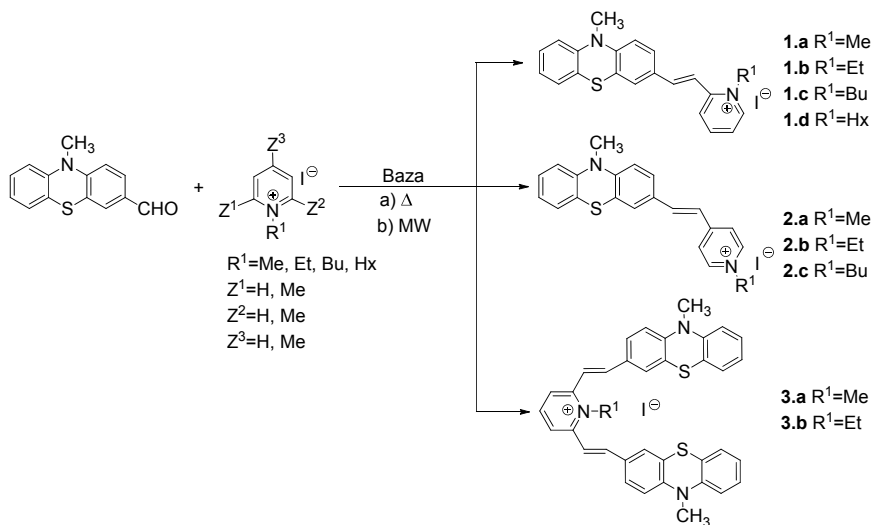
Coloranții care conțin în structurile lor grupări cromofore pot fi utilizați la fabricarea panourilor solare. Pentru acest domeniu s-au sintetizat coloranți fenotiazinici în care poziția 3 a fost substituită cu un radical cianoacrilat, cu rol de acceptor de electroni, poziția 7 fiind și ea substituită cu o grupare (4-hexiloxi)fenil, ca donor de electroni, pe partea opusă, și un radical alchil, de diferite lungimi, la atomul de azot din poziția 10<sup>11</sup>.

## I.2. Rezultate originale

În continuare sunt prezentate rezultatele studiilor experimentale și teoretice privind sinteza precum și proprietățile fotofizice și electrochimice a unor derivați fenotiazinici 3- și 3,7-substituiți care conțin sisteme conjugate extinse de electroni  $\pi$ <sup>40</sup>.

Sintezele au fost realizate atât prin metoda clasică, cât și în câmp de microunde. Iradierea cu microunde este o sursă de energie neconvențională, utilizată ca o metodă recentă pentru activarea reacțiilor în sinteza organică<sup>44</sup>.

Acești compuși au fost sintetizați printr-o metodă de condensare clasică, de tip Knoevenagel, a 10-metil-fenotiazin-3-carbaldehidei cu săruri de alchil-piridiniu, în prezența unei baze (Schema 1.6).



**Schema 1.6.** Sinteza coloranților fenotiazinici: condiții de reacție: a) piperidină, *i*-Pr-OH, 82°C; b) iradiere în câmp de microunde, suport solid-  $\text{Al}_2\text{O}_3$  bazic, 1h, 100°C.

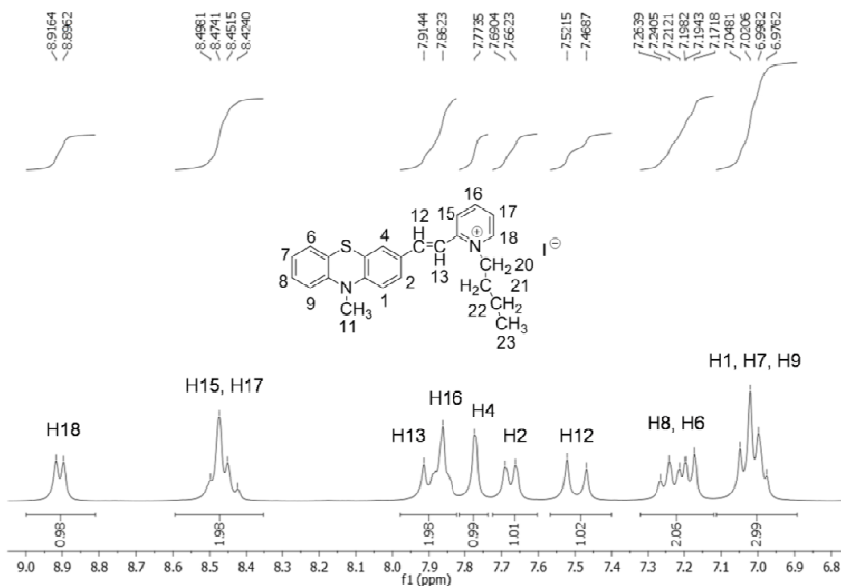
În Tabelul 1.1, se poate observa că, deși randamentele au fost, cu unele excepții (3.a.), comparabile pentru reacțiile în câmp de microunde, timpul de reacție a fost mult mai scurt decât pentru sintezele în condiții clasice ceea ce dovedește încă o dată avantajul utilizării reactoarelor cu microunde.

**Tabel 1.1.** Condiții de reacție aplicate în sinteza coloranților fenotiazinici

Comp.	Temperatură [°C]		Timp [h]		Randament [%]	
	$\Delta$	MW <sup>a</sup>	$\Delta$	MW <sup>a</sup>	$\Delta$	MW <sup>a</sup>
<b>1.a</b>	82	100	25	1	70	98
<b>1.b</b>	82	100	25	1	35	40
<b>1.c</b>	82	100	30	1	42	50
<b>1.d</b>	82	100	35	1	29	30
<b>2.a</b>	82	100	25	1	69	70
<b>2.b</b>	82	100	25	1	65	65
<b>2.c</b>	82	100	30	1	48	50
<b>3.a</b>	82	100	35	1	45	50
<b>3.b</b>	82	100	35	1	42	45

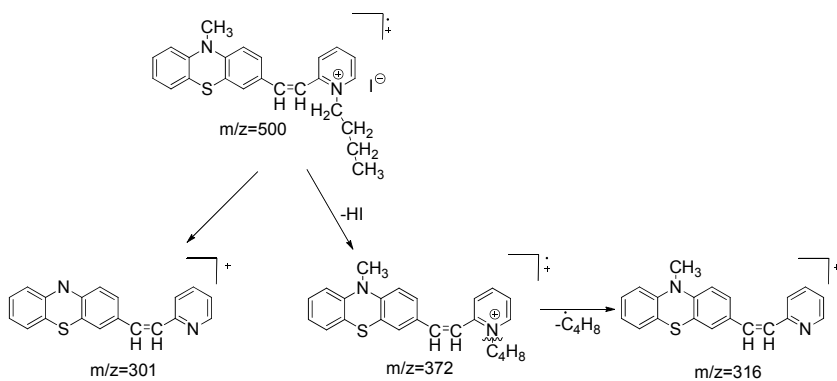
<sup>a</sup> pe suport solid ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  bazic)

Structurile coloranților merochinoidici cu unități fenotiazinice au fost stabilite pe baza spectrelor RMN. În spectrul <sup>1</sup>H-RMN al compusului **1.c**, semnalele corespunzătoare protonilor din gruparea vinil sunt scindate sub formă de dublet, având constanta de cuplaj vicinal <sup>3</sup>J<sub>trans</sub> = 15.6 Hz, confirmând prezența izomerului geometric *trans*.

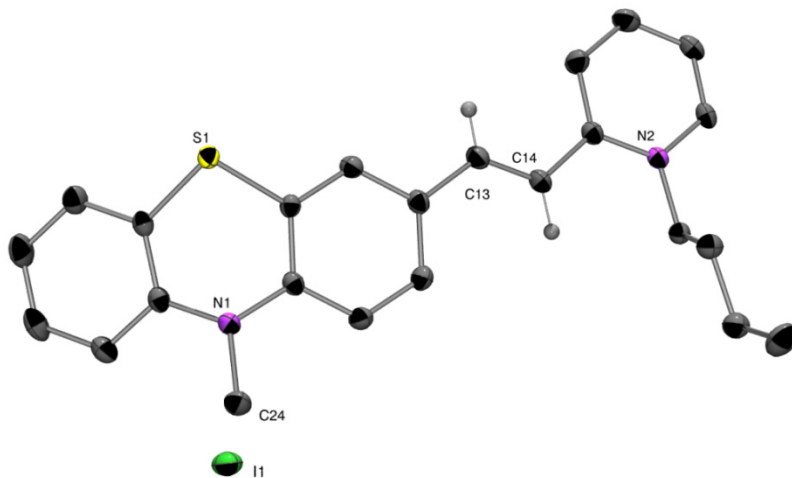


**Figura 1.3.** Spectrul <sup>1</sup>H-RMN pentru compusul **1.c** la 300 MHz, în DMSO-d<sub>6</sub>

Pentru stabilirea cât mai exactă a structurii, coloranții fenotiazinici au fost analizați și prin spectrometrie de masă. În toate cazurile, se observă un peak cu o intensitate redusă corespunzător cationului obținut în urma eliminării HI, urmată de eliminarea radicalilor alchil de la atomul de azot piridinic. Pentru compusul **1.c** în spectrul de masă s-a identificat un peak *m/z*=372 generat de eliminarea HI din molecula compusului. Următorul peak identificat apare la *m/z*=316 și corespunde eliminării radicalului metil de la atomul de azot fenotiazinic, acesta fiind și peak-ul de bază (Schema 1.7).

