

UNIVERSITATEA TEHNICĂ "GHEORGHE ASACHI" DIN IAȘI
RECTORATUL

Către

Vă facem cunoscut că, în ziua de **24.03.2021** la ora **9.00** în <https://meet.google.com/pba-xcti-qwu>, va avea loc susținerea publică a tezei de doctorat intitulată:

„BIOMATERIALE POLIMERE INOVATOARE PENTRU TRATAMENTUL LOCAL ANTIMICROBIAN ÎN BOALA PARODONTALĂ„

elaborată de domnul **Nicolae BARANOV** în vederea conferirii titlului științific de doctor.

Comisia de doctorat este alcătuită din:

Prof.univ.dr.ing. Teodor Măluțan Universitatea Tehnică "Gheorghe Asachi" din Iași	președinte
Prof.univ.em.dr.ing.Dr.H.C. Marcel Popa Universitatea Tehnică "Gheorghe Asachi" din Iași	conducător de doctorat
Prof.univ.em.dr.chim. Valeriu Șmel Universitatea „Alexandru Ioan Cuza” din Iași	conducător de doctorat, cotutelă
Prof.univ.dr.farm. Lăcrămioara Ochiuz Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” din Iași	referent oficial
Prof.univ.dr.chim. Mihail-Lucian Bîrsă Universitatea „Alexandru Ioan Cuza” din Iași	referent oficial
Prof.univ.dr.ing. Leonard-Ionuț Atanase Universitatea Apollonia din Iași	referent oficial

Cu această ocazie vă invităm să participați la susținerea publică a tezei de doctorat accesând link-ul: <https://meet.google.com/pba-xcti-qwu>

RECTOR,
Prof.univ.dr.ing. DAN GÂSCĂL



Secretar universitate,
Ing. Cristina Nagiț



UNIVERSITATEA
„ALEXANDRU IOAN CUZA”
din IAȘI

Universitatea Tehnică „Gheorghe Asachi” din Iași
Facultatea de Inginerie Chimică și Protecția Mediului

în cotutelă cu

Universitatea “Alexandru Ioan Cuza” din Iași
Facultatea de Chimie

**BIOMATERIALE POLIMERE INOVATOARE PENTRU
TRATAMENTUL LOCAL ANTIMICROBIAN
ÎN BOALA PARODONTALĂ**

-Rezumat teză de doctorat-

Doctorand: Baranov Nicolae

Conducători științifici

Prof.univ.em.dr.ing.dr.H.C. POPA MARCEL

Prof.univ.em.dr. ȘUNEL VALERIU

Iași

2021

Mulțumiri

În elaborarea acestei teze de doctorat m-am bucurat de colaborarea unor specialiști cu calități profesionale de excepție și pe această cale aș dori să le aduc mulțumiri.

*În primul rând doresc să exprim recunoștință, respect și mulțumirile mele, coordonatorului științific domnului **Profesor univ. em. dr. ing. dr. H.C. Marcel POPA** pentru permanenta îndrumare, sprijin moral și încurajare, profesionalism și calitatea științifică oferită.!*

*În egală măsură, doresc să-i mulțumesc domnului **Profesor univ. em. dr. Valeriu ȘUNEL**, conducător științific în cotutelă pentru încredere, profesionalism, calitatea științifică și prețioasele sugestii!*

*Doresc să mulțumesc doamnei **Șef Lucr. dr. Corina CHEPTEA**, pentru tot sprijinul, îndrumarea și ajutorul acordat!*

*De asemenea, gândul de mulțumire se îndreaptă și către doamna **CS III Silvia VASILIU**, pentru ajutorul, timpul acordat în realizarea cu succes a unor metode de analiză!*

*Pe această cale aș dori să-i mulțumesc doamnei **Conf.univ. dr. Constanța MOCANU** pentru sprijinul profesional cu care m-a îndrumat pe parcursul anilor de studii doctorale!*

*În încheiere îi mulțumesc în mod deosebit **mamei mele** pentru atenția, îndrumarea și dragostea acordate de-a lungul vieții!*

Cuprins

INTRODUCERE.....	10
PARTEA I.....	12
STUDIUL BIBLIOGRAFIC	12
CAPITOLUL 1	13
BOALA PARODONTALĂ ȘI TRATAMENTELE PARODONTALE ACTUALE	13
1.1.BOALA PARODONTALĂ	13
1.2.PATOGENEZA BOLII PARODONTALE	15
1.2.1.Patogeneza gingivitei asociate plăcii	15
1.2.2.Patogeneza parodontitei	15
1.2.3.Eventimente specifice în patogeneza parodontitelor	16
1.2.4.Rolul microorganismelor în apariția afecțiunilor parodontale	17
1.2.4.1.Factorii de virulență ai patogenilor parodontali	18
1.2.4.2.Colonizarea și invadarea țesuturilor parodontale	18
1.2.5.Forme de afectare parodontală induse de placă	22
1.2.5.1.Forme de boală parodontală	25
1.2.5.1.1.Gingivita.....	25
1.2.5.1.2.Parodontita	27
1.2.6. Terapie medicamentoasă locală în boala parodontală.....	29
1.2.6.1.Antiseptice	30
1.2.6.1.1.Scopurile controlului chimic al plăcii bacteriene.....	30
1.2.6.1.2.Clasificarea substanțelor antiplacă.....	31
1.2.6.1.3. Distribuția locală a agenților antimicrobieni.....	31
CAPITOLUL 2	34
COMPUȘI CU STRUCTURĂ BENZOAZOLICĂ.....	34
2.1.BENZOAZOLI. PREPARARE ȘI REACTIVITATE	34
2.1.1. Obținerea din o-amino fenoli	34

2.1.2. Obținerea prin oxidarea bazelor Schiff	37
2.1.3. Obținerea din tiouree, tiofosgen sau derivați de tiouree	37
2.1.4. Obținerea prin transpoziția Beckmann a o-hidroxifenil-cetoximelor	38
2.1.5. Obținerea prin transpoziția Lossen a acidului N-acetilsalicil-hidroxic	38
2.1.6. Obținerea prin degradarea Curtius a azidei acidului salicilic	39
2.1.7. Obținerea din amine prin ciclizare oxidativă	39
2.1.8. Obținerea prin ciclizarea amino-fenolilor cu sulfură de carbon	40
2.1.9. Obținerea din benzoxazol-2-tione prin reacții fotochimice	40
2.2. REACTIVITATEA BENZOXAZOLILOR	41
2.2.1. Bazicitate. Săruri de benzoxazoliu	41
2.2.2. Oxidarea	41
2.2.3. Hidroliza	42
2.2.4. Reacția cu hidroxilamina	43
2.2.5. Reacția cu fenilhidrazina	43
2.2.6. Reducerea	43
2.2.7. Reacția de nitrare	43
2.2.8. Alchilarea	44
2.2.9. Acilarea	44
2.2.10. Halogenarea	45
2.2.11. Reacții ale benzoxazolului cu diferiți substituenți	45
2.2.12. Reacția 2-hidrazino-benzoxazolului cu acetofenona	45
2.2.13. Reacția de complexare a derivaților benzoxazolic	46
2.2.14. Reacția cu hidrazina	46
2.2.15. Reacția cu cloroacetil derivați aromatici	46
CAPITOLUL 3	47
SISTEME POLIMER-MEDICAMENT FOLOSITE ÎN TRATAREA BOLII PARODONTALE	47
3.1. Fibre	51
3.2. Benzii	52

3.3.Filme	52
3.4.Geluri	53
3.5.Hidrogeluri	54
3.6.Microparticule	56
3.7.Nanoparticule	57
PARTEA II.....	59
REZULTATE ORIGINALE.....	59
CAPITOLUL 4.....	60
SINTEZA UNOR NOI DERIVAȚI DE BENZOXAZOL CU POTENȚIALĂ ACTIVITATE BIOLOGICĂ.....	60
4.1. MATERIALE. TEHNICI DE SINTEZĂ. TEHNICI DE INVESTIGARE.....	61
4.1.1.MATERIALE.....	61
4.1.2. TEHNICI DE SINTEZĂ A PRINCIPILOR BIOLOGIC ACTIVE	62
4.1.2.1. Hidrazida acidului benzo xazol-2-il-mercapto-acetic (I)	62
4.1.2.2. 1-(Benzoxazol-2'-il-mercapto-acetil)-4-fenil-tiosemicarbazidă (II).....	62
4.1.2.3. 1-(Benzoxazol-2'-il-mercapto-acetil)-4-(p-tolil)-tiosemicarbazidă (III)	63
4.1.2.4. 1-(Benzoxazol-2'-il-mercapto-acetil)-4-(metoxifenil)-tiosemicarbazidă (IV)	63
4.1.2.5. 1-(Benzoxazol-2'-il-mercapto-acetil)-4-(p-bromo fenil)-tiosemicarbazidă (V) ...	63
4.1.2.6. 1-(Benzoxazol-2'-il-mercapto-acetil)-4-(p-cloro fenil)-tiosemicarbazidă (VI)....	63
4.1.2.7.1-(Benzoxazol-2'-il-mercapto-acetil)-4-(p-iodo fenil)-tiosemicarbazidă (VII).....	63
4.1.2.8. 2-(Benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-5-(fenil-amino)-1,3,4-tiadiazol (VIII).....	64
4.1.2.9. 2-(Benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-5-(p-tolil-amino)-1,3,4-tiadiazol (IX)	64
4.1.2.10. 2-(Benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-5-(p-metoxifenil-amino)-1,3,4-tiadiazol (X)	64
4.1.2.11. 2-(Benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-5-(p-bromo fenil-amino)-1,3,4-tiadiazol (XI).....	64
4.1.2.12. 2-(Benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-5-(p-cloro fenil-amino)-1,3,4-tiadiazol (XII)	65
4.1.2.13. 2-(Benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-5-(p-iodo fenil-amino)-1,3,4-tiadiazol (XIII)	65

4.1.2.14. 3-(Benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-4-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazol (XIV) ..	65
4.1.2.15. 3-(Benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-4-(p-tolil)-5-mercapto-1,2,4-triazol (XV)	65
4.1.2.16.3-(Benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-4-(p-metoxifenil)-5-mercapto-1,2,4-triazol (XVI).....	66
4.1.2.17.3-(Benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-4-(p-bromofenil)-5-mercapto-1,2,4-triazol (XVII).....	66
4.1.2.18.3-(Benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-4-(p-clorofenil)-5-mercapto-1,2,4-triazol (XVIII)	66
4.1.2.19.3-(Benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-4-(p-iodofenil)-5-mercapto-1,2,4-triazol (XIX).....	66
4.1.2.20. 2-Mercaptobenzoxazol sare de sodiu (XX)	66
4.1.2.21. Acid benzoxazol-2-il-mercapto-formic (XXI).....	67
4.1.2.22. Acid benzoxazol-2-il-mercapto-acetic (XXII).....	67
4.1.2.23. Acid benzoxazol-2-il-mercapto- β -propionic (XXIII)	67
4.1.2.24. Sarea de sodiu a acidului benzoxazol-2-il-mercapto-formic (XXIV).....	67
4.1.2.25. Sarea de sodiu a acidului benzoxazol-2-il-mercapto-acetic (XXV)	68
4.1.2.26. Sarea de sodiu a acidului benzoxazol-2-il-mercapto- β -propionic (XXVI).....	68
4.1.2.27. Di-(β -cloroetil)-amida acidului benzoxazol-2-il-mercapto-formic (XXVII).....	68
4.1.2.28. Di-(β -cloroetil)-amida acidului benzoxazol-2-il-mercapto-acetic (XXVIII).....	69
4.1.2.29. Di-(β -cloroetil)-amida acidului benzoxazol-2-il-mercapto- β -propionic (XXIX)	69
4.1.3. TEHNICI DE INVESTIGARE.....	69
4.2. REZULTATE ȘI DISCUȚII.....	70
4.2.1. Sinteza și caracterizarea unor noi derivați ai 2-mercaptobenzoxazolului.....	70
4.2.1.1. Tiosemicarbazide, 1,3,4-tiadiazoli și 1,2,4-triazoli cu suport de 2- mercaptobenzoxazol.....	70
4.2.1.1.1. Sinteza și caracterizarea 1-(benzoxazol-2'-il-mercapto-acetil)-4-aryl- tiosemicarbazidelor(II-VII).....	71
4.2.1.1.2. Sinteza și caracterizarea unor 2-(benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-5-(aryl- amino)-1,3,4-tiadiazoli (VIII-XIII).....	77

4.2.1.1.3. Sinteza și caracterizarea 3-(benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-4-aril-5-mercapto-1,2,4-triazolilor (XIV-XIX)	83
4.2.2. Azotiperite aromatice derivate de la 2-mercapto-benzoxazol.....	89
4.2.2.1. Obținerea sării de sodiu a 2-mercaptobenzoxazolului (XX) și a acizilor benzoxazol-2-il-mercapto-formic (XXI), acetic (XXII), β -propionic (XXIII)	91
4.2.2.2. Sărurile de sodiu ale acizilor benzoxazol-2-il-mercapto-formic, acetic, β -propionic XXIV-XXVI.....	94
4.2.2.3. Di-(β -cloroetil)-amide ale acizilor benzoxazol-2-il-mercapto-formic, acetic, β -propionic XXVII-XXIX.....	96
4.2.2.4. Optimizarea reacțiilor de obținere a azotiperitelor XXVII-XXIX.....	100
4.3. STUDIUL PROPRIETĂȚILOR BIOLOGICE ALE UNOR COMPUȘI SINTETIZAȚI.....	108
4.3.1. Testarea activității antimicrobiene a tiadiazolilor VIII-XIII și triazolilor XIV-XIX, derivați de 2-mercapto-benzoxazol.....	108
4.3.2. Activitatea antitumorală a azotiperitelor cu suport de 2-mercapto benzoxazol.....	111
4.3.2.1. Evaluarea toxicității acizilor XXI-XXIII și azotiperitelor XXVII-XXIX comparativ cu di-(β -cloroetil)-amina	112
4.3.2.2. Activitatea antitumorală a di-(β -cloroetil)-amidelor XXVII – XXIX	113
4.4. CONCLUZII	114
CAPITOLUL 5.....	117
SISTEME CU ELIBERARE SUSTINUTĂ A MEDICAMENTELOR PE BAZĂ DE GELAN ȘI N-VINILIMIDAZOL.....	117
5.1. Materiale, metode și tehnici de caracterizare.....	117
5.1.1. Materiale	117
5.1.2. Tehnici de sinteză.....	119
5.1.2.1. Sinteza suporturilor macromoleculare pe bază de N-vinilimidazol și gelan	119
5.1.2.1.1. Sinteza copolimerilor grefați.....	119
5.1.2.1.2. Sinteza copolimerilor grefați cu structură betainică	119
5.1.3. Metode de caracterizare	120
5.1.3.1. Spectroscopia FT- IR.....	120
5.1.3.2. Spectroscopia RMN – ^1H	120

