



UNIUNEA EUROPEANĂ



GUVERNUL ROMÂNIEI
MINISTERUL MUNCII, FAMILIEI ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE
AMPOLGURU



Fondul Social European
POSDRU 2007-2013



Instrumente Structurale
2007-2013



MINISTERUL
EDUCAȚIEI
CERCETĂRII
TINERETULUI
ȘI SPORTULUI



UNIVERSITATEA TEHNICĂ
"GHEORGHE ASACHI"
DIN IAȘI



UNIVERSITATEA TEHNICĂ
"GHEORGHE ASACHI" DIN IAȘI
Școala Doctorală a Facultății de
Inginerie Chimică și Protecția Mediului



**STUDIUL FENOMENELOR DE ASOCIERE A
UNOR SISTEME SUPRAMOLECULARE FOTO-
SENSIBILE**

Rezumatul tezei de doctorat

Conducător de doctorat:

Prof. univ. dr. ing. Nicolae HURDUC

Doctorand:

Biochim. Silvia GRAMA

IAȘI - 2011

UNIVERSITATEA TEHNICĂ "GHEORGHE ASACHI" DIN IAȘI
RECTORATUL

Către

Vă facem cunoscut că, în ziua de 28 noiembrie 2011 la ora 12⁰⁰ în Sala de Consiliu a Facultății de Inginerie Chimică și Protecția Mediului, va avea loc susținerea publică a tezei de doctorat intitulată:

**" STUDIUL FENOMENELOR DE ASOCIERE A UNOR SISTEME
SUPRAMOLECULARE FOTO-SENSIBILE"**

elaborată de domnișoara biochimist **SILVIA GRAMA** în vederea conferirii titlului științific de doctor.

Comisia de doctorat este alcătuită din:

- | | |
|--|-----------------------|
| 1. Prof.univ.dr.ing. Dan CAȘCAVAL | președinte |
| Universitatea Tehnică "Gheorghe Asachi" din Iași | |
| 2. Prof.univ.dr.ing. Nicolae HURDUC | conducător științific |
| Universitatea Tehnică "Gheorghe Asachi" din Iași | |
| 3. Prof.univ.dr.ing. Dan SCUTARU | membru |
| Universitatea Tehnică "Gheorghe Asachi" din Iași | |
| 4. C.S.I dr. Emil Constantin BURUIANĂ | membru |
| Institul de Chimie Macromoleculară "Petru Poni" Iași | |
| 5. Prof.univ.dr. Mircea Nicolae PALAMARU | membru |
| Universitatea "Al.I.Cuza" Iași | |

Vă trimitem rezumatul tezei de doctorat cu rugămintea de a ne comunica, în scris, aprecierile dumneavoastră.

Cu această ocazie vă invităm să participați la susținerea publică a tezei de doctorat.



RECTOR,
Prof.univ.dr.ing. **ION GIURMA**

Secretar universitate,
Ing. Cristina Nagiț

Mulțumiri

Prezenta teză de doctorat nu ar fi fost finalizată fără cei care m-au îndrumat și sprijinit pe parcursul ultimilor 3 ani.

Mulțumesc conducătorului de doctorat, Domnului Profesor Nicolae Hurduc pentru șansa oferită, pentru sprijinul și încrederea acordată, pentru formarea mea ca cercetător și ca om.

Port un deosebit respect Domnului Profesor Dan Scutaru care mi-a îndrumat pașii în domeniul sintezelor de chimie organică.

Mulțumesc pentru sprijinul acordat în elaborarea studiilor de analiză termică a polimerilor, Doamnei Conf. Gabriela Lisa, precum și Doamnei Conf. Constanța Ibănescu pentru încurajările și sfaturile oferite.

Mulțumesc și colegilor mei Ioana, Anca, Alina, Ana-Maria, Corina, Luiza, Cristina, Iulian, Marcel, Vlad, Iulian, Ovidiu, Irina și Călin alături de care am format o echipă.

Mulțumesc prietenilor mei pentru sprijinul necondiționat și pentru clipele de răgaz oferite în momentele cele mai dificile ale parcursului meu științific.

Îmi manifest cu drag recunoștința față de familia mea pentru înțelegerea și încrederea necondiționată, pentru faptul că m-au lăsat, de fiecare dată, să aleg drumul pe care l-am considerat corect.