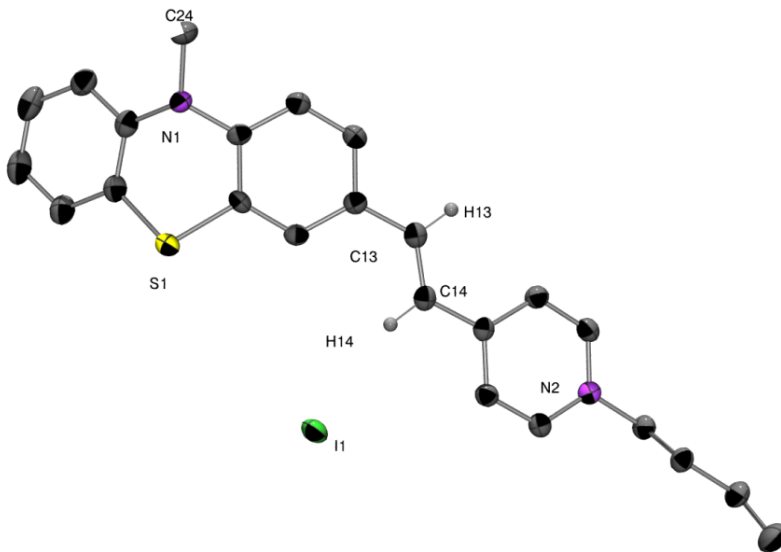


Aceeași structură cu configurația *E* a legăturii duble ce leagă cele două heterocicluri este prezentă și în stare solidă după cum s-a constatat prin difracție de raze X pe monocristal pentru compuşii **1.c** și **2.c**. (pentru care s-au obținut monocristale prin recristalizare din etanol și acetonitril), lungimea legăturii C<sub>13</sub>-C<sub>14</sub> fiind de 133.8(2) pm, respectiv 134.3(3) pm (Figurile 1.5, 1.6).



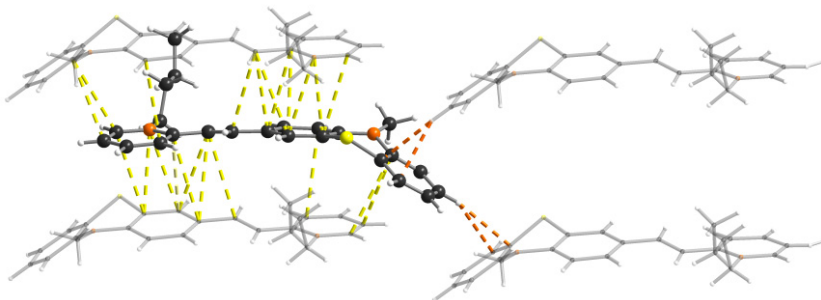
**Figura 1.5.** Reprezentarea ORTEP a structurii moleculare corespunzătoare compusului **1.c**





**Figura 1.6.** Reprezentarea ORTEP a structurii moleculare corespunzătoare compusului **2.c**

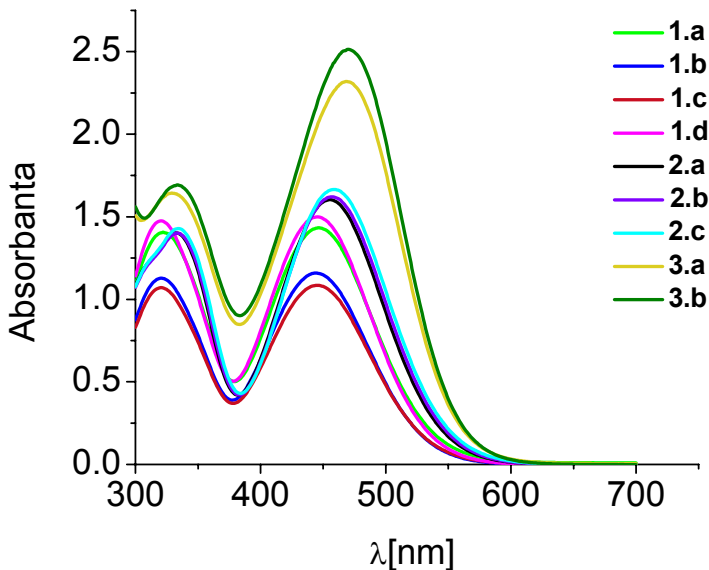
Compusul **1.c** cristalizează în sistem monoclinic  $P2(1)/n$  cu patru molecule în celula elementară, în timp ce **2.c** cristalizează în sistem monoclinic  $C2/c$  cu opt molecule în celula elementară.



**Figura 1.7.** Interacțiuni intermoleculare în structura cristalină a compusului **1.c**

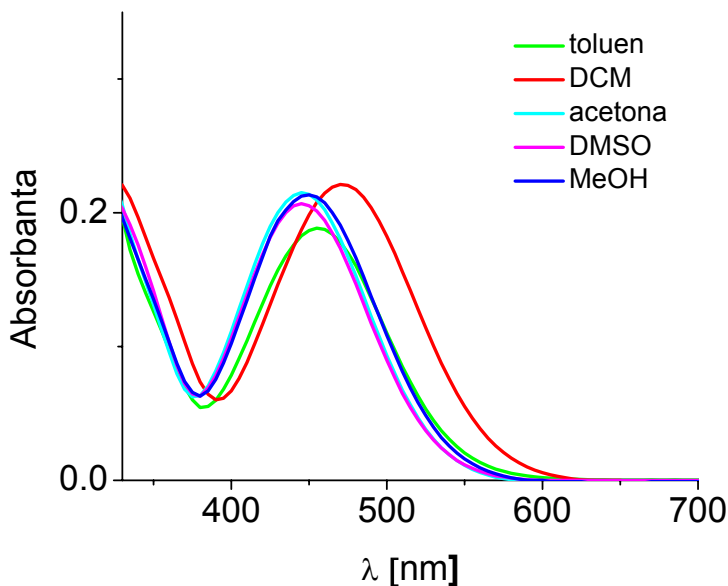
Spectrul de absorbție al fiecărui compus (Figura 1.8) prezintă două benzi de absorbție: prima, situată în domeniul UV (322- 335 nm) și a doua în domeniul vizibil (444- 470 nm). Din spectrele UV-Vis se poate observa o ușoară deplasare batocromă pentru coloranții fenotiazinici **2.a-**

2.c. Pentru compușii **3.a**, **3.b** se observă un efect hiperchrom, ce poate fi corelat cu conjugarea încrucișată a unității piridinium cu două unități cromofore vinil-fenotiazinice identice.



**Figura 1.8.** Spectrul UV-Vis în DMSO,  $10^{-4}$ M, pentru coloranții fenotiazinici

Pentru colorantul **1.c.**, compus în spectrul căruia s-a observat cea mai mare valoare a absorbantei, s-au înregistrat spectre UV-Vis (Figura 1.9) în diferiți solvenți pentru a studia influența acestora asupra proprietăților spectrale. Astfel s-a pus în evidență o slabă solvatocromie, bazată pe o mică deplasare batocromă a maximumului de absorbție o dată cu scăderea polarității solventului ( $\lambda_{\max}=445$  nm în DMSO, iar în DCM  $\lambda_{\max}=470$  nm).



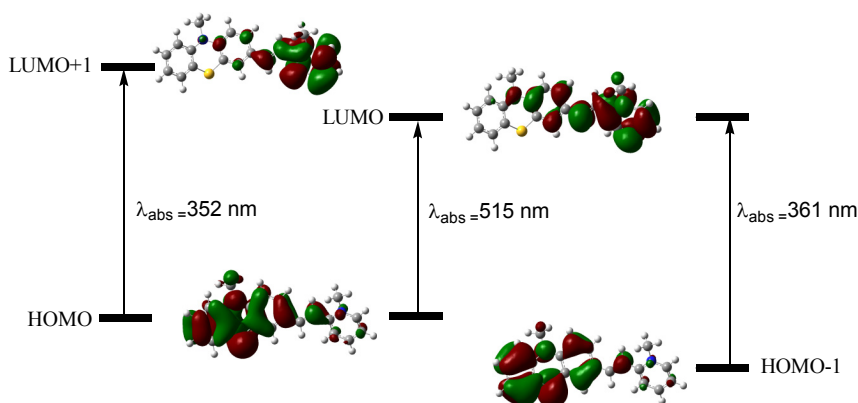
**Figura 1.9.** Spectrul UV-Vis în diferiți solvenți, pentru **1.c**

Studii computaționale:

Spectrele de absorbție au fost simulate folosind o metodă DFT dependentă de timp (GGA M06-2x(6-31G(d,p)) luând în considerare numai tranzițiile permise între stări singlet cu energia cea mai joasă pentru geometriile moleculare optimizate. Analiza de frecvență a fost realizată pentru a putea dovedi că geometriile optimizate reprezintă minime reale.