5.1.3.3. Microscopie electronică de baleiaj (SEM).....	120
5.1.3.4. Difractometrie de raze X.....	120
5.1.3.5. Analiza termogravimetrică (TG/DTG)	120
5.1.3.6. Studii de imobilizare de medicamente	121
5.1.3.7. Studii de eliberare in vitro a triazolului	121
5.2. REZULTATE ȘI DISCUȚII.....	122
5.2.1. Obținerea de copolimeri greșați cu structură betainică	123
5.2.1.1. Metoda de sinteză.....	123
5.2.1.2. Optimizarea procesului de obținere a copolimerilor PG.....	124
5.2.1.2.1. Estimarea parametrilor de grefare	125
5.2.1.2.2. Influența concentrației inițiatorului.....	125
5.2.1.2.3. Influența concentrației monomerului	127
5.2.1.2.4. Influența concentrației gelanului.....	128
5.2.1.2.5. Influența timpului de reacție	129
5.2.1.2.6. Influența temperaturii.....	130
5.2.1.3. Cinetica și mecanismul reacției de grefare	131
5.2.1.4. Modificarea chimică a copolimerilor greșați	135
5.2.2. Caracterizarea copolimerilor PG și PGB1.	136
5.2.2.1. Spectroscopia RMN- ¹ H	136
5.2.2.2. Spectroscopia FT-IR	137
5.2.2.3. Analiza morfologică de suprafață	139
5.2.2.4. Difractometrie de raze X.....	139
5.2.2.5. Analiza termogravimetrică.....	141
5.2.3. Studii de imobilizare a triazolului	142
5.2.3.1. Izoterme de sorbție.....	142
5.2.3.1.1. Izoterma Langmuir.....	142
5.2.3.1.2. Izoterma Freundlich	143

5.2.3.1.3. Izoterma Dubinin-Radushkevich	143
5.2.3.2. Parametrii termodinamici.....	146
5.2.3.3. Studii cinetice de sorbție	148
5.2.3.4. Studii de eliberare a triazolului	151
5.3.CONCLUZII	152
CONCLUZII GENERALE.....	154
BIBLIOGRAFIE	159
VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRILOR PROPRII	173
Lucrari publicate și trimise spre publicare	173
In reviste cu coeficient de impact	173
- în străinătate.....	173
- în țară	173
In reviste BDI.....	174
Lucrări comunicate la manifestări științifice	174

Teza de doctorat se întinde pe 175 pagini, cuprinde:42 figuri, 21 tabele, 6 scheme de reacție,34 ecuații/relații de calcul,305 trimiteri bibliografice.

Rezumatul cuprinde principalele rezultate originale. Numerotarea figurilor, tabelelor, ecuațiilor și trimiterilor bibliografice corespunde cu cea din teza de doctorat

INTRODUCERE

Afecțiunile cavității orale sunt diverse și tot mai frecvente la toate grupele de vârstă indiferent de aria geografică. Intre acestea, boala parodontală, este cea mai răspândită, constituind o fază evolutivă și în final o complicație a gingivitei. Ea este generată de existența în placa subgingivală a numeroase specii bacteriene (peste 700) care, sub acțiunea unor factori locali sau sistemici devin agenții etiologici primari ai bolii acționând virulent în sensul distrugerii țesuturilor de susținere a dinților.

Tratamentul clasic consacrat îl constituie îndepărtarea prin diferite manopere clinice (surfasaj radicular, detarraj, periaj profesional) îndeosebi a factorilor iritanți locali, dar acest protocol terapeutic nu reușește eliminarea lor. Ca urmare, eficacitatea acestei forme de tratament este redusă, depinzând și de gazdă dar mai ales de compoziția biofilmului. O problemă o constituie și faptul că agenții patogeni sunt localizați nu doar în placa dentară dar și în alte zone ale mucoasei bucale, incluzând și fața dorsală a limbii, zone care nu sunt accesibile periajului dentar. Ca urmare, pentru a reduce efectele acestei afecțiuni, trebuie acționat asupra factorilor care o produc, respectiv asupra plăcii bacteriene din cavitatea bucală, utilizând în acest scop compuși cu activitate antibacteriană și antiinflamatoare, îndeosebi antibiotice – s-a impus prin urmare terapia medicamentoasă. Și aceasta și-a dovedit în timp limitele și parțiala ineficiență, generată de toxicitatea sistemică ridicată, de biodistribuția medicamentului doar în mică măsură în zona afecțiunii, de permeabilitatea slabă a medicamentului în profunzimea țesutului etc. Parțial, aceste neajunsuri au fost rezolvate prin administrarea locală a medicamentului, dar și în acest caz o mare parte din acesta este îndepărtată din cavitatea bucală prin salivare, consumarea de lichide, masticăție etc.

La fel ca și în alte domenii ale medicinei, progresul tratamentului a numeroase afecțiuni, inclusiv al bolii parodontale, poate fi realizat pe două căi:

- sinteza de noi medicamente antimicrobiene, cu acțiune mult mai specifică și eficacitate crescută în tratarea bolii
- apelarea la nanotehnologie, care permite asocierea medicamentului îndeosebi cu polimeri, care asigură o eliberare susținută și de durată a principiului activ la locul afecțiunii, reduce

efectele secundare ale acestuia, asigură o terapie neinvazivă care crește complianța pacientului la tratament – atribuite a ceea ce numim de peste trei decenii *nanomedicină*.

Pe aceste coordonate se înscrie prezenta teză de doctorat care încearcă să aducă contribuții atât la sinteza de noi compuși cu activitate antimicrobiană din clasa benzoxazolilor, dar și la realizarea unei noi formulări implicând un purtător polimeric asociat unuia dintre noile principii active sintetizate. Alegerea acestei teme a fost consecința firească a profesiei mele – cea de medic stomatolog, chiar dacă a implicat acumularea de noi cunoștințe, îndeosebi de chimie organică și macromoleculare.

Teza de doctorat este structurată în două părți, respectiv cea de studiu bibliografic și cea cuprinzând rezultatele originale obținute în urma propriilor cercetări.

Studiul bibliografic a fost dirijat pe trei direcții:

- un prim capitol tratează aspectele medicale implicate de boala parodontală și tratamentele clasice aplicate
- al doilea capitol îl constituie o trecere în revistă a derivaților din clasa benzoxazolilor, cu aspecte privind sinteza și proprietățile lor chimice
- ultimul capitol prezintă tipurile de formulări polimer-medicament cu administrare directă în punga parodontală semnalate până în prezent în literatură.

Partea originală a tezei este structurată la rândul ei în două mari capitole.

- primul dintre acestea (capitolul 4 în economia tezei) se referă la obținerea, caracterizarea fizico-chimică și proprietățile biologice ale 27 de noi compuși și 2 intermediari din clasa benzoxazolilor, bine cunoscuți pentru activitatea lor antibacteriană;
- următorul capitol raportează aspecte privind obținerea unui nou polimer capabil de fi asociat cu medicamente, astfel încât sistemul obținut sub formă de particule să poată fi administrat direct în punga parodontală. Polimerul este caracterizat spectral, fizico-chimic, morfologic și din punct de vedere al capacității de a adsorbi principiul activ selectat (studii cinetice de absorbție, izoterme de adsorbție) respectiv de a-l elibera în medii fiziologice.

Obiective

Obiectivul principal al tezei de doctorat îl constituie obținerea de noi compuși organici derivați ai 2-mercaptobenzoxazolului cu activitate biologică și realizarea unui sistem inovator polimer-principiu biologic activ cu potențială aplicabilitate în prevenția și tratarea bolii parodontale.

Îndeplinirea sa presupus rezolvarea unor obiective specifice și anume:

- Sinteza a noi derivați din clasa benzoxazolilor cu potențială activitate antibacteriană și antitumorală
- Sinteza și caracterizarea unui nou polimer pe bază de gelan grefat cu poli(N-vinil imidazol) și betainizarea acestuia în scopul realizării suportului pentru imobilizarea compusului benzoxazolic optim sintetizat
- Realizarea sistemului polimer-medicament pe baza compușilor anterior sintetizați.

Rezultate originale

Capitolul 1

SINTEZA UNOR NOI DERIVAȚI DE BENZOXAZOL CU POTENȚIALĂ ACTIVITATE BIOLOGICĂ

Deși cercetările asupra combinațiilor cu structură benzoxazolică sunt multiple și variate, unele aspecte privind sinteza și studiul derivaților în care atât restul tiadiazolic, triazolic sau di-(β -cloroetil)-amină să se găsească grefate pe același heterociclu aromatic, 2-mercaptobenzoxazol, nu au fost studiate.

Cercetările originale din această lucrare au urmărit sinteza unor noi 1-(benzoxazol-2'-il-mercapto-acetil)-4-aril-tiosemicarbazide, prin reacția hidrazidei acidului benzoxazolil-2-mercapto-acetic cu monoizotiocianați aromatici.

Studiul întreprins a permis stabilirea condițiilor de ciclizare a grupării tiosemicarbazidice și obținerea altor noi compuși cu structură tiadiazolică sau triazolică pe suport benzoxazolic.

Într-o altă etapă a cercetărilor efectuate s-a urmărit și realizat grefarea grupei di-(β -cloroetil)-amină în diferite poziții, pe catena laterală a nucleului oxazolic din cadrul substratului, 2-mercaptobenzoxazol.

Ținând seama de structura combinațiilor sintetizate, de natura și poziția grupelor funcționale pe care le conțin, de prezența și reactivitatea anumitor centri de reacție din moleculă, a fost studiată activitatea lor biologică.

Cu această ocazie s-a evidențiat, favorabil, acțiunea antimicrobiană și antitumorală ale unora dintre compușii nou sintetizați.

În acest capitol sunt cuprinse cercetările originale în domeniul sintezei de noi derivați ai 2-mercaptobenzoxazolului, precum și analiza mecanismelor de reacție implicate în diferite etape ale sintezelor efectuate. Capitolul debutează cu prezentarea materialelor și procedeele de sinteză și caracterizare utilizate.

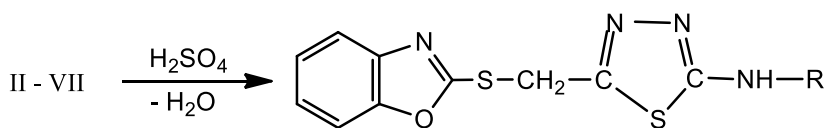
Structura produșilor obținuți este dovedită prin metode chimice și spectrale de analiză, iar activitatea biologică a fost evaluată prin tehnici adecvate.

1.1. Sinteza și caracterizarea unor 2-(benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-5-(aril-amino)-1,3,4-tiadiazoli (VIII-XIII)

Dintre combinațiile heterociclice care se obțin prin ciclizarea acil-aril-tiosemicarbazidelor un interes aplicativ remarcabil îl prezintă derivații de tiadiazol.

Ideea preparării unor tiadiazoli grefați pe molecula 2-mercapto-benzoxazolului reprezintă o posibilitate extrem de interesantă de a găsi derivați noi, activi față de unele sușe microbiene.

În acest scop, prin ciclizarea intramoleculară a tiosemicarbazidelor II-VII în mediu de acid sulfuric concentrat, conform procedeele descrise în literatură pentru alte structuri tiadiazolice[149, 151, 158, 205-208], s-au obținut noi 5-aril-amino-1,3,4-tiadiazoli-2-substituiți VIII – XIII cu puncte de topire fixe și randament 71-89%[205] (Schema 2).



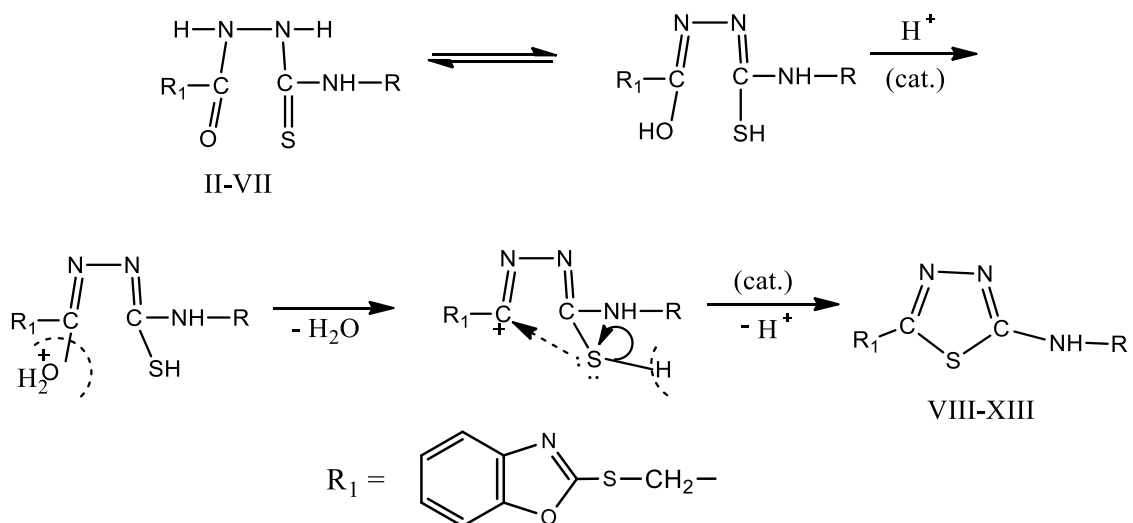
VIII - XIII

VIII, R = $-\text{C}_6\text{H}_5$; IX, R = $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ (p); X, R = $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ (p);

XI, R = $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}$ (p); XII, R = $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ (p); XIII, R = $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{I}$ (p)

Schema 2. Sinteza 2-(benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-5-aril-amino-1,3,4-tiadiazolilor VIII - XIII

Mecanismul de formare a acestui tip de structuri heterociclice admite o ciclizare deshidratantă reprezentată prin succesiunea transformărilor de mai jos:



VIII R = $-\text{C}_6\text{H}_5$;

XI R = $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}$ (p);

XI R = $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ (p);

XII R = $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ (p);

X R = $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ (p);

XIII R = $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{I}$ (p);

Compușii VIII - XIII au fost caracterizați prin următoarele proprietăți fizice: temperatură de topire, culoare, aspect (semnalate în Cap.4.1.2.;8-13.), solubilitate.