*Vă mulțumesc,
Silvia GRAMA*

Cuprins

PARTEA A I-A STUDIU DE LITERATURĂ

CAPITOLUL I. Materiale Inteligente	7
CAPITOLUL II. Azobenzenul: Generalități, mecanism de foto-izomerizare, aplicații	13
II.1. Generalități	13
II.2. Mecanismul de foto-izomerizare al azobenzenului	14
II.3. Aplicațiile azo-polimerilor	19
CAPITOLUL III. Sisteme polimerice amfifile	25
III.1. Generalități	25
III.2. Asamblarea micelilor polimerice	26
III.3. Sisteme amfifile sensibile la stimuli externi	28
III.4. Agregate micelare foto-sensibile	30
III.5. Aplicațiile polimerilor amfifili în imobilizarea și eliberarea controlată de principii active	35

PARTEA A II-A CONTRIBUȚII ORIGINALE

Listă de abrevieri	38
CAPITOLUL IV. Obiectivele tezei de doctorat	39
CAPITOLUL V. Studiul auto-asamblării azo-polisiloxanilor amfifili în structuri micelare	41
V.1. Sinteza polimerului suport	41
V.2. Comportarea termică a sistemelor amfifile	54
V.3. Studiul proprietăților foto-crome ale polimerilor amfifili	63
V.4. Studiul capacității de agregare/dezagregare a sistemelor amfifile	74
V.5. Studiul proprietăților de suprafață prin măsurarea valorii unghiului de contact	95
V.6. Concluzii	97
CAPITOLUL VI. Funcționalizarea polisiloxanilor liniari cu compuși de tip porfirinic	101
V.1. Introducere	101

VI.2. Sinteza polisiloxanilor modificați cu grupe porfirinice	104
VI.3. Caracterizarea termică a polisiloxanului modificat cu porfirină	107
VI.4. Studii spectroscopice comparative între porfirina simplă și polimerul funcționalizat	109
VI.5. Investigarea topografiei suprafețelor utilizând microscopia AFM	114
VI.6. Concluzii	117
CAPITOLUL VII. Sinteza și caracterizarea unor sisteme supramoleculare foto-sensibile, pe bază de cromofori azobenzenici și derivați de uree	118
VII.1. Introducere	118
VII.2. Sinteza derivaților azo-ureici	119
VII.3. Comportamentul foto-crom al derivatului azo-ureic în soluție de toluen	127
VII.4. Auto-asamblarea derivatului azo-ureic	130
VII.5. Concluzii	132
CAPITOLUL VIII. Tehnici experimentale și rețete	134
VII.1. Aparatură și tehnici experimentale	134
VII.2. Materiale și rețete	138
CAPITOLUL IX. Concluzii finale	149
Memoriu de activitate științifică	152
Bibliografie	156

În rezumatul tezei de doctorat se prezintă pe scurt capitolele, concluziile generale, activitatea științifică și bibliografia selectivă. La redactare, pentru capitole, subcapitole, figuri, scheme și tabele s-au păstrat notațiile utilizate în textul tezei de doctorat.

Introducere

Trăim într-o epocă de progrese remarcabile în domeniul științei și tehnologiei, în care domenii și discipline individuale se suprapun în maniere noi și incitante. Această abordare interdisciplinară este bine exemplificată în domeniul științei polimerilor, care se bazează pe cunoștințele de chimie organică și fizică, știința materialelor și biochimie, precum și ingineria electronică și mecanică și permite cercetătorilor din acest domeniu să colaboreze pentru obținerea unor materiale unice. O astfel de clasă de materiale aflată într-o dezvoltare spectaculoasă în ultimii zece ani este reprezentată de **Materialele Inteligente („SmartMaterials”)**^{1,2,3}

Trăsătura caracteristică care le dă denumirea de „inteligenti”⁴ este capacitatea acestor polimeri de a răspunde la modificări foarte mici ale parametrilor specifici mediului înconjurător⁵. Unicitatea acestor materiale constă atât în schimbările macroscopice rapide care apar în structura lor cât și în reversibilitatea acestor tranziții. Răspunsurile se manifestă prin modificarea formei, a caracteristicilor de suprafață, a solubilității, formarea de asambluri moleculare complexe, a tranzițiilor de tip sol-gel etc. Stimulii externi care stau la baza acestor modificări pot fi: temperatura, radiațiile luminoase, pH-ul, creșterea tăriei ionice, prezența anumitor substanțe chimice metabolice, adăugarea unui polimer încărcat cu sarcini contrare, sau formarea unui complex policationic-polianionic^{6,7}.

Dintre toate tipurile de stimuli externi, radiațiile luminoase sunt cel mai frecvent utilizate, deoarece implică doar procese foto-chimice ușor de controlat. Unul dintre cele mai studiate procese foto-chimice îl reprezintă izomerizarea grupelor foto-crome, în particular a grupelor azobenzenice⁸. Azobenzenul și derivații săi, cunoscuți datorită proprietății de foto-izomerizare reversibilă *trans-cis*, au fost intens folosiți drept grupe funcționale pentru a sintetiza diferiți compuși foto-sensibili⁹.