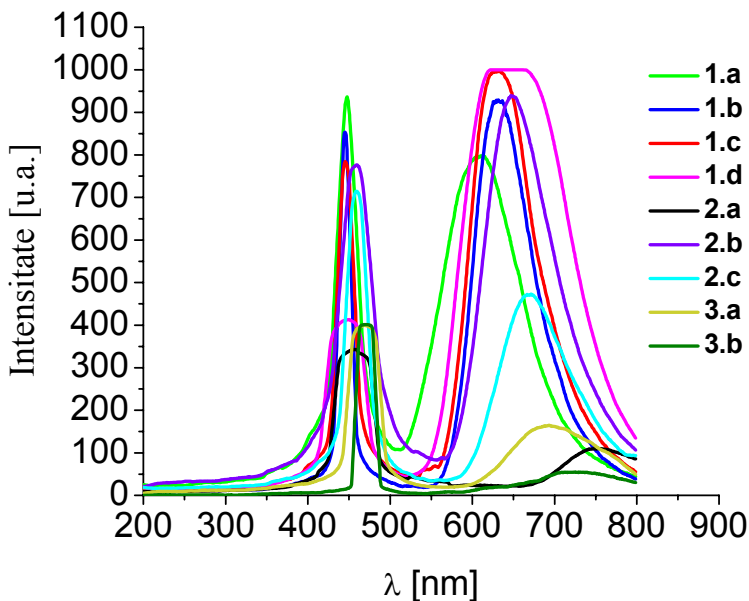
Studiul distribuției electronilor în orbitalii moleculari ai fiecărui colorant fenotiazinic arată că orbitalii de frontieră ocupați, HOMO și HOMO-1, apar localizați, predominant, pe unitatea fenotiazinică, în timp ce orbitalii moleculari vacanți, LUMO și LUMO+1 sunt localizați, predominant, pe nucleul piridinic (Figura 1.10- cazul compusului **1.a**). Cea mai joasă energie de tranziție provenită de la tranzițiile HOMO→LUMO este o tranziție de transfer de sarcină- prin urmare coeficientul de extincție determinat experimental a fost confirmat de către tăria oscilatorului  $f$ , relativ mare. Cele mai mari energii de absorbție au la bază procese de excitare care implică tranziții HOMO-1→LUMO, HOMO→LUMO+1 și HOMO-2→LUMO (transfer de sarcină). Benzile “prezise” să apară mai jos de 300 nm sunt datorate tranzițiilor  $\pi \rightarrow \pi^*$  care au loc în nucleul fenotiazinic. Aceste tranziții influențează, de asemenea, și benzile cu energia cea mai joasă, dar mai puțin în comparație cu transferul de sarcină ce are loc în timpul excitațiilor (de 7 ori mai puțin

pentru banda de la 500 nm și de 2.5 ori mai puțin pentru benzile situate în domeniul 300- 360 nm). Fenomenul de solvatochromie observat experimental a fost coroborat, de asemenea, cu rezultatele teoretice. Distribuția electronică în orbitalul LUMO poate fi atribuită unei stări de excitare mai puțin polare (cu o densitate de electroni mai mare pe nucleul piridinic) și astfel mai bine stabilizat de DCM decât în stare fundamentală (într-un solvent mai polar) reprezentată prin distribuția electronică în orbitalul HOMO.



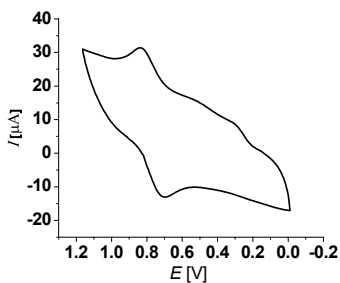
**Figura 1.10.** Diagrama orbitalilor moleculari de frontieră ai compusului **1.a** și maximul benzilor de absorbție UV-Vis, reprezentând tranzițiile permise între stări singlet- singlet cu energia cea mai joasă, determinate prin metode computaționale TDDFT

Spectrul de fluorescență în stare solidă al coloranților fenotiazinici prezintă o singură bandă de emisie situată în intervalul 610- 750 nm (Figura 1.11). În soluție, banda de emisie fie are o intensitate foarte mică fie lipsește cu desăvârșire. Interacțiunile non-covalente puternice dintre molecule ar putea fi responsabile de deplasări batocrome extinse a benzilor de emisie în stare solidă în comparație cu răspunsul dat de acestea în soluție.

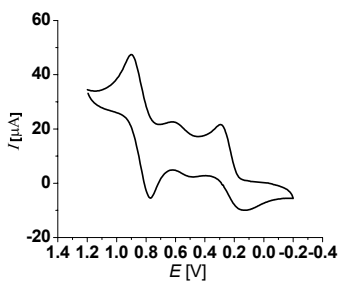


**Figura 1.11.** Spectrul de fluorescență în stare solidă, la temperatura camerei; excitația și emisia pentru coloranții fenotiazinici

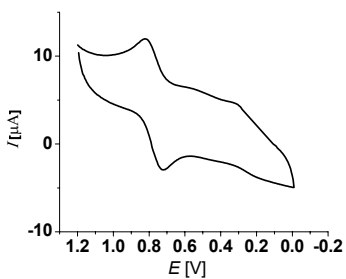
Proprietățile redox ale compușilor sintetizați au fost estimate pe baza măsurătorilor de voltametrie ciclică realizate pe soluții în diclorometan prin baleaj în domeniul anodic (până la 1.5 V) și catodic (până la -0.2 V). Acești compuși prezintă fie două fie trei peak-uri de oxidare, așa cum se poate observa în Figura 1.12. Peak-urile de oxidare cvasi-reversibile ( $E_{pc}-E_{pa}= 70-120$  mV) situate la un potențial de  $E_{1/2}^{0/+1}=806-889$  mV sunt în concordanță cu procesele redox tipice nucleului fenotiazinic și, de asemenea, susținute de rezultatele simulărilor teoretice cum ar fi energia orbitalilor de frontieră ocupați, localizați predominant pe unitatea fenotiazinică. Valorile mari ale potențialelor de oxidare, comparativ cu cel al 10-metil-10H-fenotiazinei ( $E^{0/+1}=767$  mV), dovedesc manifestarea efectului donor de electroni al nucleului fenotiazinic din compușii nou sintetizați.



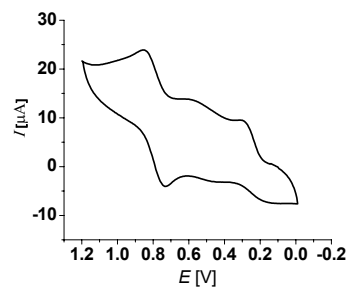
1.a



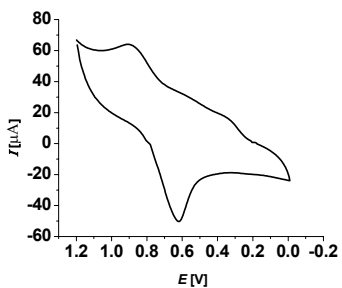
1.c



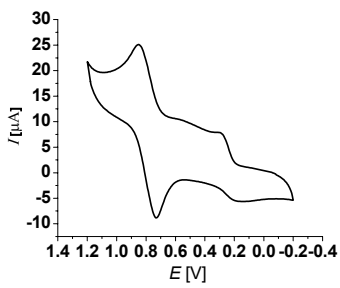
2.a



2.c



3.a



3.b

**Figura 1.12.** Voltamogrammele ciclice (înregistrate în DCM, 20°C,  $v=100$  mV/s, electrolit:  $n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{PF}_6^-$ , electrod de lucru: Pt, contra electrod: Pt, electrod de referință: Ag/AgCl), standard intern: ferocen/ferocenium ( $\text{Fc}/\text{Fc}^+$ ), pentru coloranții fenotiazinici

De asemenea, a fost testată și activitatea biocatalitică a coloranților fenotiazinici, prin reacții de oxidare cu apă oxigenată în prezența peroxidazei din hrean. Pentru derivații fenotiazinici, aceste procese duc la obținerea de radicali cationici și în cele din urmă la sulfoxizi și sulfone<sup>49</sup>.

Activitatea ascorbat peroxidazei și afinitatea hemoglobinei (Hb) față de oxigen sunt mari în cazul compusului **3.a**, însă rezultatele obținute pentru coloranții **1.a** și **2.a** sunt nesemnificative. Aceste diferențe se corelează bine cu tendința de agregare a compusului **3.a** observată în reacția cu peroxidaza din hrean, sugerând legarea acestuia de suprafața hemoglobinei, datorită hidrofobicității crescute și/sau tendinței de autoagregare în comparație cu ceilalți coloranți fenotiazinici testați. Acest fenomen ar putea accelera, pe de o parte, producerea radicalilor liberi, iar pe de altă parte scăderea afinității hemoglobinei față de oxigen.

## 1.5. Referințe

1. J. Fabian, H. Nakazumi, M. Matsuoka, *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 1197-1226.
2. K.Y. Law, *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 449-486.
3. U. Mahmood, R. Weissleder, *Mol Cancer Ther.*, **2003**, 2, 489-496.
4. Z. Cheng, J. Levi, Z. Xiong, O. Gheysens, S. Keren, X. Chen, S. S. Gambhir, *Bioconjug. Chem.*, **2006**, 17(3), 662-669.
5. E. Sasaki, H. Kojima, H. Nishimatsu, Y. Urano, K. Kikuchi, Y. Hirata, T. Nagano, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 3684-3685.
6. C. Kohl, S. Becker, K. Mullen, *Chem. Commun.*, **2002**, 2778-2779.
7. H. Langhals, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 4286-4288.
8. A. Tsuda, A. Osuka, *Science*, **2001**, 293, 79-82.
9. Y. Avlasevich, K. Mullen, *Chem. Commun.*, **2006**, 42, 4440-4442.
10. H-h Lin, C-c Chang, *Dyes and Pigments*, **2009**, 83, 230-236.
11. Y. Hua, S. Chang, D. Huang, X. Zhou, X. Zhu, J. Zhao, T. Chen, W-Y. Wong, W-K. Wong, *Chem. Mater.*, **2013**, 25(10), 2146-2153.
40. L. Găină, I. A. Torje, E. Gál, A. Lupan, C. Bischin, R. Silaghi-Dumitrescu, G. Damian, P. Lönnecke, C. Cristea, L. Silaghi-Dumitrescu, *Dyes and Pigments*, **2013**, DOI:
44. D. Dallinger, C. O. Kappe, *Chem. Rev.*, **2007**, 107(6), 2563-2591.
49. R. Silaghi-Dumitrescu, S. Amthor, C. Paizs, C. Majdik, M. Toșa, P. Moldovan, A. Sas, L. Tamas, F-D. Irimie, *Studia UBB Chemia*, 2003, 48(2), 165-169.