Toți compușii VIII-XIII sunt insolubili în apă, acetat de etil, benzen, eter etilic, eter de petrol, solubili la cald în alcool etilic, alcool metilic, acetonă, ușor solubili la rece în dimetilformamidă, dimetilsulfoxid, acetonitril.

În vederea obținerii unor informații bazate pe metode chimice și fizice de cercetare referitoare la structura tiadiazolilor VIII – XIII s-a efectuat analiza elementală și s-au înregistrat spectrele FT-IR, respectiv ^1H -RMN.

În spectrul FT-IR se remarcă la $1068\text{-}1072\text{ cm}^{-1}$ o bandă caracteristică legăturii C–S–C, iar la $1240\text{-}1260\text{ cm}^{-1}$, $1436\text{-}1448\text{ cm}^{-1}$ și $1517\text{-}1580\text{ cm}^{-1}$ vibrația de deformare caracteristică heterociclului tiadiazolic. Banda de la $1438\text{-}1462\text{ cm}^{-1}$ am atribuit-o vibrației grupării N=C–S, iar vibrația de valență a legăturii N–H apare la $2880\text{-}3318\text{ cm}^{-1}$.

Au mai fost identificate la $785\text{-}830\text{ cm}^{-1}$ benzi ce corespund nucleului benzenic *p*-disubstituit, iar în regiunea $750\text{-}760\text{ cm}^{-1}$ benzi de absorbție ce corespund vibrațiilor de valență C–halogen ale compușilor XI-XIII.

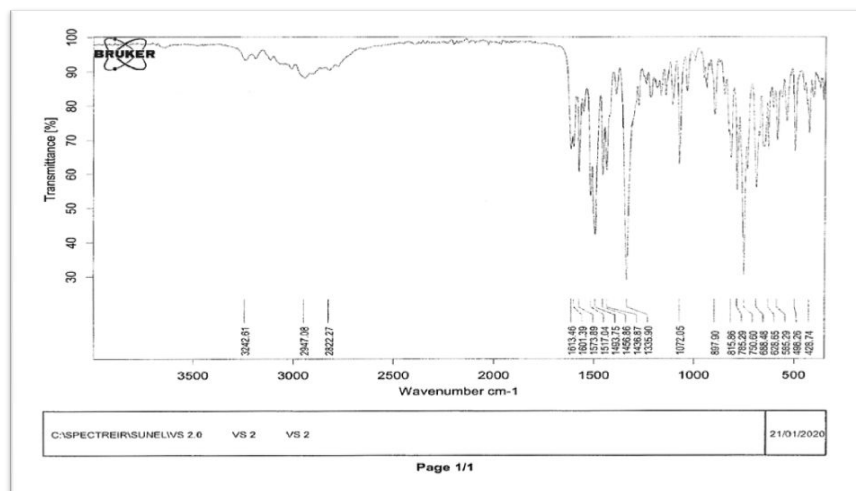


Figura 12. Spectrul FT-IR al 2-(benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-5-(fenil-amino)-1,3,4-tiadiazolului VIII

Spectrele ^1H -RMN au completat analiza structurilor propuse. Protonii grupării CH_2 legată de atomul de sulf din poziția 2' a nucleului benzoxazolic apar sub forma unui singlet în regiunea $4.25\text{-}4.53\text{ ppm}$, iar protonul legat de azot a putut fi decelat tot sub forma unui singlet în regiunea $10.27\text{-}10.98\text{ ppm}$. Pentru toți tiadiazolii obținuți, protonii aromatici apar la $6.91\text{-}7.56\text{ ppm}$ și

8.21-8.57 ppm. Protonii grupei metil din tiadiazolii IX și X se regăsesc sub forma unui triplet la 2.98 ppm, respectiv 3.38 ppm.

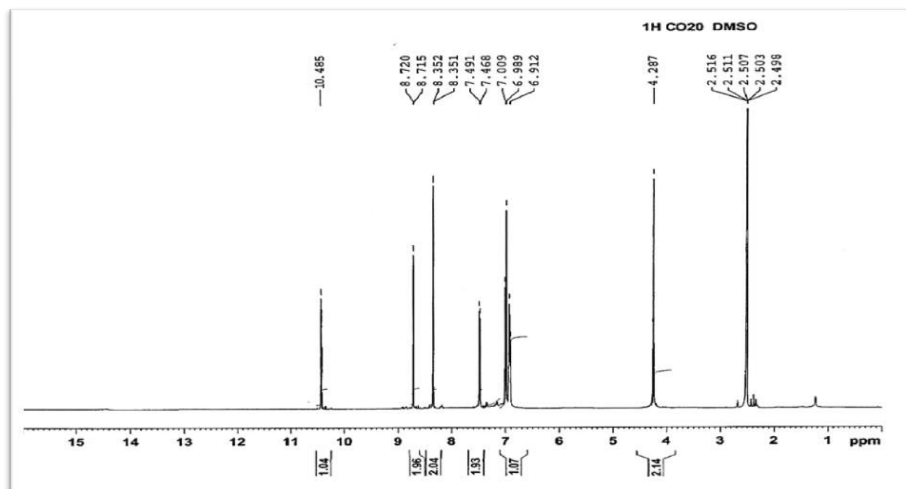


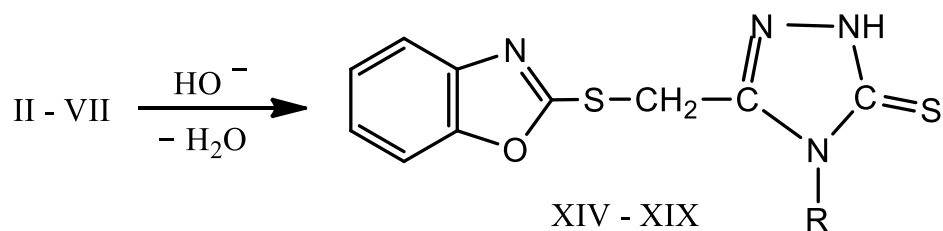
Figura 13. Spectrul ^1H -RMN al 2-(benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-5-(fenil-amino)-1,3,4-tiadiazolului VIII

1.2. Sinteza și caracterizarea 3-(benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-4-aryl-5-mercapto-1,2,4-triazolilor (XIV-XIX)

Seria derivaților de 2-mercaptobenzoxazol a fost lărgită și prin obținerea de noi compuși care să conțină în moleculă heterociclu triazolic a cărei prezență ar putea determina proprietăți farmacologice eficiente.

Pentru sinteza acestora s-au transformat acil-tiosemicarbazidele-1,4-disubstituite II-VII în 5-mercapto-1,2,4-triazolii-3,4-disubstituiți corespunzători XIV-XIX, după una din metodele semnalate în literatură pentru alte tipuri de triazoli [149, 151, 158, 167, 208, 209], sub acțiunea catalitică a ionilor de hidroxil. Mercapto-triazolii sintetizați (Schema 3) se prezintă sub formă microcristalină, au puncte de topire nete și randament cuprins între 66-88% [205].

Mecanismul ciclizării debutează prin extragerea de către bază a hidrogenului de la atomul de azot din poziția 4 a tiosemicarbazidei-1,4-disubstituite, atom care are mobilitate crescută datorită conjugării p- π între electronii neparticipanți p ai azotului și electronii π ai legăturii tionice, respective electronii π ai nucleului aromatic. În urma acestei conjugări apare un anion cu sarcină la azotul din poziția 4 și care poate fi în echilibru cu un alt anion cu sarcină la atomul de sulf.



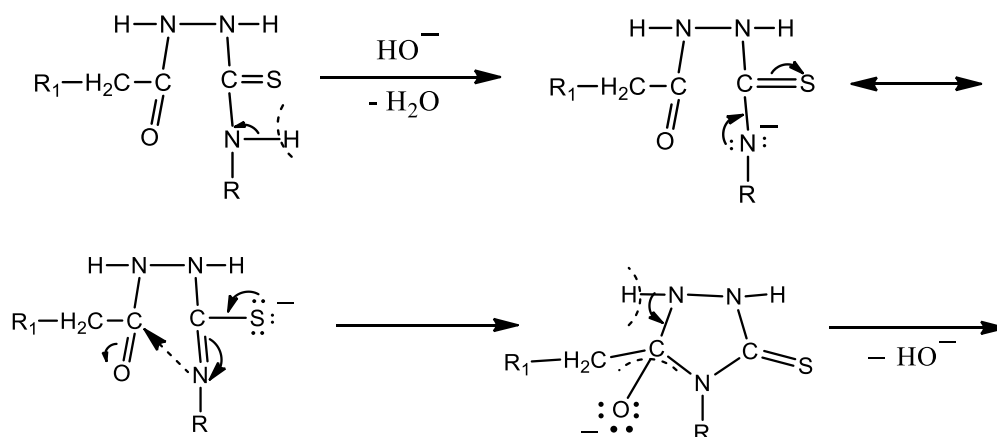
XIV, R = $-\text{C}_6\text{H}_5$; XV, R = $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ (p); XVI, R = $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ (p); XVII, R = $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}$ (p); XVIII, R = $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ (p); XIX, R = $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{I}$ (p)

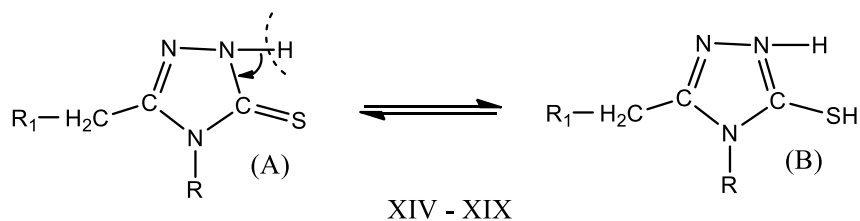
Schema 3. Sinteza 3-(benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-4-aryl-5-mercapto-1,2,4-triazolilor XIV - XIX

În acest ion mezomer, atomul de azot cu sarcină negativă (mai stabil), atacă carbonul grupării carbonilice concomitent cu deplasarea electronilor π din gruparea respectivă, realizându-se formarea heterociclului de cinci atomi cu sarcină negativă la oxigenul exociclic. Această structură se stabilizează prin redarea grupei hidroxil mediului de reacție și formarea structurii 5-mercapto-1,2,4-triazolice.

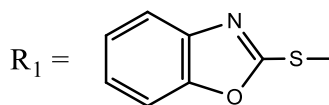
Datorită prezenței în molecula triazolilor a grupării tioamidice $-\overset{\text{S}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$

aceștia prezintă fenomenul dublei reactivități, în sensul că în funcție de natura reactantului și condițiilor de lucru, reacționează ca și cum ar avea structură tionică (A) sau structură tiolică (B).





XIV - XIX



XIV, R = -C₆H₅;

XVII, R = -C₆H₄-Br (p);

XV, R = -C₆H₄-CH₃ (p);

XVIII, R = -C₆H₄-Cl (p);

XVI, R = -C₆H₄-OCH₃ (p);

XIX, R = -C₆H₄-I (p)

Compușii XIV-XIX au fost caracterizați prin următoarele proprietăți fizice: temperatură de topire, culoare, aspect (semnalate în Cap.4.1.2.;14-19), solubilitate.

Triazolii XIV-XIX sunt insolubili în apă, cloroform, benzen, eter etilic, eter de petrol, acetonă, tetraclorură de carbon, acetat de etil, solubili la cald în soluții de hidroxizi alcalini, alcool etilic, alcool metilic, propilenglicol, solubili la rece în dimetilformamidă, dimetilsulfoxid, acetonitril.

Structura derivaților triazolici XIV-XIX a fost stabilită pe baza analizei chimice și confirmată prin analiză spectrală (FT-IR și ¹H-RMN).

Spectrele FT-IR ale produșilor XIV-XIX prezintă o bandă de intensitate medie la 765-785 cm⁻¹ corespunzătoare vibrațiilor de valență a legăturii S-CH₂, iar în regiunea 1613-1623 cm⁻¹ apar benzi intense datorită legăturii C=N din heterociclu 1,2,4-triazolic. De asemenea, în spectre mai apare o bandă largă, centrată în jurul valorii de 3095 cm⁻¹, datorită vibrațiilor de valență a legăturii N-H din poziția 1 a triazolului 3,4-disubstituit.

Gruparea C=S ciclică se evidențiază prin banda de la 1490-1495 cm⁻¹, iar la 839-915 cm⁻¹ apar benzi specifice nucleului benzenic para-disubstituit. Pentru compușii XVII-XIX apar maxime la 753 cm⁻¹, 746 cm⁻¹, 748 cm⁻¹ corespunzătoare legăturilor de valență C-Br, C-Cl, C-I.

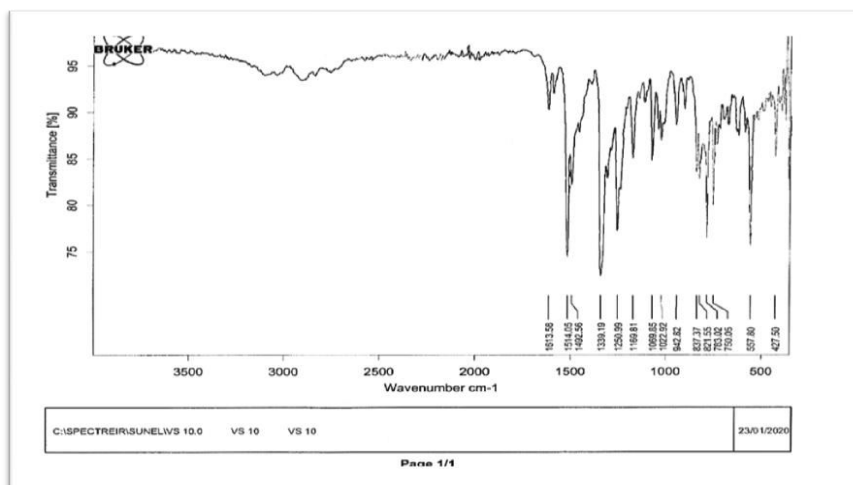
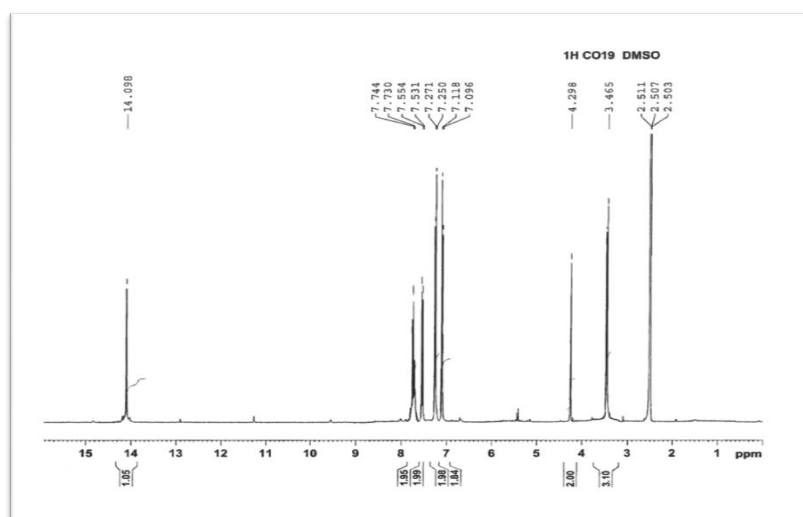


Figura 14. Spectrul FT-IR al 3-(benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-4-(p-metoxifenil)-5-mercapto-1,2,4-triazolului XVI

Spectrele $^1\text{H-RMN}$ ale compușilor XIV-XIX prezintă la 4.17-4.18 ppm un singlet datorat protonilor grupei CH_2 , iar la 14.04-14.33 ppm se evidențiază tot un singlet specific protonului grupei NH. Pentru toți triazolii protonii aromatici apar la 6.99-7.85 ppm, în timp ce pentru compușii XV și XVI, protonii grupei metil apar la 2.43 ppm, respectiv 3.43 ppm.