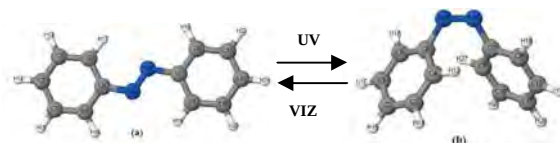


Figura II.2. Foto-izomerizarea moleculei de azobenzen: (a) forma stabilă *trans*; (b) forma meta-stabilă *cis*

Cercetările efectuate în ultimii ani au demonstrat că se pot obține micle/vezicule pe bază de bloc-copolimeri cu grupe fotocrome care mai apoi pot fi disociate sub acțiunea luminii, procesul putând fi sau nu reversibil^{10,11,12}. Polimerii amfifili foto-sensibili prezintă numeroase aplicații în diferite domenii, unul dintre cele mai interesante fiind imobilizarea și eliberarea controlată de principii active. Din aceste considerente este mult mai avantajoasă utilizarea unei surse de lumină în eliberarea de principii active, deoarece aceasta poate fi manipulată din exteriorul corpului, micela eliberând produsul încapsulat doar în regiunea și la momentul în care radiația este aplicată. Utilizând radiațiile luminoase modificările au loc rapid la nivel molecular (figura III.14.)^{13,14}.

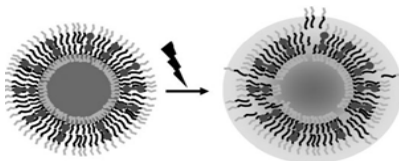


Figura III.14. Eliberarea principiului activ sub acțiunea radiațiilor luminoase

Teza de doctorat intitulată “*Studiul fenomenelor de asociere a unor sisteme supramoleculare foto-sensibile*”, cu o întindere de 167 de pagini, este structurată în 9 capitole împărțite în 2 părți și conține 120 figuri, 16 scheme, 14 tabele și 197 date bibliografice.

Primele trei capitole reprezintă partea dedicată studiilor de literatură, în care este prezentat stadiul actual al cunoașterii în domeniul sistemelor polimerice sensibile la stimuli externi și principalele direcții de aplicabilitate a materialelor polimerice denumite generic „materiale inteligente” (**capitolul I**).

În **capitolul II** se concentrează atenția asupra moleculei de azobenzen în ceea ce privește structura acesteia, prezentarea mecanismului de foto-izomerizare precum și aplicațiile azo-polimerilor.

Capitolul III tratează aspecte legate de sistemele polimerice amfifile sensibile la stimuli externi, accentul fiind pus pe agregatele micelare foto-sensibile și aplicațiile acestor tipuri de polimeri în imobilizarea și eliberarea controlată de principii active.

Secțiunea dedicată contribuțiilor originale începe cu o scurtă trecere în revistă a obiectivelor tezei (**capitolul IV**), urmată de **capitolul V** în care sunt

prezentate sistemele amfifile azo-polimerice: după descrierea metodelor de sinteză ale polimerilor suport, sunt trecute în revistă reacțiile de modificare ale acestora utilizând diferite tipuri de grupe azobenzenice, respectiv grupe cuaternare de amoniu; polimerii au fost apoi caracterizați din punct de vedere structural prin spectroscopie RMN, spectroscopie UV/Viz, termo-gravimetrie, calorimetrie diferențială, măsurători ale unghiului de contact, iar capacitatea de agregare micelară a fost investigată prin spectroscopie de fluorescență și difuzia luminii.

Ținând cont de faptul că sistemele în care porfirinele sunt legate covalent de polimeri păstrează din proprietățile inițiale ale colorantului cromoforic, **capitolul VI** prezintă obținerea și caracterizarea unui nou tip de material polimeric pe bază de polisiloxan modificat cu porfirină¹⁵.

În **capitolul VII** este investigat un alt tip de sistem care combină sensibilitatea la radiațiile luminoase a azofenolului cu proprietățile agregative ale derivaților ureici.

Datele obținute experimental sunt precedate de descrierea aparaturii și a tehnicilor de lucru aplicate pentru analiza și caracterizarea materialelor sintetizate, date prezentate în **capitolul VIII**.

Teza se continuă cu prezentarea concluziilor generale asupra rezultatelor obținute (**capitolul IX**) și menționarea reperelor de bibliografie.

Rezultatele obținute pe parcursul elaborării teze de doctorat sunt originale și se regăsesc în 4 articole publicate în reviste cotate ISI, două aflate în curs de publicare, 3 în reviste recunoscute CNCSIS și au fost comunicate la 13 manifestări științifice naționale și internaționale.

CAPITOLUL IV. Obiectivele tezei de doctorat

Teza de doctorat intitulată ***“Studiul fenomenelor de asociere a unor sisteme supramoleculare foto-sensibile”*** se încadrează într-un domeniu de mare actualitate dezvoltat pe plan mondial cu precădere în ultimii 4-5 ani, tematica situându-se la interfața dintre chimie, fizică și biologie.