## CAPITOLUL II. HIDRAZONE FENOTIAZINICE

### II.1. Prezentare generală

Hidrazonele, compuși cu formula generală  $R_2C=NNR_2$ , și derivații acestora constituie o categorie importantă de compuși în chimia organică<sup>1,2</sup>.

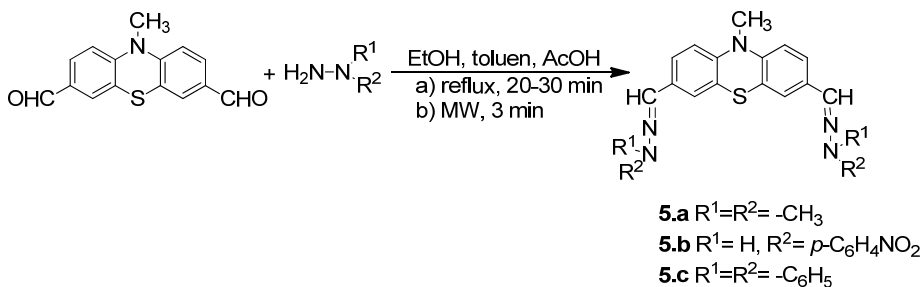
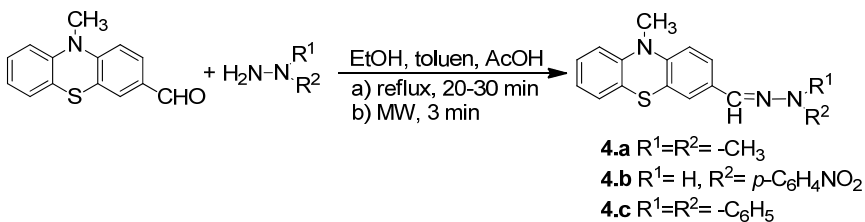
Hidrazonele conțin doi atomi de azot legați între ei, hibridizați diferit ( $sp^2$ ,  $sp^3$ ) și implicit o legătură  $\pi$  C-N care este conjugată cu perechea de electroni neparticipanți ai atomului de azot terminal.

Hidrazonele prezintă proprietăți biologice interesante, precum: antiinflamatoare, analgezice, anticonvulsive, antitumorale, anti-HIV, activitate antibacteriană și antituberculoasă<sup>1</sup>. Această activitate (antituberculoasă) este atribuită formării complexelor chelatici stabili cu metale tranziționale care catalizează procesele fiziologice. Acestea acționează de asemenea ca și ierbicide, insecticide, nematocide, rodenticide, regulatori de creștere a plantelor, sterilizanți pentru molii. În chimia analitică hidrazonele se utilizează ca și liganzi multidentanți pentru metalele tranziționale în determinări colorimetrice și fluorimetrice<sup>6</sup>.

### II.2. Rezultate originale

Condensarea 10-metil-fenotiazin-3-carboxaldehidei cu N,N-dimetil-hidrazină, 4-nitrofenil-hidrazină și respectiv N,N-difenil-hidrazină, a fost realizată conform metodei de condensare clasică<sup>29</sup>, folosind ca și solvent un amestec de etanol: toluen, 1:1 și acid acetic ca și catalizator. Compușii **4.a-c** (Schema 2.4) au fost obținuți după ce amestecul de reacție a fost încălzit la 80°C, timp de aproximativ 30 minute. O creștere semnificativă a vitezei de reacție a fost observată atunci când amestecul de reacție a fost supus iradierii în câmp de microunde. Reacția dintre 10-metil-fenotiazin-3,7-dicarbaldehida și derivații de hidrazină corespunzători, utilizați în raport molar de 1:2, are loc în condiții similare, cu randamente satisfăcătoare obținându-se bis-hidrazonele **5.a-c** (Schema 2.4), folosind alternativ încălzire convectivă sau dielectrică. Astfel, condensarea asistată în câmp de microunde este o metodă mai avantajoasă, având în vedere faptul că timpul de reacție este mult mai scurt.

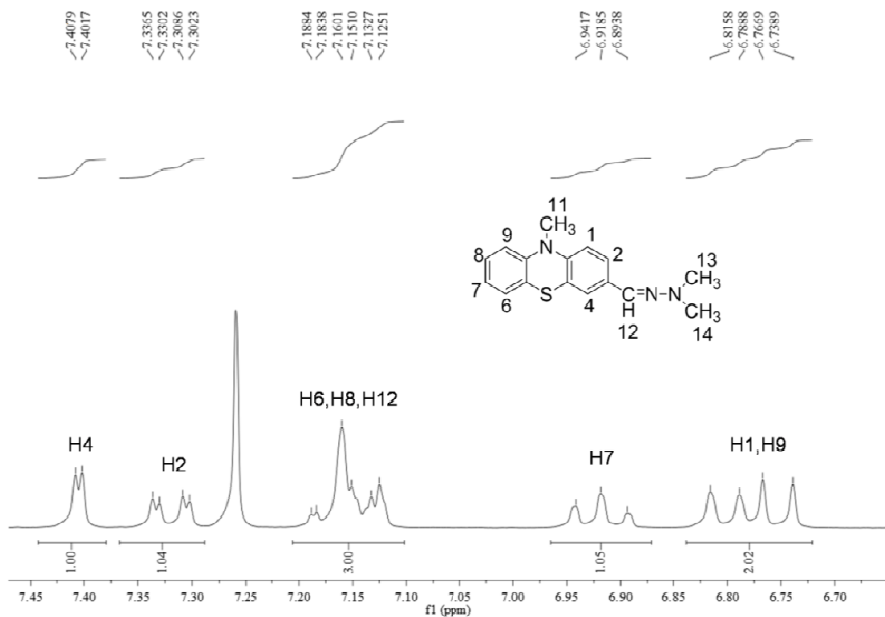




**Schema 2.4**

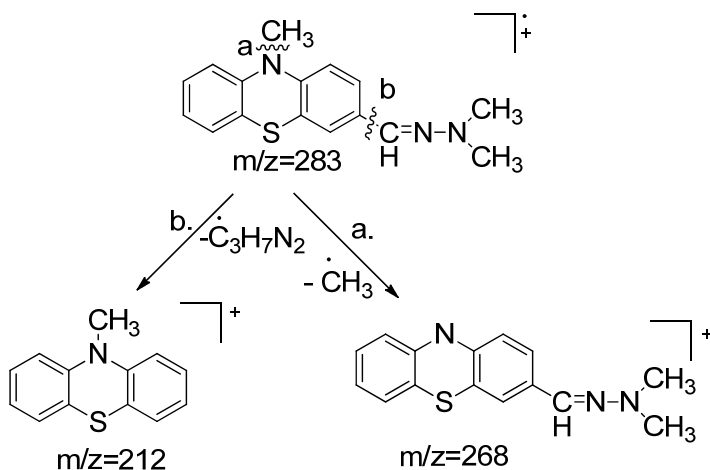
Structura hidrazonelor **4.a-c** și a *bis*- hidrazonelor **5.a-c** a fost determinată cu ajutorul spectrometriei de masă, FT-IR,  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN.

În spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al compusului **4.a** (Figura 2.2) suma integralelor corespunde cu numărul protonilor din moleculă. Multiplicitatea semnalelor este în acord cu structura. Ca și în celelalte cazuri, cei mai ecranăți protoni aromatici sunt H1 și H9, apărând în spectru ca și dubleți, iar cei mai dezecranăți sunt protonii H4 și H2 care apar ca și dublet, respectiv dublet de dubleți.



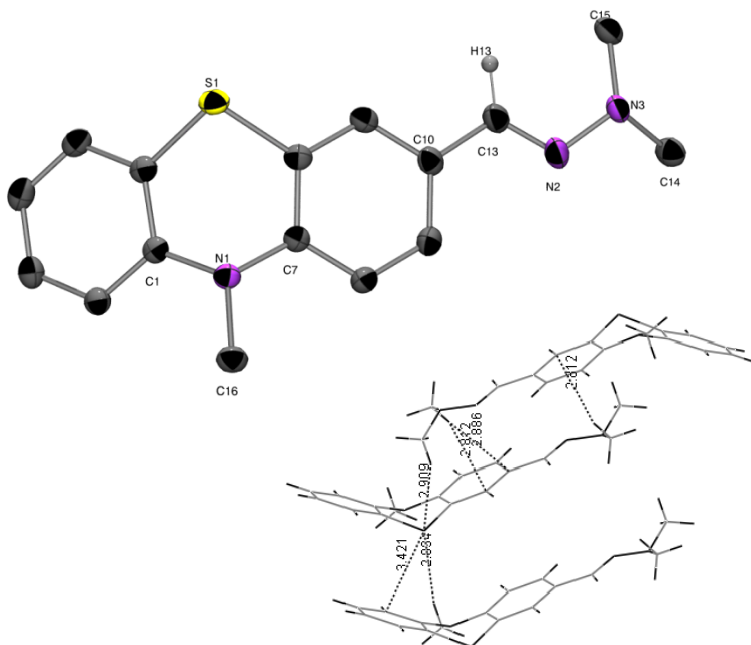
**Figura 2.2.** Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN pentru compusul **4.a** la 300 MHz, în  $\text{CDCl}_3$

Studiile spectrometrice de masă realizate pe compușii **4.a-c**, **5.a-c** au confirmat valorile maselor moleculare. În spectrul de masă al compusului **4.a** (Schema 2.5, Figura 2.3) se observă trei peak-uri cu intensitate semnificativă: primul corespunde masei moleculare,  $m/z=283$ , al doilea corespunde speciei cationice obținute în urma eliminării radicalului metil de la atomul de azot fenotiazinic,  $m/z=268$ , iar cel de-al treilea cationului *N*-metil-fenotiazinil cu  $m/z=212$ .