Spectrul $^1\text{H-RMN}$ al 3-(benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-4-(p-metoxifenil)-5-mercapto-1,2,4-triazolului XVI

1.3. Studiul proprietăților biologice ale unor compuși sintetizați

1.3.1. Testarea activității antimicrobiene a tiadiazolilor VIII-XIII și triazolilor XIV-XIX, derivați de 2-mercapto-benzoxazol

În cercetarea activității substanțelor față de germeni microbieni patogeni, metoda biologică se aplică în deosebi în cazul caracterizării substanțelor noi.

Testarea acțiunii antimicrobiene a 2-(benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-5-(aril-amino)-1,3,4-tiadiazolilor VIII-XIII) și a 3-(benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-4-aril-5-mercapto-1,2,4-triazolilor XIV-XIX s-a efectuat conform normelor internaționale NCCLS [209] pe următoarele sușe microbiene: *Staphylococcus aureus* (ATCC-2593), *Bacillus subtilis* (ATCC-6638), *Bacillus cereus* (ATCC-10876), *Salmonela enteritidis* (P-1131) și *Escherichia coli* (ATCC-25922), aflate în bacterioteca Laboratorului de Sănătate Publică din Iași.

Cultivarea acestor germeni s-a făcut pe geloză glucozată, iar termostatarea s-a urmărit timp de 48 de ore la 37°C. Diluțiile inoculului cu care mediile au fost însămânțate, au păstrat în toate cazurile raportul 1/100.

În prealabil, substanțele testate, au fost cântărite, obținându-se următoarele concentrații: 1 mg/mL, 0,5 mg/mL și 0,25 mg/mL mediu de cultură.

Rezultatele modului de acțiune al substanțelor VIII-XIX pe gama de germeni test menționată, se pot observa în tabelele 13 și 14.

Din datele găsite experimental se constată că 1,3,4-tiadiazolii VIII-XIII sunt sensibili față de *Staphylococcus aureus* și au acțiune moderată asupra *Bacillus subtilis* și *Escherichia coli*, în timp ce culturile *Bacillus cereus* și *Salmonela enteritidis* sunt rezistente la acțiunea tiadiazolilor testați (tabel 13).

1,2,4-Triazolii XIV-XIX s-au dovedit inhibitori puternici asupra dezvoltării bacteriilor *Escherichia coli*, *Salmonela enteritidis* și *Bacillus subtilis* în orice concentrație și indiferent de numărul de ore de termostatare. Asupra dezvoltării germenilor de *Staphylococcus aureus* și *Bacillus cereus*, triazolii respectivi manifestă o acțiune moderată, dar care scade cu mărirea concentrației și a perioadei de termostatare.

În schimb, triazolii XVII-XIX manifestă o acțiune moderată asupra tuturor germenilor test doar la o perioadă scurtă de termostatare și în toate concentrațiile (tabel 14).

Tabelul 13. Spectrul antibacterian al 5-aryl-amino-1,3,4-tiadiazolilor-2-substituiți (VIII-XIII)

Compușul	Nr. ore termosta țate	<i>Staphylococcus aureus</i>			<i>Bacillus subtilis</i>			<i>Bacillus cereus</i>			<i>Salmonella enteritidis</i>			<i>Escherichia coli</i>			
		mg/mL			mg/mL			mg/mL			mg/mL			mg/mL			
		1	0,5	0,25	1	0,5	0,25	1	0,5	0,25	1	0,5	0,25	1	0,5	0,25	
VIII	24	-	+	-+	-	-	-+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-+
	48	-	-	-	-	-	-+	-	+	+	+	+	+	+	-	-+	-+
IX	24	-	-+	-	-	-+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-+	-+
	48	-	-+	-+	-	-+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-+	-+
X	24	-	-+	-+	-	-+	-	+	-	-	+	+	+	-	-	-+	-+
	48	-	-+	-+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-+	-+	-+
XI	24	+	-+	-+	-	-+	-+	+	+	+	+	+	+	-	-+	-+	-+
	48	+	-+	+	-	-+	+	+	+	+	+	+	+	-	-+	-+	-+
XII	24	-	-+	-+	-	-+	+	+	+	+	+	+	+	-	-+	-+	-+
	48	-	+	-+	-	-+	+	+	+	+	+	+	+	-	-+	+	+
XIII	24	-	+	-+	-	-+	-+	+	+	+	+	+	+	-	-+	-+	-+
	48	-	+	-+	-	-+	-+	+	+	+	+	+	+	-	-+	+	+
Kanamicina	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+

- lipsă dezvoltare; -+ dezvoltare moderată;

+ dezvoltare normală

Tabelul 14. Spectrul antibacterian al 5-mercapto-1,2,4-triazolilor-3,4-disubstituiți (XIV-XIX)

Compușul	Nr. ore termosta țate	<i>Staphylococcus aureus</i>			<i>Bacillus subtilis</i>			<i>Bacillus cereus</i>			<i>Salmonella enteritidis</i>			<i>Escherichia coli</i>			
		mg/mL			mg/mL			mg/mL			mg/mL			mg/mL			
		1	0,5	0,25	1	0,5	0,25	1	0,5	0,25	1	0,5	0,25	1	0,5	0,25	
XIV	24	-	-+	-+	-	-	-	-	-+	-+	-	-	-	-	-	-	-
	48	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
XV	24	-	-	-	-	-	-	-	-+	-+	-	-	-	-	-	-	-
	48	-	-+	-+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
XVI	24	-	-	-	-	-	-	-	-+	-+	-	-	-	-	-	-	-
	48	-	-+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
XVII	24	-	-+	-+	-	-+	-+	-	-+	-+	-	-+	-+	-	-+	-+	-+
	48	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
XVIII	24	-	-+	-+	-	-+	-+	-	-+	-+	-	-+	-+	-	-+	-+	-+
	48	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
XIX	24	-	-+	-+	-	-+	-+	-	-+	-+	-	-+	-+	-	-+	-+	-+
	48	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kanamicina	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-+

- lipsă dezvoltare;

-+ dezvoltare moderată;

+ dezvoltare normală

CAPITOLUL 2

SISTEME CU ELIBERARE SUSȚINUTĂ A MEDICAMENTELOR PE BAZĂ DE GELAN ȘI N-VINILIMIDAZOL

Obținerea de copolimeri grefați cu structură betainică

2.1. Metoda de sinteză

Copolimerii PGB se pot obține cu ajutorul unor reacții ce au loc într-o singură etapă sau în mai multe etape [278, 279].

Reacția într-o singură etapă are loc prin grefarea pe lanțurile macromoleculare a unor monomeri cu structură betainică, în timp ce reacția în mai multe etape constă din:

- grefarea unui monomer ce conține în structura sa atât gruparea vinil cât și un atom de azot terțiar;
- modificarea chimică a copolimerilor grefați prin reacții polimer-analoage în prezența unor agenți de betainizare adecvați.

Prepararea PGB1 pe bază de gelan și NVI a avut loc conform reacției în două etape astfel:

- grefarea *N*-vinilimidazolului pe catena macromoleculară a gelanului și determinarea condițiilor optime pentru obținerea copolimerului cu grad maxim de grefare;
- reacția de betainizare a copolimerului grefat în prezența monocloracetatului de sodiu, utilizat ca agent de betainizare.

Reprezentarea grafică a procesului de sinteză a PGB1 este prezentată în Figura 23.

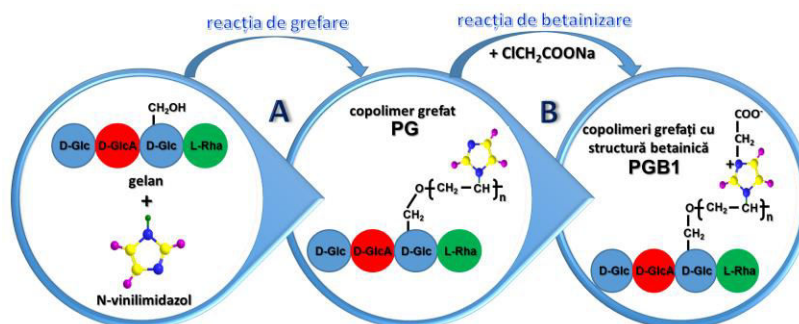


Figura 23. Reprezentarea grafică a metodei de preparare a copolimerilor PG și a PGB1

2.2. Etapa de inițiere a reacției de copolimerizare grefată

Primul pas al reacției de polimerizare radicalică corespunde formării speciilor active (radicali) urmată de adăugarea lor la molecula monomerului (Figura 30).

Când sistemul de inițiere este încălzit, acesta se descompune în radicali, specii care sunt active în etapa de inițiere a reacției de polimerizare radicalică. În cazul sistemului APS și TEMED, se formează două tipuri de radicali (radical alchilaminoetil format din TEMED și radical sulfat provenit de la APS) [289] care sunt capabili să inițieze copolimerizarea grefată a N-vinilimidazolului pe catena macromoleculară a gelanului.

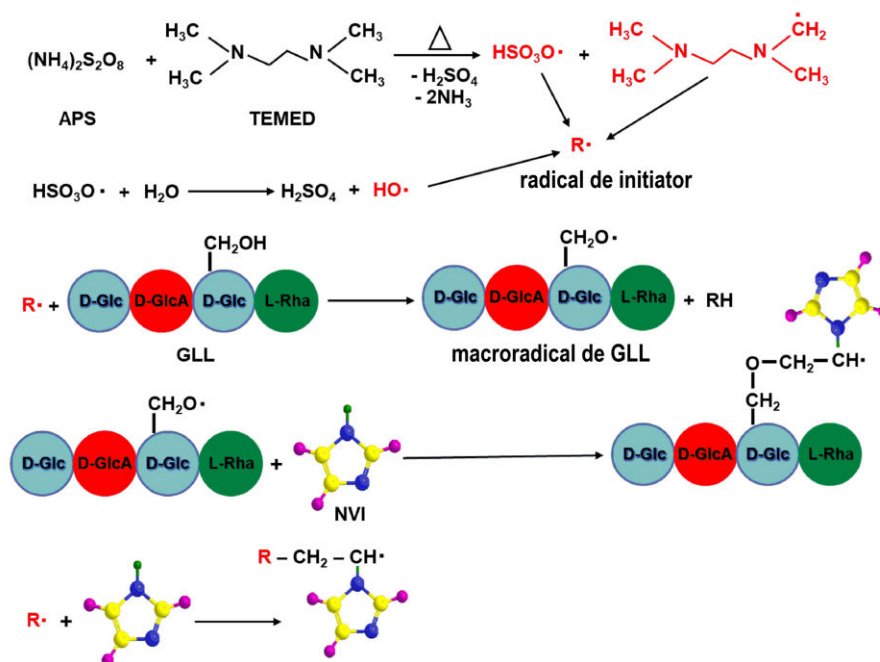


Figura 30. Etapa de inițiere a reacției de copolimerizare grefată.

2.3. Etapele de propagare și întrerupere a reacției de polimerizare

Etapa de propagare constă în adăugarea succesivă a unui număr mare de molecule de monomer la promotorii generați în etapa de inițiere (Figura 31).

Reacțiile de întrerupere depind de mărimea, activitatea și structura macroradicalului, vâscozitatea mediului, temperatura și compoziția amestecului de reacție (Figura 32).

În funcție de acești factori, mecanismul reacției de întrerupere este diferit și are loc după cum urmează:

(a) cuplare /recombinare

- (b) disproporționare;
- (b) recombinarea cu produsele de descompunere a inițiatorului;
- (c) inactivarea radicalilor crescători de către inhibitori.

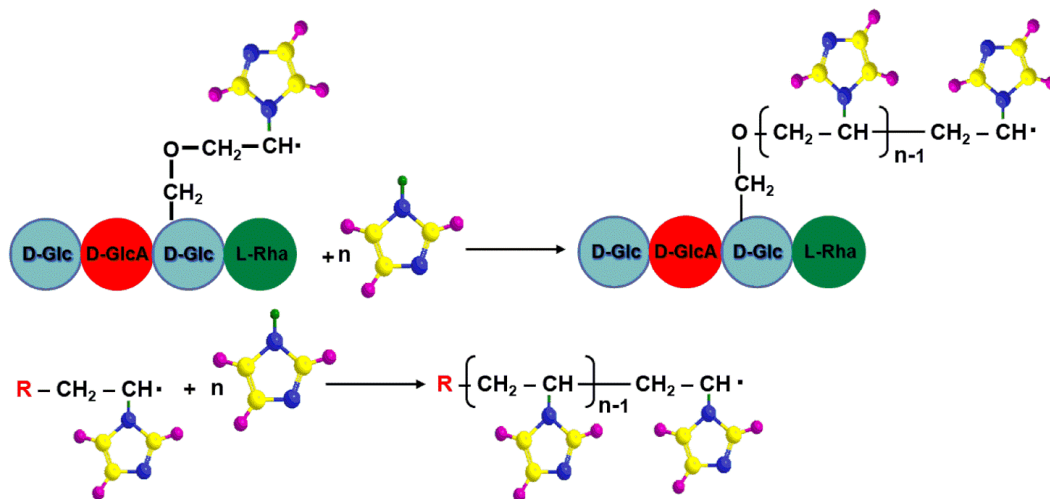


Figura 31. Etapa de propagare a reacției de copolimerizare grefată.