**Schema 2.5.** Schema de fragmentare a compusului **4.a**

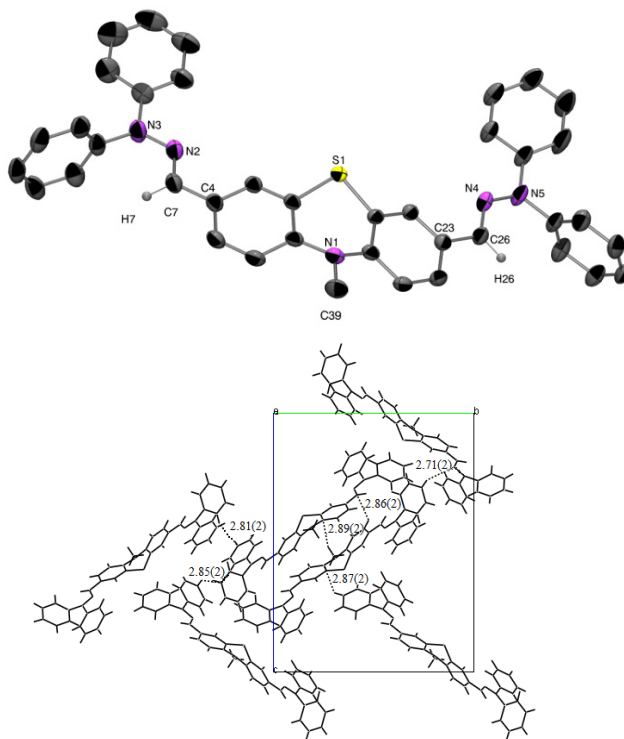
Structurile moleculare ale compuşilor **4.a** și **5.c** au fost stabilite prin difracție de raze X, pe cristale obținute prin evaporare lentă dintr-un amestec de etanol/ acetonă/ cloroform, la temperatura camerei, timp de câteva săptămâni.



**Figura 2.4.** Structura moleculară a compusului **4.a**. a) Reprezentare Ortep, b) Asocieri supramoleculare prin legături intermoleculare donor- acceptor: S(1)⋯H-C (2.894–2.909 Å), S⋯C-Ph (3.421 Å) și H-C-Ph (2.812–2.886 Å)

Compusul **4.a** (Figura 2.4) cristalizează în sistem monoclinic P2<sub>1</sub>/c cu patru molecule în celula elementară. Nucleul fenotiazinic este pliat în jurul axei S-N, iar unghiul diedru de 162.2° arată efectul electronoatrăgător al substituentului. Diagrama de pliery a compusului **4.a** arată că moleculele sunt aranjate în lanțuri paralele, infinite, conectate prin legături donor-acceptor așa cum este prezentat în Figura 2.4.b.

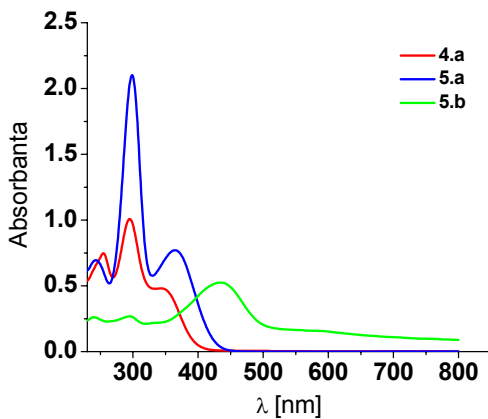
Bis-hidrazona **5.c** (Figura 2.5) cristalizează în sistem ortorombic P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> cu patru molecule în celula elementară. Atât compusul **4.a** cât și **5.c** prezintă configurație *E* la dubla legătură C=N.



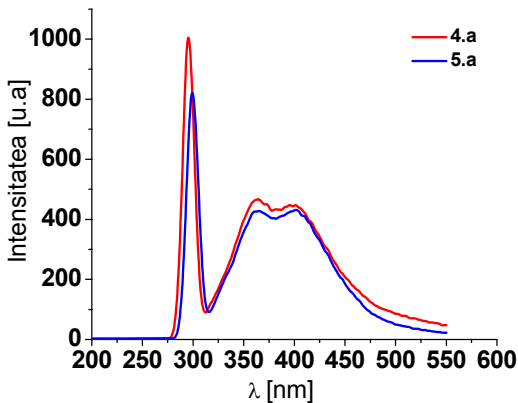
**Figura 2.5.** Structura moleculară a compusului **5.c** (Atomii de hidrogen din nucleul aromatic sunt omiși pentru claritate). a) Reprezentare Ortep, b) Asocieri supramoleculare prin  $\pi$ -stacking au fost

observate ca și legături intermoleculare donor-acceptor: C(11)–H(11)···N(4)#2 (2.71(2) Å), C(39)–H(39C)···C(20)#1 (2.89(2) Å), C(30)–H(30)···C(20)#4 (2.87(2) Å) și C(5)–H(5)···C(26)#1 (2.86(2) Å), C(13)–H(13)···C(17)#3 (2.81(2) Å), C(36)–H(36)···C(12)#5 (2.85(2) Å) (vedere de-a lungul axei a)

Proprietățile electronice ale hidrazonelor au fost investigate cu ajutorul spectroscopiei UV-Vis, de fluorescență, precum și a voltametriei ciclice. Așa cum se poate observa în Figura 2.6a, unde este reprezentat spectrul UV-Vis al hidrazonelor reprezentative **4.a**, **5.a** și **5.b**. Benzile de absorbție intense apar în regiunea UV datorită tranzițiilor electronice ale orbitalilor moleculari ai cromoforului fenotiazinic (**4.a**, **5.a**). O deplasare batocromă semnificativă se poate observa în cazul benzii de absorbție corespunzătoare compusului **5.b** care conține gruparea cromoforă *p*-nitrofenil.



a



b

**Figura 2.6.a)** Spectrul de absorbție UV-Vis al hidrazonelor,  $10^{-4}$ M în acetonitril. **b)** Spectrul emisiei de fluorescență al compușilor **4.a**, **5.a** în acetonitril, obținut în urma excitării la 295 nm

În urma iradierii cu maximul lungimii de undă înregistrat în spectrul de absorbție UV-Vis, hidrazonetele **4.a** și **5.a** prezintă emisie de fluorescență atât în soluție cât și în stare solidă. Figura 2.4.b prezintă emisiile de fluorescență caracterizate de deplasări Stokes foarte largi (Tabel 2.3). Celelalte hidrazonete nu prezintă fluorescență datorită interacțiunilor dintre unitățile fenil, care sunt responsabile, de obicei, pentru dispariția (stingerea) emisiei.

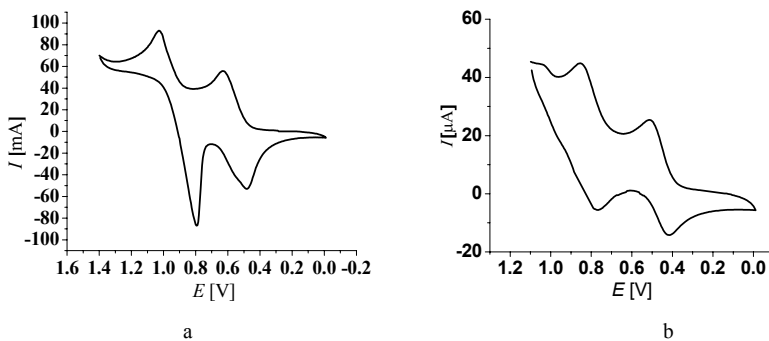
**Tabel 2.3.** Proprietățile electronice ale hidrazonelor determinate prin spectroscopie de absorbție UV-Vis/ fluorescență și voltametrie ciclică

Comp.	$\lambda_{\text{abs}}(\epsilon_{\text{max}})$ [nm] <sup>a</sup>	$\lambda_{\text{em}}$ [nm] <sup>a</sup>	Deplasări Stokes [cm <sup>-1</sup> ]	$E_{1/2}^{0/+1}$ [V] <sup>b</sup>	$E_{1/2}^{+1/+2}$ [V] <sup>b</sup>
<b>4.a</b>	255 (7560) <b>295</b> (10084)	463	12300	0.607	0.986
<b>5.a</b>	<b>299</b> (21030) 365 (7010)	490	13000	0.527	0.879
<b>5.b</b>	300 (1310) 435 (5250)	-	-		

<sup>a</sup>solvent: acetonitril; <sup>b</sup> solvent: diclorometan

Experimentele de voltametrie ciclică (CV) au fost efectuate pentru compușii reprezentativi **4.a** și **5.a**, în diclorometan, folosind ca și standard intern (Fc/Fc<sup>+</sup>), baleind atât în regiunea anodică (până la 1,5 V), cât și în regiunea catodică (până la -0,2 V). Fiecare compus prezintă două etape de oxidare, așa cum se poate observa în Figura 2.7a, b. În comparație cu

referința 10-metil-10*H*-fenotiazina (caracterizată de potențialul de oxidare  $E^{0/+1}=767$  mV), oxidarea hidrazonei **4.a** are loc la un potențial mai redus ( $E_{1/2}^{0/+1}=607$  mV), în timp ce oxidarea *bis*-hidrazonei **5.a** are loc chiar mai ușor ( $E_{1/2}^{0/+1}=527$  mV). Cel de-al doilea peak de oxidare, care apare la potențiale mai mari, pentru ambii compuși (Tabel 2.3), se dovedește a fi un proces reversibil în cazul *bis*-hidrazonei **5.a**.



**Figura 2.7.** Voltamogramele ciclice pentru compușii **4.a**(a) și **5.a** (b) în  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , electrod de Pt, electrod de referință Ag/AgCl, electrolit  ${}^n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{PF}_6^-$ ,  $v=100$   $\text{mV s}^{-1}$ .

## II.5. Referințe

- (a) F. Chimenti, E. Maccioni, D. Secci, A. Bolasco, P. Chimenti, A. Granese, O. Befani, P. Turini, S. Alcaro, F. Ortuso, M. C. Cardia, S. Distinto, *J. Med. Chem.*, **2007**, 50(4), 707-712.(b) J. Mao, Y. Wang, B. Wan, A. P. Kozikowski, S. G. Franzblau, *Chem. Med. Chem.*, **2007**, 2, 1624-1630. (c) A. Andreani, S. Burnelli, M. Granaiola, A. Leoni, A. Locatelli, R. Morigi, M. Rambaldi, L. Varoli, N. Calonghi, C. Cappadone, G. Farruggia, M. Zini, C. Stefanelli, L. Masotti, N. S. Radin, R. H. Shoemaker, *J. Med. Chem.*, **2008**, 51(4), 809-816. (d) E. Nulsri, R. Richardson, S. Lerdwana, S. Fucharoen, T. Yamagishi, D. S. Kalinowski, K. Pattanapanyasat, *Am. J.Hematology*, **2009**, 84, 170-176.(e) P. Vicini, M. Incerti, I. A. Doytchinova, P. La Colla, B. Busonera, R. Loddo, *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, 41, 624.
- \*\*\* IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 2 nd Edition, **1997**.
- H. H. Monfared, O. Pouralimardan, C. Janiak, *Z. Naturforsch.*, **2007**, 62b, 717-720.
- A. I. Vogel, *Practical Organic Chemistry*, Longmans, Green and Co, London New York, Toronto, 3rd edition, **1957**, Ch III.74, p. 341, Ch IV. 135 p. 720.

## CAPITOLUL III. DERIVAȚI DE FLAVINE

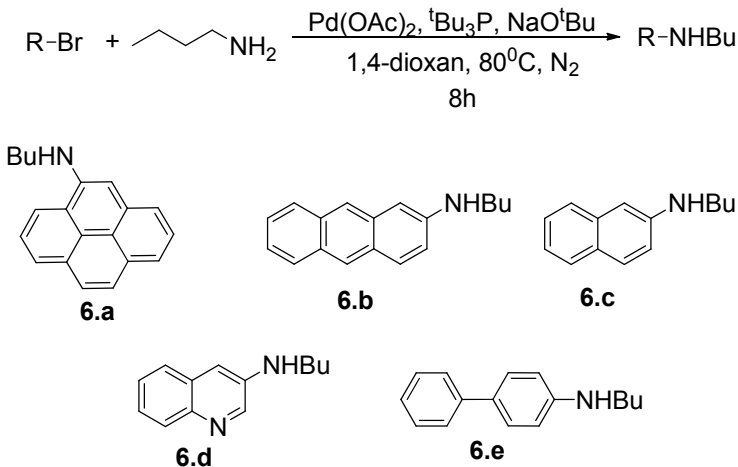
### III.1. Prezentare generală

Flavinele sunt compuși heterociclici de tip isoaloxazinic din clasa pteridinelor. Chimia flavinelor a atras atenția în ultimele decenii, datorită numărului mare de enzime care conțin flavine cu rol important în multe procese biologice<sup>1</sup>. Flavinele sunt co-factori implicați în medierea proceselor cu transfer de electroni<sup>2</sup>.

Flavinele pot exista în trei stări de oxidare: oxidată, parțial redusă (semichinonă), total redusă (flavohidrochinonă)<sup>7</sup>. Pentru fiecare stare de oxidare, flavinele pot apărea în diferite forme protonate, în funcție de pH<sup>8</sup>. Forma neutră poate apărea la un pH situat între 1 și 9, la pH>10 atomul de azot din poziția 3 este deprotonat, iar la pH<1 se formează un cation. Flavina oxidată este redusă la semichinonă prin acceptarea unui electron. La pH=2 semichinona este protonată formând un cation, iar la pH=8 acesta este transformat într-un anion. Reducerea flavinei prin acceptarea a doi electroni duce la obținerea unei flavohidrochinone care este protonată la pH >0 la atomul de azot din poziția 5 și deprotonată la pH=6,7 rezultând o formă cationică, respectiv cea anionică<sup>4</sup>.

### III.2. Rezultate originale

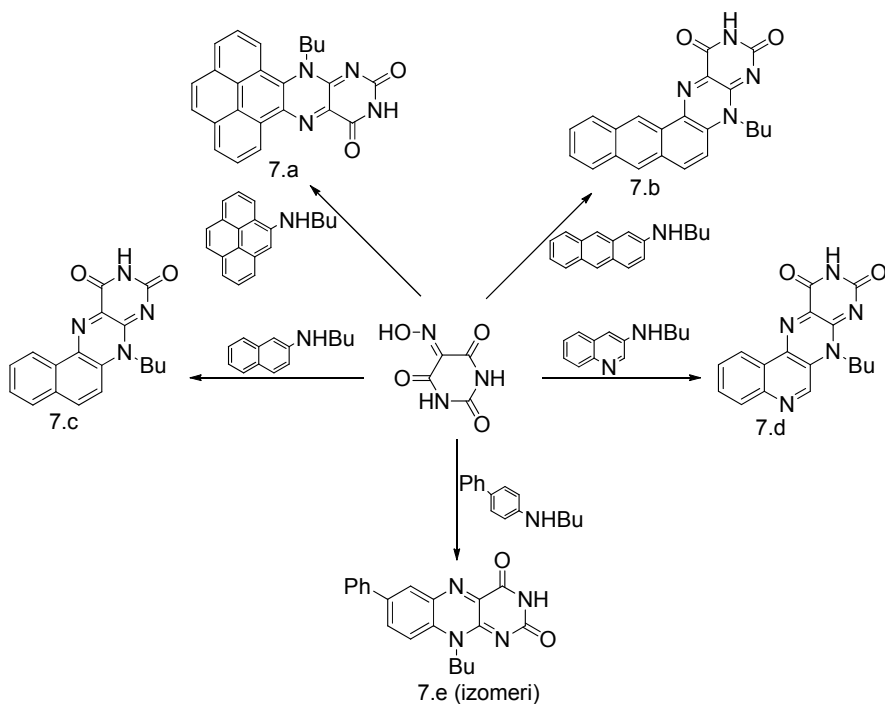
Sinteza unor noi flavine cu proprietăți electronice deosebite, având un sistem de electroni  $\pi$  extins, s-a realizat prin condensarea<sup>22</sup> acidului violuric cu diferite amine aromatice **6.a-e**. Aminele intermediare au fost obținute prin aminare Buchwald- Hartwig<sup>23</sup> (Schema 3.5).



Schema 3.5. Sinteza aminelor secundare **6.a-e**



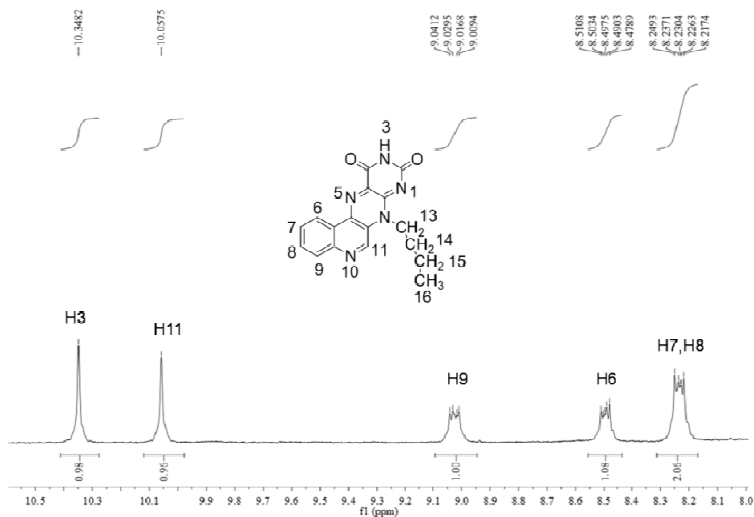
În urma condensării aminelor **6.a-e** cu acid violuric, în acid acetic glacial, la 118°C<sup>22</sup>, se obțin flavinele **7.a-e** cu randamente destul de bune (Schema 3.6).



**Schema 3.6.** Sinteza flavinelor **7.a-e** (condiții de reacție: (1.2 eq.) amine **6.a-e**, acid violuric (1 eq.), acid acetic glacial, 118°C, 19h)

Structurile derivaților de flavine **7.a-e** au fost stabilite cu ajutorul spectroscopiei RMN, precum și a spectrometriei de masă de înaltă rezoluție.

În toate spectrele <sup>1</sup>H-RMN ale flavinelor apar în zona alifatică cele patru semnale corespunzătoare protonilor din radicalul butil. Protonul din gruparea amino este cel mai dezecranat în toate cazurile. Pentru compusul **7.d** (Figura 3.2) cei mai ecranăți protoni aromatici sunt H7 și H8 care apar sub forma unui multiplet, urmați de H6 și H9 care apar sub formă de doi multipleteți, cei mai dezecranăți fiind H3 și H11 care apar sub formă de singlet.



**Figura 3.2.** Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN pentru compusul **7.d** la 300 MHz, în  $\text{F}_3\text{C}$ -COOD

Proprietățile electronice ale acestor compuși au fost investigate prin spectroscopie de absorbție UV-Vis, de fluorescență (Tabel 3.1) și voltametrie ciclică (Tabel 3.2). În plus,  $\Phi$  (randamentele cuantice) ale acestor cromofori au fost determinate utilizând ca și standard riboflavina în etanol.