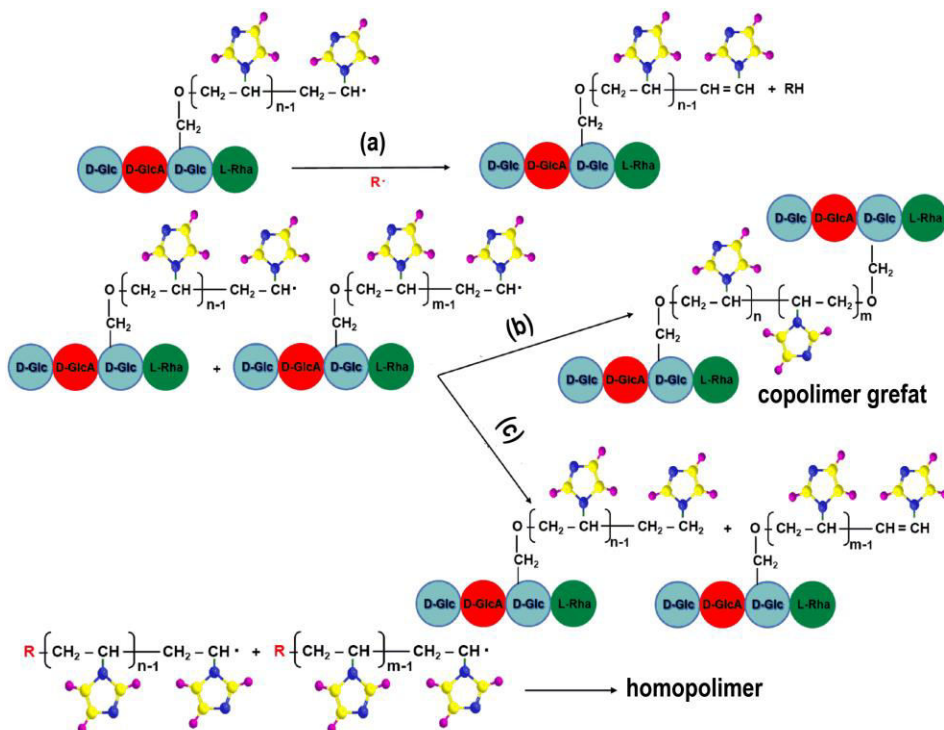


Figura 32. Etapa de întrerupere a reacției de copolimerizare grefată: (a) reacția cu inițiatorul; (b) reacția de cuplare/recombinaare; (c) reacția de disproporționare.

2.4. Caracterizarea copolimerilor PG și PGB1.

2.4.1. Spectroscopia RMN-¹H

Spectroscopia RMN de proton a fost utilizată pentru a elucida numai structura copolimerului PG deoarece PGB1 este insolubil în solventul utilizat pentru probele PG, PNVI și GLL. Structura PG a fost elucidată prin compararea spectrelor PNVI și GLL cu spectrul copolimerului grefat (Figura 34).

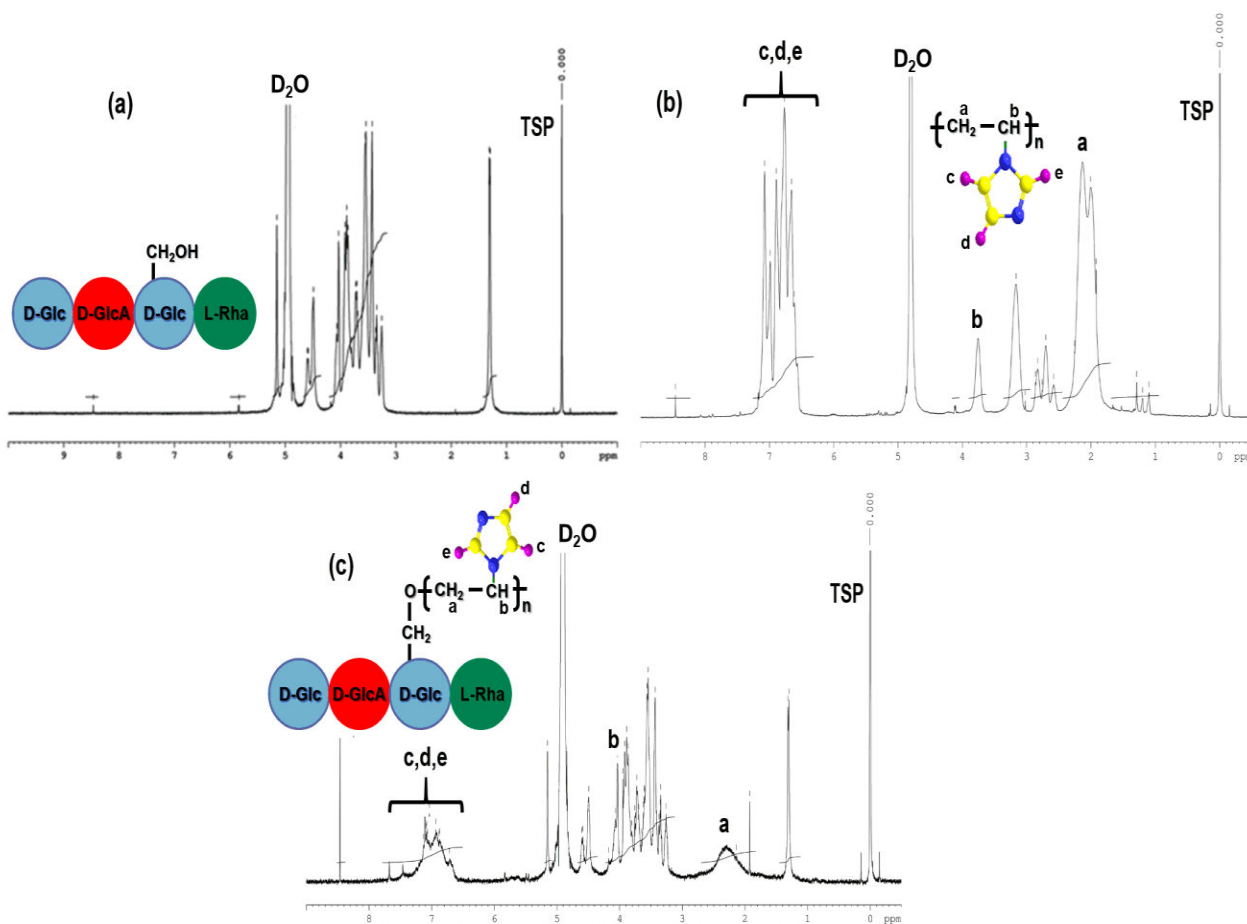


Figura 34. Spectrele RMN-¹H pentru: (a) GLL; (b) PNVI; (c) copolimer PG

Este bine cunoscut faptul că pentru PNVI (Figura 34 b) pot fi atribuite următoarele semnale caracteristice:

- 1) semnale multiplu la $\delta = 6,61 - 7,08$ ppm atribuite protonilor [H(2), H(4) și H(5)] aparținând inelului imidazolic; 2) semnale multiplu la $\delta = 3,7 - 3,9$ ppm datorate protonilor metinici; 3)

semnal dublet la $\delta = 2,07 - 2,13$ ppm atribuit protonilor metilenici ai catenei macromoleculare a PNVI; (4) semnal triplet la $\delta = 2,58 - 2,87$ ppm caracteristic protonilor din grupul CH (triade izotactice, heterotactice și sindiotactice) [291].

Spectrul GLL (Figura 34 a) conține picuri caracteristice ale protonilor aferenți unităților de tetrazaharidă după cum urmează: -CH al legăturii glicozidice la $\delta = 5,83$ ppm; -CH din ramnoză la $\delta = 5,15$ ppm; -CH din glucoză și acid glucuronic la $\delta = 3,36 - 4,61$ ppm; -CH₃ din ramnoză la $\delta = 1,29 - 1,31$ ppm [292, 293].

Spectrul RMN ¹H prezentat în Figura 34 c certifică obținerea copolimerului PG, deoarece în acest spectru se întâlnesc semnalele caracteristice ale ambilor participanți la reacție PNVI ($\delta = 6,72 - 7,13$ ppm - protoni aparținând inelului imidazol; $\delta = 2,14 - 2,35$ ppm – protonii grupării metilen din catena PNVI) și GLL ($\delta = 3,37 - 4,61$ ppm - protoni ai unităților de tetrazaharidă; $\delta = 1,29 - 1,31$ caracteristic pentru protonii grupării CH₃ din ramnoză).

2.4.2. Spectroscopia FT-IR

Spectrele FT-IR ale PNVI, GLL, PG și PGB1 sunt prezentate în Figura 35.

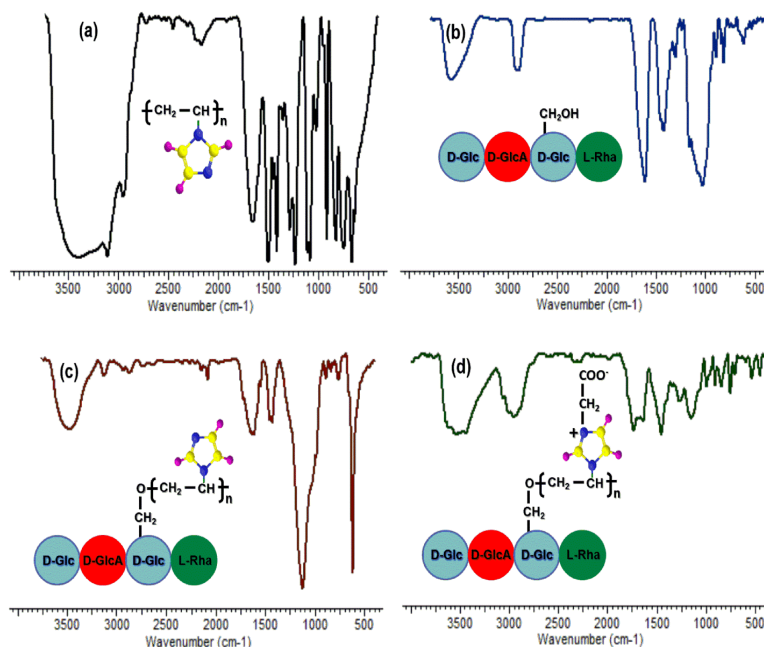


Figura 35. Spectrele FT-IR ale (a) PNVI; (b) GLL; (c) PG și (d) PGB1.

Analiza spectrului FT-IR al gelanului (Figura 35 b) arată prezența următoarelor benzi de absorbție: banda de la numărul de undă de 3566 cm^{-1} este caracteristică vibrației de întindere a legăturii O-H ce aparține structurii glucopiranozice; banda de absorbție de la numărul de undă de 2892 cm^{-1} este atribuită vibrațiilor de întindere specifice grupării -CH alifatic; benzile de absorbție de la 1611 și 1420 cm^{-1} corespund vibrațiilor asimetrice și simetrice caracteristice grupării carboxilat și banda de la 1027 cm^{-1} este specifică legăturilor eterice C-O-C.

În spectrul PNVI (Figura 35 a) sunt observate următoarele benzi de absorbție:

- 3100 cm^{-1} atribuită vibrațiilor de întindere ale grupării C-H;
- 2957 cm^{-1} caracteristică vibrațiilor de întindere a grupelor C-H și CH_2 de pe catena macromoleculară;
- 1655 cm^{-1} , specifică vibrațiilor de întindere ale legăturilor C = C din ciclul imidazolic;
- 1500 , 1285 , 1230 , 1083 și 914 cm^{-1} atribuite vibrațiilor de întindere a legăturilor C-C și C = N din ciclul imidazolic, vibrațiilor de încovoire a legăturii C-H din ciclul imidazolic și a legăturii C-C-C a lanțului alifatic din catena principală;
- 1500 și 665 cm^{-1} specifice ciclului imidazolic, ultima fiind atribuită vibrației de torsiune a inelului imidazolic [291].

În spectrul FT-IR al copolimerului PG (Figura 35 c) se observă o deplasare a vibrațiilor de întindere a legăturii -OH de la aproximativ 3400 cm^{-1} (3392 cm^{-1} pentru PNVI și 3415 cm^{-1} pentru GLL) la 3479 cm^{-1} , precum și o scădere a intensității benzilor de absorbție corespunzătoare vibrației grupării -OH, indicând participarea grupărilor hidroxil la reacția de grefare.

Benzile de la numărul de undă 1630 cm^{-1} (vibrații de întindere al legăturii $>C=C<$ din inelul imidazol), 1545 cm^{-1} (vibrație de întindere a legăturii $>C=N-$) și 1124 cm^{-1} (vibrația de încovoire a legăturii C-H din interiorul ciclului imidazol) indică prezența PNVI în structura copolimerului grefat și confirmarea grefării monomerului vinilic pe catena macromoleculară a gelanului.

Prin compararea spectrelor FT-IR ale copolimerilor PG și PGB1 (Figura 35 d) se poate observa apariția unor noi benzi de absorbție, specifice structurii betainice, astfel: banda de la 3439 cm^{-1} apare datorită vibrației grupării $>C=N^+$ iar deplasarea benzii de adsorbție de la 1630 cm^{-1} la 1637 cm^{-1} se datorează suprapunerii benzii de vibrație a grupării $>C=N-$ ce aparține

PNVI cu banda de absorbție corespunzătoare vibrației asimetrice a grupării COO^- . Benzile de absorbție de la numerele de undă de 1340 și 1266 cm^{-1} pot fi atribuite vibrației de întindere a grupării carboxilat.

2.5. Analiza morfologică de suprafață

Imagini ale morfologiei de suprafață a probelor PNVI, GLL, PG și PGB1 au fost analizate cu ajutorul microscopiei electronice de baleiaj și sunt prezentate în Figura 36.

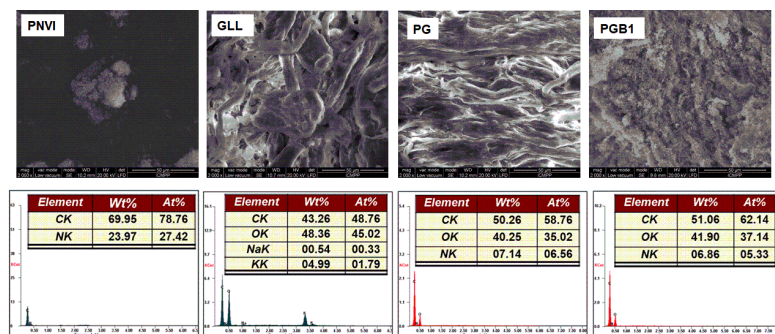


Figura 36. Imagini ale morfologiei de suprafață și analiza EDAX pentru probele PNVI, GLL, PG și PGB1.