**Tabel 3.1.** Proprietățile electronice ale flavinelor **7.a-e**

Flavine	$\lambda_{\text{max, abs}} [\text{nm}]$		$\lambda_{\text{max, em}} [\text{nm}]$		$\Phi_{\text{fluore.}} [\%]^{\text{[a]}}$		$\Phi^1\text{O}_2 [\%]^{\text{[c]}}$
	$\text{CH}_3\text{CN}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{CH}_3\text{CN}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{CH}_3\text{CN}$	$\text{EtOH}$
<b>7.a</b>	240, 270, 338, 353, 494, <b>529</b>	242, 281, 340, 355 503, <b>543</b>	608	611	61	38 30 <sup>b</sup>	11
<b>7.b</b>	232, 258, 291, 356, <b>493</b> , 525	295, 361, 505, <b>542</b>	585	585	24	11	27
<b>7.c</b>	260, 304, <b>454</b> , 481	254, 262, 306, <b>462</b> , 490	508, 540 sh	511, 544 sh	19	6	35

<b>7.d</b>	255, 271, 302, 428, <b>456</b>	257, 309, 433, <b>460</b>	479, 508 sh	480, 509 sh	35	16	36
<b>7.e</b>	280, 328, <b>438</b>	283, 414, <b>438</b>	472,492	467 sh, 530	-	-	-
<b>8</b>	268, 341 <b>441</b> , 468	270, 347, 422, <b>447</b> , 475	505, 529 sh	505, 532 sh	31	38	93

[a] Determinate folosind riboflavina ca și standard, [b] determinate sub atmosferă inertă de argon, [c] determinate folosind TMPyP ca standard, în etanol.

Datele spectrale de absorbție UV-Vis și fluorescență pentru flavine, în doi solvenți diferiți, la o concentrație de  $10^{-5}$  mol/l, sunt prezentate în Tabelul 3.1. Aceste flavine prezintă trei benzi de absorbție intense, în intervalul 304- 530 nm. Energia benzii de absorbție situată la cea mai mare lungime de undă, descrește cu aproximativ 206 eV de la  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  la  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Aceste rezultate arată posibilitatea unei tranziții puternice  $\pi-\pi^*$  caracterizată de transfer de sarcină. De asemenea, a fost observată o deplasare batocromă de aproximativ 4- 6 nm în spectrul de absorbție al flavinelor **7.a- d** de la acetonitril la diclorometan precum și o ușoară deplasare la lungimi de undă mai mari a emisiei pentru flavinele **7.a- e**. Coeficientul de extincție molară al flavinelor **7.a- 7.e** este mai mic în comparație cu cel al butilflavinei, **8** (Figura 3.3). Toți compușii prezintă fluorescență galben intens, cu excepția pirenului și a antracenului care prezintă fluorescență oranj, cu valori ale  $\Phi$  de fluorescență, în  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , cuprinse între 19 și 61%, respectiv 6 și 38%, în acetonitril (Figura 3.4). În special, valorile emisiei pot fi atribuite substituentului pirenic care este fluoroforul dominant în ambii solvenți.

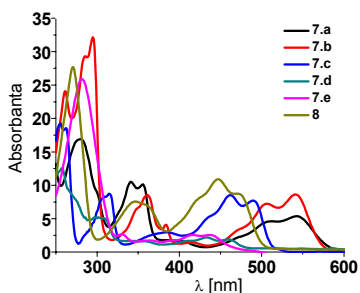
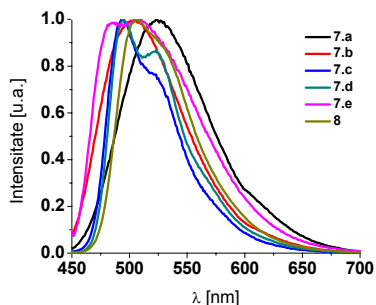
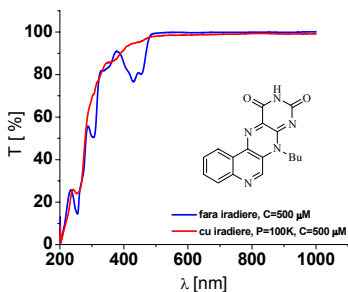


Figura 3.3. Spectrul UV-Vis al cromoforilor **7.a- e** în  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$



**Figura 3.4.** Spectrul de fluorescență al cromoforilor **7.a- e** în  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

În plus, s-au investigat generarea oxigenului singlet și fotostabilitatea flavinelor **7.a- e**. Astfel, s-a observat că acești compuși cu valori ale  $\Phi$  cuprinse între 11- 38% prezintă o capacitate mai redusă de generare a oxigenului singlet în comparație cu butilflavina, **8**, (Tabel 3.1). Cromoforii capto- donori (push- pull) **7.a**, **7.b**, **7.c**, **7.e** prezintă o fotostabilitate mai mare decât butilflavina, **8**, excepție făcând chinolin-flavina, **7.d**, care își pierde culoarea după 5s de iradiere (Figurile 3.5.a, b, c).



**Figura 3.5.b.** Fotostabilitatea flavinei **7.d** după 5 s de iradiere cu laser

#### *Variația fluorescenței compusului 7.d în prezența acizilor și bazelor*

S-a studiat emisia flavinei **7.d**, în  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , în prezență de TFA (acid trifluoroacetic), respectiv TEA (trietilamină) în porțiuni mici. Spectrele de emisie ale experimentelor de titrare sunt prezentate în Figurile 3.6, 3.7, 3.8.

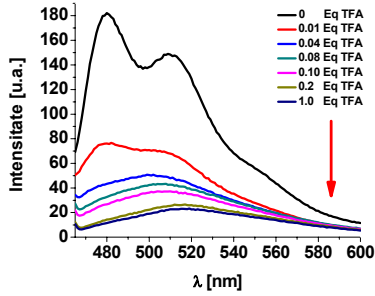


Figura 3.6. Spectrul de emisie al compusului 7.d în prezența TFA

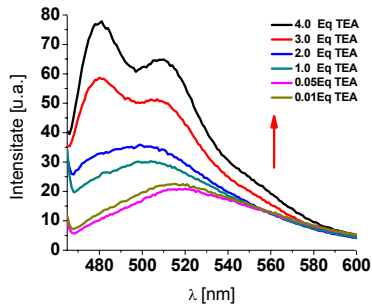


Figura 3.7. Spectrul de emisie al compusului 7.d în prezența TEA (0.01- 4.0 eq TEA)

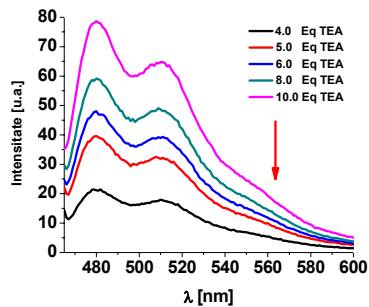


Figura 3.8. Spectrul de emisie al compusului 7.d în prezența TEA (4.0- 10.0 eq TEA)

În spectrul de emisie, flavina **7.d** prezintă o bandă situată la 408 nm (Figura 3.6). După adăugarea TFA, în porțiuni mici, 0.1 eq- 2 eq TFA, emisia s-a stins. Se presupune că atomul de azot din nucleul piridinic s-a protonat, obținându-se specii cu diferență energetică mică între orbitalii de frontieră, orbitalul LUMO fiind stabilizat prin protonare. Aceste specii nu prezintă fluorescență deoarece există o cale non-radiativă eficientă de a dezactiva starea excitată<sup>25</sup>. După adăugarea în continuare a TFA, unitățile de flavină sunt, de asemenea, protonate. Procesul de protonare este reversibil, neutralizarea probei acide cu o bază (TEA), conducând la reparația fenomenului de fluorescență (Figura 3.7). Însă, semnalul corespunzător emisiei nu este identic cu cel inițial, deoarece după adăugarea a 4 eq de TEA (Figura 3.8) emisia se stinge din nou, presupunând că flavina **7.d** a fost redusă. Acest lucru arată faptul că proprietățile fluorescente ale chinolin-flavinei, **7.d**, pot fi modificate în funcție de protonarea sau deprotonarea acesteia.

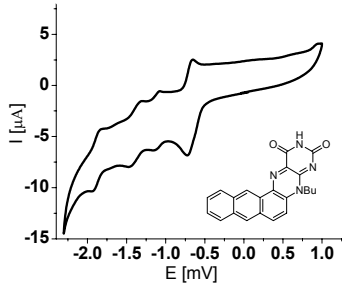
### Experimente de voltametrie ciclică

**Tabel 3.2.** Potențialele redox ale flavinelor **7.a- e**

Flavine	$E_0^{0/-1}$ [mV] <sup>a</sup>	$E_0^{-1/2}$ [mV] <sup>a</sup>	$E_0^{-2/3}$ [mV] <sup>a</sup>	$E_0^{-3/4}$ [mV] <sup>a</sup>
<b>7.a</b>	-614 <sup>b</sup>	-1258 ( $\Delta E=60$ ) <sup>b</sup>	-2050 ( $\Delta E=60$ ) <sup>b</sup>	-
<b>7.b</b>	-658	-1178 ( $\Delta E=63$ )	-1405 <sup>c</sup>	-1973 ( $\Delta E=60$ )
<b>7.c</b>	-705	-1423 <sup>c</sup>	-	-
<b>7.d</b>	-550 <sup>c</sup>	-781	-1.211 <sup>c</sup>	-
<b>7.d TFA</b>	-62 <sup>c</sup>	-213 <sup>c</sup>	-608 <sup>c</sup>	-707
<b>7.e</b>	-340 <sup>c</sup>	-606	-1.196	-
<b>8</b>	-716	-1409 <sup>c</sup>	-	-

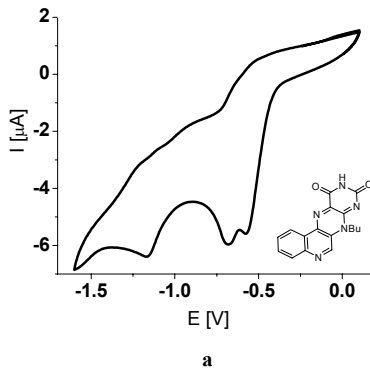
[a] Determinat în AcCN, 20°C,  $v=250$  mV/s, electrolit:  ${}^n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{PF}_6^-$ , electrod de lucru: carbon vitros, contra electrod: Pt, electrod de referință: sârmă de Ag, standard intern Fc/Fc<sup>+</sup>; [b] determinat în DMSO.