Proba PNVI prezintă o structură poroasă compactă, în timp ce proba GLL și copolimerul PG par să aibă o structură fibroasă. Când NVI este grefat pe catena macromoleculară a gelanului, se observă modificări microstructurale, copolimerul PG prezentând o structură mai ordonată în comparație cu cea a gelanului.

Reacția dintre copolimerul PG și monocloracetatul de sodiu a condus la obținerea unui copolimer grefat cu structură betainică care prezintă o morfologie poroasă.

Analiza EDAX a confirmat atât grefarea *N*-vinilimidazolului pe gelan, cât și formarea copolimerului grefat ce conține unități betainice după cum urmează:

- (1) prezența azotului pe suprafața copolimerilor PG și PGB1, atomul de N aparținând doar NVI;
- (2) creșterea valorii C% din structura copolimerului PG comparativ cu cea din GLL indicând prezența PNVI în structura PG;
- (3) creșterea valorilor C% și O%, precum și scăderea valorilor N%, pentru copolimerul PGB1 comparativ cu cele din copolimerul PG datorită formării de unități betainice.

2.6. Studii de imobilizare a triazolului

În general pentru a evalua un proces de sorbție a unui medicament este important să se ia în considerare două aspecte fizico-chimice și anume echilibrul și cinetica de sorbție.

Izoterme de sorbție

Pentru a descrie interacțiunile dintre sorbat și sorbent ce au loc în procesele de sorbție s-au utilizat trei izoterme model și anume: Langmuir, Freundlich și Dubinin-Radushkevich.

2.6.1. Izoterma Langmuir

Izoterma Langmuir descrie sorbția în sisteme omogene[294] și este dată de ecuația:

$$q_e = \frac{q_m K_L C_e}{1 + K_L C_e} \quad (24)$$

unde: q_e reprezintă cantitatea de triazol sorbită la echilibru (mg/g); q_m reprezintă cantitatea maximă sorbită (mg/g); C_e este concentrația triazolului în soluție la echilibru (mg/l); K_L este constanta Langmuir.

Pentru a determina dacă sistemul de sorbție utilizat este "favorabil" sau "nefavorabil" sorbției s-a calculat de asemenea și parametrul de echilibru, R_L [295] dat de ecuația:

$$R_L = \frac{1}{1 + K_L C_i} \quad (25)$$

unde C_i reprezintă concentrația inițială. Conform datelor de literatură[296] dacă $R_L > 1$, atunci sorbția este nefavorabilă, pentru $R_L = 1$, sorbția este liniară, dacă $0 < R_L < 1$ sorbția este favorabilă, sau ireversibilă dacă $R_L = 0$.

2.6.2. Izoterma Freundlich

Un alt model des utilizat în studiile de sorbție este izoterma Freundlich. Această izotermă model este aplicată în cazul sorbției multistrat a sorbatului pe o suprafață eterogenă[297]. Izoterma Freundlich este descrisă de ecuația:

$$q_e = K_F C_e^{\frac{1}{n_f}} \quad (26)$$

unde q_e reprezintă cantitatea de triazol sorbită la echilibru (mg/g); K_F este constanta Freundlich ce reprezintă cantitatea de triazol pe gram de sorbent atunci când concentrația la echilibru este

egală cu unitatea (l/g); C_e este concentrația triazolului în soluție la echilibru (mg/l); $1/n_f$ este indicativul energiei sau intensității reacției și sugerează favorabilitatea și capacitatea sistemului sorbat-sorbent. Similar cu valorile R_L din modelul Langmuir, valoarea $1/n_f$ indică tipul de izotermă după cum urmează: favorabil $0 < 1/n_f < 1$ sau nefavorabil $1/n_f > 1$.

2.6.3. Izoterma Dubinin-Radushkevich

Izoterma Dubinin-Radushkevich este un model empiric conceput pentru a estima energia liberă aparentă a sorbției precum și pentru a face diferența între procesul de sorbție fizică și chimică [298]. Ecuația modelului Dubinin-Radushkevich este dată de următoarea relație:

$$q_e = q_{DR} \exp \left\{ -\beta \left[RT \ln \left(1 + \frac{1}{C_e} \right) \right]^2 \right\} \quad (27)$$

unde q_e reprezintă cantitatea de triazol sorbită la echilibru (mg/g); q_{DR} reprezintă cantitatea maximă sorbită (mg/g); β este constanta Dubinin-Radushkevich (mol^2/kJ^2); C_e este concentrația triazolului în soluție la echilibru (mg/l); R reprezintă constanta ideală a gazelor; T este temperatura (K).

Constanta izotermei Dubinin-Radushkevich, β , este asociată cu energia liberă medie de sorbție, E (kJ/mol), calculată utilizând următoarea ecuație:

$$E = \frac{1}{(2\beta)^{1/2}} \quad (28)$$

Valoarea lui E este utilizată pentru a obține informații despre natura procesului de sorbție. Procesul de sorbție este: fizic când valoarea lui E este între 1 și 8 kJ/mol, are loc prin schimb ionic pentru valori ale lui E cuprinse între 8 și 16 kJ/mol și chimic pentru valori ale lui E mai mari de 16 kJ/mol [299].

Reprezentarea grafică a izotermelor Langmuir, Freundlich și Dubinin-Radushkevich în cazul sorbției triazolului pe copolimerii PG și PGB1 sunt prezentate în Figurile 39 și 40. Parametrii izotermelor studiate precum și valorile funcțiilor de eroare R^2 și χ^2 sunt prezentate în Tabelul 19.

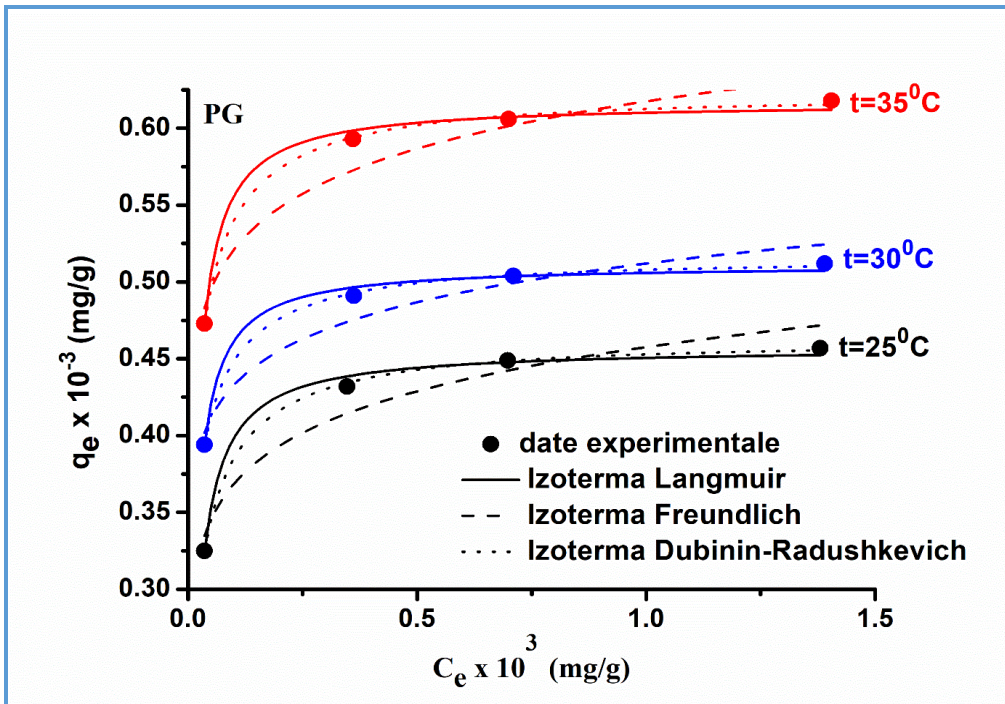


Figura 39. Reprezentarea grafică a izotermelor Langmuir, Freundlich și Dubinin-Radushkevich în cazul sorbției triazolului pe copolimerul PG

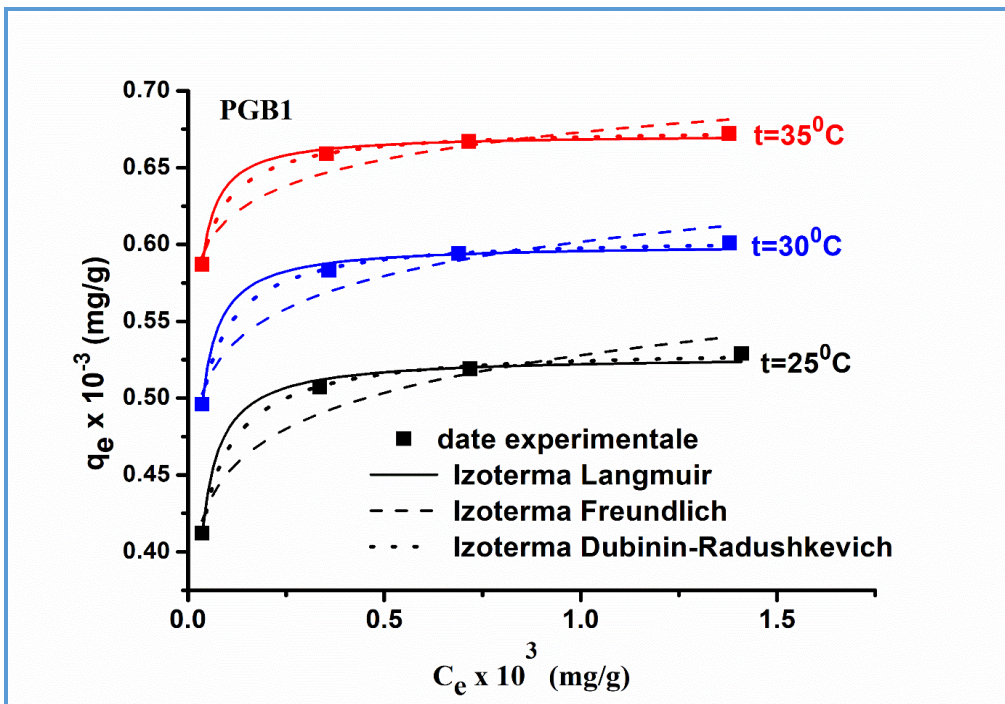


Figura 40. Reprezentarea grafică a izotermelor Langmuir, Freundlich și Dubinin-Radushkevich în cazul sorbției triazolului pe copolimerul PGB1

Tabelul 19. Valorile parametrilor corespunzători izotermelor Langmuir, Freundlich și Dubinin-Radushkevich calculați în cazul sorbției triazolului pe copolimerii PG și PGB1

	PG			PGB1		
	298	303	308	298	303	308
<i>Izoterma Langmuir</i>						
q_m (mg/g)	478	533	636	537	616	685
K_L (l/mg)	0,068	0,086	0,109	0,098	0,126	0,161
R_L	0,01-0,29	0,01-0,25	0,01-0,20	0,01-0,22	0,01-0,18	0,004-0,15
χ^2	3,324	2,613	3,429	2,700	2,010	2,150
R^2	0,994	0,993	0,997	0,993	0,992	0,996
<i>Izoterma Freundlich</i>						
K_F (l/g)	0,457	0,512	0,617	0,528	0,602	0,673
$1/n_f$	0,939	0,738	0,729	0,686	0,540	0,383
χ^2	33,462	23,958	38,332	25,213	19,219	18,782
R^2	0,911	0,920	0,915	0,913	0,921	0,914
<i>Izoterma Dubinin-Radushkevich</i>						
q_{DR} (mg/g)	463	521	629	532	612	679
E (kJ/mol)	1,099	1,561	2,171	1,357	2,608	3,714
χ^2	0,402	0,359	0,413	0,371	0,226	0,277
R^2	0,998	0,997	0,998	0,998	0,999	0,998

Din datele prezentate în Tabelul 19 se poate observa că:

- Valorile teoretice obținute pentru capacitatea maximă de sorbție (q_m) calculate pe baza izotermei Langmuir sunt apropiate de valorile experimentale q_e (457 mg, 512 mg, 618 mg triazol sorbit pe 1 g de copolimer PG și respectiv 529 mg, 601 mg și 672 mg de triazol sorbit pe 1 g de copolimer PGB1);
- Valorile parametrului de echilibru R_L sunt cuprinse în intervalul 0-1, confirmând astfel faptul că copolimerii PG și PGB1 sunt suporturi favorabile pentru sorbția triazolului la cele trei temperaturi studiate. De asemenea, se observă că valorile K_L sunt mai mari în cazul copolimerului PGB1 decât în cazul copolimerului PG, ceea ce indică o afinitate mai mare a copolimerului PGB1 pentru triazol, acest fapt fiind în concordanță cu capacitatea de sorbție mai mare obținută în cazul copolimerului PGB1;
- Valorile obținute pentru R^2 sunt cuprinse în intervalul (0,992 - 0,997) iar pentru χ^2 au fost cuprinse în intervalul (2,010 - 3,429) indicând faptul că izoterma Langmuir descrie bine datele experimentale;

- Deși valorile $1/n_f$ sunt cuprinse în intervalul 0 - 1, ceea ce ar indica faptul ca izoterma Freundlich este favorabilă în cazul sorbției triazolului pe copolimerul PG și respectiv copolimerul PGB1, valorile mici ale lui R^2 (0,911 - 0,921) asociate cu valori ridicate ale lui χ^2 (18,782 - 38,332) arată că izoterma Freundlich nu descrie bine datele experimentale;
- Analiza valorilor parametrilor obținuți prin aplicarea izotermei Dubinin-Radushkevich arată că valoarea q_{DR} este foarte apropiată de valorile experimentale ceea ce indică faptul că această izotermă descrie bine datele experimentale. Acest lucru este susținut și de faptul că s-au obținut valori mari pentru R^2 (0,997 - 0,999) și respectiv valori mici pentru χ^2 (0,226 - 0,413) argumentând în plus că izoterma Dubinin-Radushkevich descrie cel mai bine sorbția triazolului pe copolimerii PG și PGB1;
- Valorile calculate ale energiei libere medii de sorbție a triazolului pe copolimerii PG și PGB1 sunt cuprinse în intervalul 1,099 – 3,714 kJ/mol ceea ce indică faptul că procesul de sorbție studiat este de natură fizică.

2.7.Studii cinetice de sorbție

Studiul cineticii de sorbție descrie viteza de sorbție, care este foarte importantă deoarece ne dă informații despre mecanismul de sorbție. Pentru a elucidă mecanismul de sorbție a triazolului pe copolimerii PG și PGB1 s-au utilizat două modele matematice și anume: modelul Lagergren (modelul cinetic de ordinul I) și modelul Ho (modelul cinetic de ordinul II). Cele două modele sunt descrise de următoarele ecuații:

- Modelul Lagergren [302]:

$$q_t = q_e(1 - e^{-k_1 t}) \quad (31)$$

- Modelul Ho [303]:

$$q_t = \frac{k_2 \cdot q_e^2 \cdot t}{1 + k_2 \cdot q_e \cdot t} \quad (32)$$

unde q_e și q_t sunt cantitățile de triazol sorbite la echilibru și la timpul t (mg/g), k_1 este constanta de viteză a cineticii de ordinul I (min^{-1}) și k_2 este constanta de viteză a cineticii de ordinul II ($\text{g/mg} \cdot \text{min}$). În Figura 42 sunt reprezentate modelele Lagergren și Ho în cazul sorbției triazolului

($C_{\text{triazol}} = 14 \times 10^{-4}$ g/ml) pe copolimerii PG și PGB1 la $T = 308$ K iar în Tabelul 21 sunt prezentate valorile parametrilor corespunzătoare modelelor Lagergren și Ho.

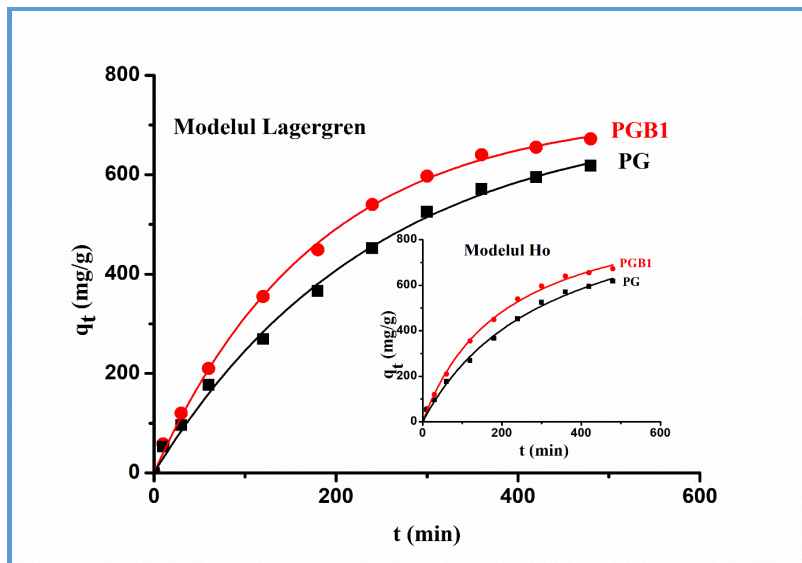


Figura 42. Reprezentarea grafică a modelelor Lagergren și Ho în cazul adsorbției triazolului pe copolimerii PG și PGB1 la $T = 308$ K și $C_{\text{triazol}} = 15 \times 10^{-3}$ g/ml

Tabelul 21. Parametrii corespunzători modelelor Lagergren și Ho în cazul adsorbției triazolului pe copolimerii PG și PGB1

C_{triazol} (g/ml)		PG			PGB1		
		298	303	308	298	303	308
	$q_{e,\text{exp}}$ (mg/g)	325	394	473	412	496	587
$3,6 \times 10^{-4}$	Modelul Lagergren						
	$q_{e,\text{calc}}$ (mg/g)	346,29	415,91	491,95	428,82	511,76	600,94
	k_1 ($\times 10^3 \text{ min}^{-1}$)	2,19	3,01	3,31	3,83	3,92	4,14
	χ^2	1,738	2,263	1,119	1,119	1,682	1,103
	R^2	0,998	0,998	0,998	0,999	0,998	0,999
	Modelul Ho						
	$q_{e,\text{calc}}$ (mg/g)	449,72	482,38	564,84	579,40	616,92	696,22
	k_2 [$\times 10^6$ (g/mg·min)]	1,26	1,62	2,43	2,89	3,51	3,92
	χ^2	4,014	4,686	5,976	2,411	5,499	5,040
	R^2	0,997	0,997	0,997	0,998	0,997	0,998
	$q_{e,\text{exp}}$ (mg/g)	432	491	593	507	583	659
	Modelul Lagergren						
	$q_{e,\text{calc}}$ (mg/g)	473,63	523,96	622,21	531,87	606,53	679,53

3,6 x 10⁻³	k_1 (x10 ³ min ⁻¹)	3,10	3,52	4,01	4,13	4,27	4,87
	χ^2	1,456	1,446	1,569	1,312	1,852	1,786
	R^2	0,998	0,999	0,998	0,997	0,998	0,997
	Modelul Ho						
	$q_{e,calc}$ (mg/g)	546,70	621,17	709,71	649,28	694,28	766,03
	k_2 [x10 ⁶ (g/mg·min)]	2,19	2,46	3,11	3,07	3,72	4,01
	χ^2	2,071	2,539	2,390	2,772	2,083	2,310
	R^2	0,997	0,996	0,997	0,995	0,997	0,996
7 x 10⁻³	$q_{e,exp}$ (mg/g)	449	504	606	519	594	667
	Modelul Lagergren						
	$q_{e,calc}$ (mg/g)	463,71	527,91	622,32	533,86	621,43	681,07
	k_1 (x10 ³ min ⁻¹)	3,42	3,96	4,43	4,60	4,90	5,10
	χ^2	1,722	1,949	1,654	1,034	1,326	1,764
	R^2	0,997	0,997	0,998	0,998	0,997	0,999
	Modelul Ho						
	$q_{e,calc}$ (mg/g)	567,15	613,04	713,83	621,28	734,63	796,60
	k_2 [x10 ⁶ (g/mg·min)]	3,09	3,87	4,11	3,35	4,19	5,17
	χ^2	2,609	2,913	1,895	2,776	2,864	3,775
	R^2	0,996	0,997	0,996	0,997	0,997	0,998
15 x 10⁻³	$q_{e,exp}$ (mg/g)	457	512	618	529	601	672
	Modelul Lagergren						
	$q_{e,calc}$ (mg/g)	483,63	532,96	644,21	544,25	627,05	694,28
	k_1 (x10 ³ min ⁻¹)	3,67	4,67	4,81	4,92	5,14	5,48
	χ^2	1,466	1,343	1,691	1,144	1,671	1,024
	R^2	0,997	0,999	0,998	0,998	0,999	0,999
	Modelul Ho						
	$q_{e,calc}$ (mg/g)	568,17	624,11	754,83	635,77	729,27	783,34
	k_2 [x10 ⁶ (g/mg·min)]	3,85	4,38	5,83	4,23	4,97	5,73
	χ^2	3,050	3,208	3,903	3,887	4,321	3,678
	R^2	0,996	0,997	0,996	0,998	0,997	0,997

Din datele prezentate în Tabelul 21 se observă că odată cu creșterea concentrației de triazol crește și viteza de sorbție. Cea mai mare cantitate de triazol sorbită s-a obținut în cazul copolimerului PGB1. Valorile q_e calculate prin aplicarea modelului Lagergren sunt apropiate de valorile experimentale în comparație cu valorile q_e calculate prin aplicarea modelului Ho. Deși valorile coeficienților de corelație R^2 sunt ridicate în cazul aplicării celor două modele, valorile χ^2 sunt mai mari în cazul aplicării modelului Ho ceea ce argumentează în plus că modelul Lagergren descrie cel mai bine datele experimentale. Obținerea acestor rezultate indică faptul că sorbția triazolului pe copolimerii PG și PGB1 este de natură fizică.

2.8. Studii de eliberare a triazolului

Studiile de eliberare au fost realizate pentru copolimerii PG și PGB1 cu cantitatea maximă de triazol imobilizat. Capacitatea copolimerilor PG și PGB1 de a elibera triazolul a fost studiată la pH=1.2 iar curbele de eliberare sunt prezentate în Figura 43.

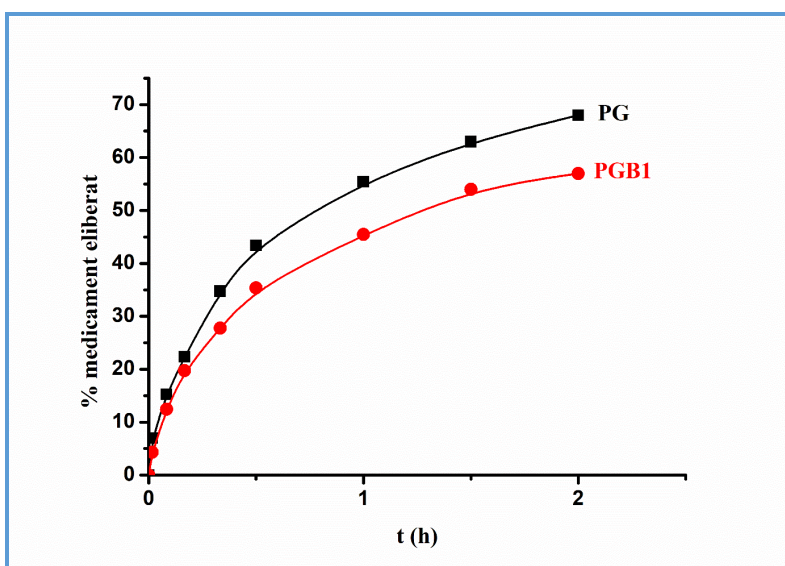


Figura 43. Curbele de eliberare a triazolului din copolimerii PH și PGB1 la pH = 1,2

Pentru a determina tipul mecanismului de eliberare, au fost utilizate două modele cinetice de eliberare și anume modelele Higuchi și Korsmeier-Peppas.

Modelul Higuchi se bazează pe legea lui Fick și este utilizat pentru a descrie eliberarea unui medicament solubil în apă din matrici solide [304]. Ecuația matematică a modelului Higuchi este:

$$Q_t = k_H \cdot t^{\frac{1}{2}} \quad (33)$$

unde k_H este constanta Higuchi.

Modelul Korsmeyer-Peppas descrie mecanismul de eliberare a medicamentelor din sistemele polimerice[305] și este descris de următoarea ecuație:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_r \cdot t^n \quad (34)$$

unde M_t / M_∞ este fracțiunea medicamentului eliberat la momentul t ; k_r este constanta vitezei de eliberare care este caracteristică interacțiunilor polimer-medicament; n reprezintă exponentul de difuzie care este caracteristic diferitelor mecanisme de eliberare.

În funcție de valorile lui n se poate concluda că eliberarea poate avea loc prin mai multe mecanisme, cum ar fi: $n = 0,5$, caz de difuzie I sau cinetică Higuchi (difuzie / eliberare controlată a medicamentului); $0,5 < n < 1$, difuzie anormală; $n = 1$, caz II de transport (eliberare de medicamente controlată de umflare); $n > 1$, super caz II de transport.

Valorile parametrilor de eliberare a triazolului din copolimerii PG și PGB1 sunt prezentate în Tabelul 22.

Tabelul 22. Parametrii cinetici ai eliberării triazolului din copolimerii PG și PGB1

Proba	Modelul Higuchi		Modelul Korsmeyer-Peppas		
	k_H ($h^{-1/2}$)	R^2	k_r (min^{-n})	n	R^2
PG	0,324	0,993	0,014	0,534	0,995
PGB1	0,294	0,994	0,017	0,634	0,996

Pe baza exponentului de eliberare n din ecuația Korsmeyer-Peppas, mecanismul de eliberare a triazolului din copolimerii PG și PGB1 este mai complex, fiind controlat atât prin procese de umflare, cât și prin difuzie.

CONCLUZII GENERALE

Cercetările din prezenta teză de doctorat au fost abordate din dorința de a aduce o contribuție la dezvoltarea unor variante noi de tratament în prevenirea și ameliorarea bolii parodontale, dată fiind specialitatea autorului de medic stomatolog. Ele au fost inspirate și impulsionate de dezvoltarea accentuată în ultimele decenii a *nanomedicinei* care propune o nouă abordare a tratamentului afecțiunilor organismului uman în general, în particular al bolilor cavității orale sprijinindu-se pe cuceririle nanoștiinței și nanotehnologiei.

Direcțiile care s-au conturat în ultima vreme în creșterea eficacității tratamentului afecțiunilor umane au urmărit două aspecte:

- sinteza de noi medicamente, cât mai specifice tratării unei anumite afecțiuni, cu efecte secundare minime;
- asocierea medicamentelor cu suporturi, în covârșitoare majoritate de natură polimeră, permițând astfel crearea de sisteme polimer/principiu activ cu eliberare controlată/susținută în timp, capabile în unele cazuri să țintească în mod specific afecțiunea, asigurând o eficiență cât mai ridicată a tratamentului și o complianță ridicată a pacientului.

Având în vedere cele două direcții de cercetare, rezolvarea tezei de doctorat a implicat efectuarea unor cercetări în domeniul sintezei organice, respectiv macromoleculare, dar și în domeniul asocierii compusului cu acțiune biologică cu noi compuși macromoleculari – deci al biomaterialelor -, ceea ce a justificat conducerea în cotutelă a tezei de către doi specialiști ai acestor domenii.

Așadar, cercetările ale căror rezultate sunt raportate în lucrare au avut ca obiectiv pe de o parte sinteza de noi compuși organici, - selecția oprindu-se asupra celor din clasa 2-mercapto benzoxazolilor ca urmare a informațiilor din literatură care sugerează potențiale avantaje biologice pe care le poate conferi prezența heterociclului benzoxazolic în structurile la care participă -, și în al doilea rând a unor noi polimeri cu caracter biocompatibil, sub formă de particule capabile să includă și să elibereze controlat/susținut un principiu activ sintetizat anterior, cu un randament maxim și proprietăți biologice importante.

Cercetarea întreprinsă s-a concretizat cu obținerea de rezultate originale, menționate în concluzii la finele capitolelor originale ale tezei, în cele ce urmează fiind rezumate o serie de concluzii generale.

1. Au fost sintetizați un număr de 29 compuși, intermediari și finali, dintre care 27 necitați în literatura de specialitate, aparținând următoarelor clase de substanțe:

- 1-(benzoxazol-2'-il-mercapto-acetil)-4-aril-tiosemicarbazide (6 compuși)
- 2-(benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-5-(aril-amino)-1,3,4-tiadiazoli (6 compuși)

- 3-(benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-4-aryl-5-mercapto-1,2,4-triazoli (6 compuși)
- acizi benzoxazol-2-il-mercapto-formic, acetic, β -propionic (3 compuși)
- sărurile de sodiu ale acizilor benzoxazol-2-il-mercapto-formic, acetic, β -propionic (3 compuși)
- di-(β -cloroetil)-amide ale acizilor benzoxazol-2-il-mercapto-formic, acetic, β -propionic (3 compuși).