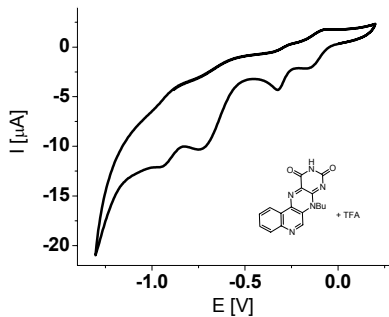
Conform voltamogramelor ciclice înregistrate se pot observa 2-4 peak-uri de reducere pentru compușii **7.a- e** (Tabelul 3.2, Figura 3.9). Primul potențial de reducere  $E_0^{0/-1}$  este dependent de structura unităților aromatice, valorile acestuia situându-se în intervalul -340 și -705 mV (Tabel 3.2). În comparație cu butilflavina (flavina de referință, **8**, ( $E_0^{0/-1} = -716$  mV,  $E_0^{-1/2} = -1409$  mV), primul potențial de reducere este reversibil și deplasat spre domeniul anodic (**7.a:**  $E_0^{0/-1} = -614$  mV, **7.b:**  $E_0^{0/-1} = -658$  mV, **7.c:**  $E_0^{0/-1} = -705$  mV, **7.d:**  $E_0^{0/-1} = -550$  mV, **7.e:**  $E_0^{0/-1} = -340$  mV). Cea de-a doua etapă de reducere are loc la potențiale mai mari (**7.a:**  $E_0^{-1/2} = -1258$  mV, **7.b:**  $E_0^{-1/2} = -1178$  mV, **7.d:**  $E_0^{-1/2} = -781$  mV, **7.e:**  $E_0^{-1/2} = -606$  mV), cu excepția flavinei **7.c:** ( $E_0^{-1/2} = -1423$  mV), care are cel de-al doilea potențial aproape identic cu butilflavina, **8**.



**Figura 3.9.** Voltamograma ciclică a compusului **7.b**, înregistrată în  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $20^\circ\text{C}$ , electrolit:  ${}^n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{PF}_6^-$ , electrod de lucru: Pt, contra electrod: Pt, electrod de referință: sârmă de Ag, standard intern  $\text{Fc}/\text{Fc}^+$ ,  $\nu = 50 \text{ mV/s}$ .

Cu ajutorul voltametriei ciclice s-a studiat comportarea redox a chinolinflavinei, **7.d**, în prezență de TFA (Figura 3.10). Trebuie menționat faptul că prezența formei protonate a unității chinolinice se reflectă și în valorile potențialelor de reducere. De exemplu, specia trianionică a flavinei **7.d**, se reduce la un potențial deplasat spre domeniul anodic, în comparație cu chinolinflavina bază liberă. Chiar mai mult, după adățiia TFA s-a observat un al patrulea potențial de reducere.





**b**

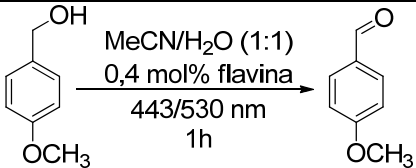
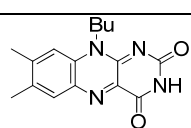
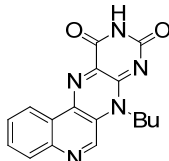
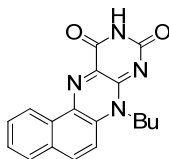
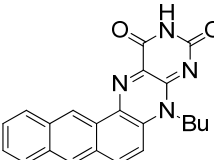
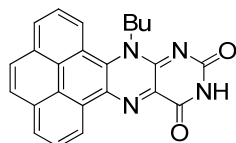
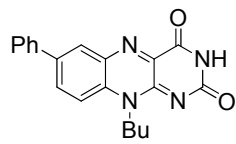
**Figura 3.10.** Voltamogramele ciclice ale compusului **7.d** (a) și **7.d+TFA** (b), înregistrate în CH<sub>3</sub>CN, 20<sup>0</sup>C, electrolit: <sup>n</sup>Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, electrod de lucru: Pt, contra electrod: Pt, electrod de referință: sârmă de Ag, standard intern Fc/Fc<sup>+</sup>,  $\nu = 50$  mV/s.

#### **Reacții de oxidare fotocatalitică cu derivați de flavine**

Flavinele care au fost descrise mai sus, au fost testate ca și catalizatori în câteva reacții de oxidare fotocatalitică. Alcoolul *p*-metoxi-benzilic a fost folosit ca și substrat pentru a verifica activitatea flavinelor (Tabel 3.3). De asemenea, butilflavina (poziția 1, Tabel 3.3) a fost folosită ca și referință.



**Tabel 3.3.** Oxidarea fotocatalitică a alcoolului *p*-metoxi-benzilic

			
Catalizator	443 nm $\eta$ % <sup>a</sup>	530 nm $\eta$ % <sup>a</sup>	$\Phi^{\text{I}}\text{O}_2$ %
	24	-	0.2
	40 57 <sup>b</sup>	-	1.3
	6	-	0.04
	-	1	0.03
	-	<1	0.008
	2	-	0.05

a) randamente determinate cu metoda GC-FID; b) 0.01 eq. TFA; condiții:  $C_{\text{alcool}}=0.2\text{M}$ , standard intern pentru GC= CB (0.2M)

În Tabelul 3.3 se poate observa că cel mai bun randament și  $\Phi$  a fost obținut pentru chinolinflavină (**7.d**, poziția 2). În cazul butilflavinei (**8**, poziția 1) s-a obținut, de asemenea, un randament acceptabil, în timp ce pentru celelalte flavine, acesta este foarte mic. La chinolinflavină (**7.d**) s-a adăugat 0.01 eq. TFA pentru protonarea atomului de azot din unitatea piridinică. Pentru această reacție s-a obținut un randament mai mare decât în condiții normale, ceea ce înseamnă că forma protonată a chinolinflavinei este un oxidant mai bun decât chinolinflavina simplă (**7.d**).

### III.5. Referințe

1. N. S. Lewis, D. G. Nocera, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **2006**, 103, 15729-15735.
2. M. K. Nazeeruddin, P. Pechy, T. Renouard, S. M. Zakeeruddin, R. Humphry-Baker, P. Comte, P. Liska, L. Cevey, E. Costa, V. Shklover, L. Spiccia, G. B. Deacon, C. A. Bignozzi, M. Gratzel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 1613-1624.
4. V. A. Sichula, *Flavins and their analogues as natural and artificial catalysts*, Ph. D. Thesis, **2011**, Graduate College of Bowling Green State University.
7. J. P. C. Bootsma, H.W. Wolsink, G. Challa, F. Muller, *Polymer*, **1984**, 25, 1327-1332.
8. P. F. Heelis, *Chem. Soc. Rev.*, **1982**, 11, 15-39.
22. a) D. G. I. Felton, T. S. Osdene, G. M. Timmis, *J. Chem. Soc.*, 1954, 2895-2904; b) A. Roesler, W. Pfeleiderer, *Helv. Chim. Acta.*, **1997**, 80, 1869-1881.
23. a) A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 1348-1350; b) J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 3609-3612.
25. a) C. Fahrmi, L.C. Yang, D.G. VanDerveer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 3799-3812; b) A. W. Franz, L. N. Popa, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 469-475.

## **Concluzii generale**

Lucrarea prezintă sinteza și investigarea structurii și a proprietăților a 37 de compuși, dintre care 21 sunt substanțe noi.

Scopul acestei lucrări a fost obținerea unor noi compuși organici cu potențial biologic și fotochimic. Pentru aceasta au fost realizate diverse reacții de condensare pentru obținerea hidrazonelor, coloranților fenotiazinici (condensare Knoevenagel) și a derivaților de flavine.

Pentru sinteza hidrazonelor și a coloranților fenotiazinici s-au folosit ca și materii prime 10-metil-10*H*-fenotiazin-3-carbaldehida sau 10-metil-10*H*-fenotiazin-3,7-dicarbaldehida, iar pentru derivații de flavine acidul violuric.

În cazul hidrazonelor și a coloranților fenotiazinici reacțiile au fost realizate atât prin metoda clasică (încălzire convectivă), cât și în câmp de microunde, aplicând tehnica iradierii în solvent sau tehnica “dry media” în prezența suportului solid (pentru coloranții fenotiazinici), obținându-se randamente asemănătoare, timpul de reacție fiind redus considerabil.

Proprietățile electronice au fost determinate prin spectroscopie de absorbție UV-Vis și fluorescență, voltametrie ciclică, punând în evidență caracteristicile inelelor fenotiazinic și isoaloxazinic (în cazul flavinelor).

Compușii sintetizați au fost caracterizați prin metode spectroscopice, spectrometrice și electrochimice: UV-Vis, fluorescență, IR, RMN, MS, voltametrie ciclică și analiză elementală.

## **Mulțumiri**

*1. Această lucrare a fost posibilă prin sprijinul financiar oferit prin Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013, cofinanțat prin Fondul Social European, în cadrul proiectului POSDRU/107/1.5/S/76841, cu titlul „Studii doctorale moderne: internaționalizare și interdisciplinaritate”.*

*2. Ministerului Educației, Cercetării, Tineretului și Sportului prin Grantul PN II PCCE 140/2008, P3.*