2. A fost sintetizat mai întâi un intermediar – hidrazida acidului benzoxazol-2-il-mercapto-acetic printr-o metodă care în principiu este descrisă în literatura de specialitate dar căreia i s-au adus îmbunătățiri, astfel încât randamentul și puritatea compusului rezultat au fost net superioare;

3. Prin reacția intermediarului cu monoizotiocianați aromatici au fost obținute tiosemicarbazidele corespunzătoare ce conțin în structură atât heterociclul benzoxazolic cât și gruparea tiosemicarbazidică;

4. Reactivitatea grupării tiosemicarbazidice a fost testată și verificată prin reacții de ciclizare în mediu acid, respectiv bazic conducând la noi derivați a căror activitate biologică a fost verificată ulterior;

5. Au fost sintetizate pentru prima dată noi tipuri de azotiperite cu potențială activitate biologică prin activarea unor acizi suport derivați de la 2-mercaptobenzoxazol și transformarea lor în anhidride mixte pivalice care, ulterior, au putut fi scindate de azotul aminic la unul din cei doi carbonili, în sensul dorit. Reacția de obținere a unor di-(β -cloroetil)-amide noi, din clasa benzoxazolului, a fost optimizată pe baza unui program experimental factorial

5. Compușii nou sintetizați au fost caracterizați din punct de vedere al compoziției elementale și al structurii (prin spectroscopie FT-IR și $^1\text{H-RMN}$)

6. Toxicitatea azotiperitelor, estimată prin doza letală DL_{50} conform metodei Spearman-Kärber s-a dovedit a fi inferioară celei di-(β -cloroetil)-aminei bază liberă.

7. Un număr de 15 compuși sintetizați au fost testați din punct de vedere al activității biologice – antimicrobiene și antitumorale. S-a constatat o activitate antibacteriană apropiată de

cea a kanamicinei pentru derivații tiadiazolici și triazolici, respectiv o acțiune citostatică a 3 dintre di-(β-cloroetil)-amidele cu suport de derivați ai 2-mercaptobenzoxazolului asupra *Ascitei Ehrlich*. O inhibiție notabilă a ascitei, la o valoare apropiată de cea a citostaticului de referință IOB-82 s-a înregistrat la di-(β-cloroetil)-amida acidului benzoxazol-2-il-mercapto-acetic. Activitatea antibacteriană recomandă compușii sintetizați pentru un screening ulterior privind potențialul de tratare a bolii parodontale.

8. Dintre noii compuși sintetizați a fost selectat pentru asocierea ulterioară cu un suport polimeric un triazol obținut cu cel mai ridicat randament (88%), și anume 3-(benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-4-(*p*-metoxifenil)-5-mercapto-1,2,4-triazolul.

9. Pentru suportul polimeric destinat includerii triazolului selecția s-a oprit asupra gelanului grefat cu *N*-vinil imidazol și modificat ulterior prin betainizare, dat fiind caracterul biocompatibil al polizaharidului precum și al polimerului/grefelor generate de monomerul vinilic și de funcția betainică.

10. Intr-o primă etapă s-a realizat grefarea *N*-vinil imidazolului pe gelan prin reacția de polimerizare radicalică, în prezența unui sistem redox care asigură inițierea procesului în condiții moderate de reacție.

11. Modificarea parametrilor de reacție, respectiv concentrațiile monomerului, inițiatorului, a gelanului, temperatura și durata reacției permite modelarea parametrilor de grefare exprimați prin gradul și eficiența de grefare, conversia și gradul de homopolimerizare. Planul experimental aplicat a permis stabilirea condițiilor optime de grefare: concentrația inițiatorului = 0,08 mol/l; concentrația monomerului = 0,8 mol/l; concentrația polimerului = 8 g/l; temperatura de reacție = 50°C și timpul de reacție = 4 h.

12. A fost propus mecanismul reacției de grefare pe baza căruia s-a exprimat ulterior viteza de reacție.

13. Copolimerul grefat obținut în condiții optime a fost ulterior modificat chimic prin reacția de betainizare care introduce la capătul grefelor de poli(*N*-vinil imidazol) o grupare zwitterionică, ce poate conferi noului polimer – cu caracter de noutate -, o capacitate ridicată de asociere cu diferiți compuși micromoleculari nu doar prin interacții fizice ci și prin legare ionică.

14. Analiza spectrală – FT-IR, RMN-¹H -, difracția de raze X, analiza termogravimetrică și analiza morfologică prin microscopie electronică de baleiaj au probat realizarea pe de o parte a grefării monomerului vinilic pe gelan dar și obținerea copolimerului grefat cu terminație betainică, și au permis estimarea gradului de betainizare la aprox. 90%.

15. Copolimerul betainizat, dar și precursorul său, copolimerul grefat, sub formă de pulbere fină, au fost utilizați pentru imobilizarea 3-(benzoxazol-2'-il-mercapto-metil)-4-(*p*-metoxifenil)-5-mercapto-1,2,4-triazolului prin sorbție.

16. Pentru a descrie interacțiunile dintre triazol și copolimerul betainic ce au loc în procesele de sorbție, s-au utilizat izotermele model Langmuir, Freundlich și Dubinin-Radushkevich.

17. Studiul termodinamic a condus la concluzia că interacțiunile dintre copolimerii PG și PGB1 și triazol sunt fizice și că procesul de sorbție este endoterm, ceea ce indică posibilitatea intensificării sorbției triazolului prin creșterea temperaturii. Valoarea pozitivă a variației entropiei indică afinitatea copolimerului grefat ca și a celui betainizat pentru triazol.

18. Studiile cinetice de sorbție conduc la concluzia că modelul Lagergren descrie cel mai bine datele experimentale și confirmă o dată în plus că sorbția triazolului pe copolimerii suport este de natură fizică.

19. Studiul termodinamic completat de cel cinetic au condus la concluzia că procesul de sorbție a triazolului pe copolimerul betainizat este mai intens decât în cazul copolimerului doar grefat.

20. Procesul de sorbție a triazolului este spontan fiind favorizat de creșterea temperaturii.

21. Eliberarea triazolului din particulele de suport polimeric decurge printr-un mecanism complex, fiind controlat atât de procese de umflare, cât și de difuzie.

22. Deși încă nu au fost efectuate studii privind activitatea biologică, îndeosebi cea antimicrobiană, a sistemului polimer/triazol obținut, caracteristicile de biocompatibilitate a suportului și cele de activitate antimicrobiană a triazolului permit să anticipăm că acest sistem va manifesta activitate biologică asupra plăcii bacteriene din cavitatea bucală.

Bibliografie selectivă

149. Pintilie, O., Profire, L., Sunel, V., Popa, M., Pui, A., *Molecules*, 12, 103, 2007
151. Cheptea, C., Sunel, V., Desbrieres, J., Popa, M., *J. Heterocycl. Chem.*, 50, 566, 2013
158. Moise, M., Sunel, V., Profire, L., Popa, M., Desbrieres, J., Peptu, C., *Molecules*, 14, 1621, 2009
167. Singh, K. J., Singh, K. D., *Eur. J. Chem.*, 7, 37, 2010
205. Baranov, N., Racovita, S., Macsim, A. M., Lionte, C., Vasiliu, S., Sunel, V., Desbrieres, J., Popa, M., Cheptea, C., *Molecules*, trimisă spre publicare
206. Shelke, S., Mhaska, G., Gadakh, S., Gill, C., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 7200, 2010
207. Yan, M., Chen, Z., Zheng, Q., *J. Chem. Res.*, 5, 618, 2003
208. Oruc, E., Rollas, S., Kandemiri, F., Shvets, N., Dimoglo, A., *J. Med. Chem.*, 47, 6760, 2004
209. Husain, S., Sharma, J., Amir, M., *Eur. J. Chem.*, 5, 963, 2008
278. Laschewsky, A., *Polymers*, 6, 1544-1601, 2014
279. Liu, D., Zhu, J., Qiu, M., He, C., *RSC Adv.*, 6, 61434-61442, 2016
289. Mostafa, K. M., Samarkandy, A. R., El-Sanabary, A. A., *Adv. Polym. Technol.*, 30, 138-149, 2011
291. Talu, M., Demiroglu, E. U., Yurdakul, S., Badoglu, S., *Acta Mol. Biomol. Spectrosc.*, 134, 267-275, 2015
292. Coutinho, D. F., Sant, S. V., Shin, H., Oliveira, J. T.; Gomes, M. E., Neves, N. M., Khademhosseini, A., Reis, R. L., *Biomaterials*, 31, 7494-7502, 2010
293. Lu, Y., Zhao, X., Fang, S., *Foods*, 8, 31-43, 2019
294. Langmuir, I., *J. Am. Chem. Soc.*, 40, 1361-1368, 1918
295. Weber, T. W., Chakravot, R. K., *AiChE Journal*, 20, 228-238, 1974
296. Foo, K. Y., Hameed, B. H., *Chem. Eng. J.*, 156, 2, 2010
297. Freundlich, H. M. F., *J. Phys. Chem.*, 57, 385-470, 1906
298. Dubinin, M. M., Zaverina, E. D., Radushkevich, L. V., *Zhurnal Fizicheskoi Khimii.*, 21, 1351-1362, 1947
299. Chabani, M., Amrane, A., Bensmaili, A., *Chem. Eng. J.*, 125, 111-117, 2006
302. Lagergren, S., Svenska, B. K., *Kungl. Sven. Veternskapsakad. Handl.*, 24, 1-3, 1898
303. Ho, Y. S., McKay, G., *Can. J. Chem Eng.*, 76, 822-827, 1998
304. Higuchi, W. I., *J. Pharm. Sci.*, 56, 315-324, 1967
305. Korsmeyer, R. W., Gurny, R., Doelker, E.; Buri, P.; Peppas, N. A., *J. Pharm.*, 15, 25-35, 1983

Valorificarea rezultatelor cercetării

Lucrari publicate și trimise spre publicare

In reviste cu coeficient de impact

- în străinătate

1. Stefania Racovita, Nicolae Baranov, Ana Maria Macsim, Catalina Lionte, Corina Cheptea, Valeriu Sunel, Marcel Popa, Silvia Vasiliu, Jacques Desbrieres

“New Grafted Copolymers Carrying Betaine Units Based on Gellan and N-Vinylimidazole as Precursors for Design of Drug Delivery Systems”,

Molecules 25, 5451, 2020; doi:10.3390/molecules25225451

2. Nicolae Baranov, Stefania Racovita, Ana Maria Macsim, Catalina Lionte, Silvia Vasiliu, Valeriu Sunel, Marcel Popa, Jacques Desbrieres, Corina Cheptea

“Immobilization and release studies of triazole derivatives from grafted copolymer carrying betaine units”

Molecules, în curs de evaluare

3. Nicolae Baranov, Leonard Ionuț Atanase, Marcel Popa

“Polymer-drug systems for treating periodontitis”

Molecules, în curs de evaluare

- în țară

1. Igor Jelihovschi, Cristian Drochioi, Aida Corina Bădescu, Raoul Vasile Lupușoru, Alexandra Elena Munteanu, Nicolae Baranov, Daniela Manuc, Raluca Ioana Serban, Roxana Gabriela Cobzaru, Carmen Valeica Ripa, Luminița Smaranda Iancu

“Comparison of Sampling Techniques For qPCR Quantification of Periodontal Pathogens”

Revista de Chimie, 68, 12, 2853-2856, 2017; doi.org/10.37358/RC.17.12.5993

In reviste BDI

1. Elena Folescu, Mihaela Nicoleta Holban, Adina Bârgăoanu, Nicolae Baranov, Gabriela Mihalache, Carmen Stadoleanu
“Preparation of a novel carageenan nanocapsules with antimicrobial activity”
International Journal of Medical Dentistry, 4, 4, 286-290, 2014
2. Teușan,A.,Baranov,N.,Dmour,R.,Vizitiu,A., Jelihovschi,I.,Teușan,V.,
“The effects of metal nanoparticles on embryos of different animal species”.A REVIEW
International Journal of Medical Dentistry, 19, 3, 179-182, 2015

Lucrări comunicate la manifestări științifice

1. Mihaela Holban, Nicolae Baranov, Delia Rață, Gabriela Călin, Elena Folescu,Vasile Burlui
„Nanoparticule pe bază de caragenan cu activitate antimicrobiană”
Sesiunea Științifică Anuală a Institutului de Cercetări „Acad. Ion Haulică” Octombrie 2014
2. Rucica Alexandru, Leu Cornel, Constanța Mocanu, Nicolae Baranov
„Consideratii privind algoritmul diagnostic al bolii parodontale în cadrul investigațiilor clinic-paraclinice”
Sesiunea Științifică Anuală a Institutului de Cercetări „Acad. Ion Haulică” al Universității „Apollonia” din Iași împreună cu Comisia „Fiziologie experimentală și clinică a sistemului stomatognat” din cadrul Filialei Iași a Academiei Române 2015
3. Constanța Mocanu, Nicolae Baranov, Adrian Vizitiu
“Noi concepte privind etiologia bolilor parodontale”
Sesiunea Științifică Anuală a Institutului de Cercetări „Acad. Ion Haulică” al Universității „Apollonia” din Iași împreună cu Comisia „Fiziologie experimentală și clinică a sistemului stomatognat” din cadrul Filialei Iași a Academiei Române 2015

4. Pandele Oana, Cornel Apatie, Constanța Mocanu, Nicolae Baranov

“Tehnici de control al plăcii bacteriene, studiu comparativ”

Sesiunea Științifică Anuală a Institutului de Cercetări „Acad. Ion Haulică” al Universității „Apollonia” din Iași împreună cu Comisia „Fiziologie experimentală și clinică a sistemului stomatognat” din cadrul Filialei Iași a Academiei Române 2015

5. Stoica Dan, Balan Eugeniu, Constanța Mocanu, Nicolae Baranov

“Exigențe ale tratamentului parodontal în afecțiunile sistemice”

Sesiunea Științifică Anuală a Institutului de Cercetări „Acad. Ion Haulică” al Universității „Apollonia” din Iași împreună cu Comisia „Fiziologie experimentală și clinică a sistemului stomatognat” din cadrul Filialei Iași a Academiei Române 2015