Obiectivul principal urmărit îl reprezintă obținerea de polimeri capabili să prezinte fenomene de asociere sau auto-asamblare/dezasamblare sub acțiunea stimulilor luminoși, în vederea utilizării acestora în domeniul tehnologiilor avansate (eliberare controlată de medicamente, markeri biologici, vectori de transfer genetic etc.)

Una dintre provocările tezei a reprezentat-o punerea la punct a unor tehnici și metode de sinteză a unor noi materiale cu proprietăți controlate. Pentru unele dintre sistemele obținute polimerul suport selectat a fost un polisiloxan cu grupe clorobenzil în catena laterală. Această alegere s-a datorat caracterului puternic hidrofoab al polisiloxanului, biocompatibilității sale, precum și flexibilității pronunțate, flexibilitate care facilitează fenomenele de agregare. În cazul sistemelor amfifile prezența grupelor cloro-benzil a permis conectarea de lanțul polisiloxanic atât a unor grupe foto-sensibile (azofenol, azo-eter-coronă), cât și derularea unor reacții de cuaternizare (pe baza aminelor terțiare simetrice sau asimetrice) care asigură sistemului un caracter hidrofil. Pentru polimerii de tip porfirinic, grupele clorobenzil au fost cele care au permis conectarea segmentelor de tip porfirinic de catena de bază.

Teza de doctorat aduce o serie de contribuții originale atât din punct de vedere teoretic cât și din punct de vedere aplicativ, fiind abordate trei problematici distincte de cercetare. O primă direcție a vizat *obținerea unor sisteme amfifile, capabile să genereze micelle foto-sensibile pentru eliberarea controlată de medicamente*. Strategia de lucru a presupus conectarea pe lanțul polisiloxanic a unor grupe de tip azo, care prezintă un caracter hidrofoab și a unor grupe cuaternare de amoniu care asigură sistemului caracterul hidrofil. Polimerii amfifili au fost caracterizați din punct de vedere structural prin spectroscopie ^1H -RMN, calorimetrie diferențială și analiză termo-gravimetrică, aceasta din urmă vizând identificarea temperaturii de la care începe degradarea termică, având în vedere faptul că acești polimeri au fost supuși ulterior iradierii UV fie în soluție, fie în fază condensată (se intenționează utilizarea acestor materiale și în

generarea de suprafețe nanostructurate). Pentru a interpreta fenomenele de agregare/dezagregare micelară, precum și procesele de ordonare în fază solidă, un aspect deosebit de important l-a reprezentat felul în care materialul reacționează sub acțiunea radiațiilor UV, respectiv Viz, monitorizarea fenomenelor fiind efectuată cu ajutorul spectroscopiei UV/Viz. Principala aplicație a sistemelor amfifile sintetizate o reprezintă utilizarea acestora în imobilizarea și eliberarea controlată de principii active. În scopul realizării acestui deziderat au fost investigate proprietățile agregative ale polimerilor amfifili sintetizați, cu ajutorul spectroscopiei de fluorescență, determinându-se concentrația critică de agregare (cca). Agregatele micelare au fost caracterizate din punct de vedere al morfologiei și dimensiunii utilizând tehnica difuziei luminii în regim dinamic (DLS). A fost testată de asemenea și capacitatea de dezasamblare a agregatelor micelare sub acțiunea radiațiilor UV. Având în vedere potențiala utilizare a acestei categorii de materiale în domeniul suprafețelor cu hidrofilicitate foto-controlabilă, un alt obiectiv l-a constituit studiul proprietăților de suprafață a filmelor polimerice, utilizând tehnica unghiurilor de contact.

Funcționalizarea polisiloxanilor liniari cu grupe de tip porfirinic a reprezentat cea de a doua direcție de cercetare urmărită. Un prim pas l-a constituit conectarea porfirinei de lanțul polisiloxanic și confirmarea structurii compusului sintetizat, utilizând în acest scop spectroscopia ^1H -RMN, FT-IR și analiza termică. Deoarece aceste tipuri de materiale vizează tot aplicații în domeniul biologic (markeri de fluorescență) al doilea pas l-a reprezentat caracterizarea polimerului din punct de vedere al proprietăților optice și de fluorescență. Polisiloxanul modificat cu porfirină poate fi utilizat și în obținerea de senzori și drept urmare a fost evaluată și capacitatea de asociere a polimerului în fază solidă utilizând tehnica Microscopiei de Forțe Atomice (AFM).

A treia direcție de cercetare a vizat *sinteza și caracterizarea unor sisteme supramoleculare foto-sensibile pe bază de cromofori azobenzenici și derivați de uree*. Sinteza derivaților bis-ureici a fost efectuată în cadrul Laboratorului de Chimia Polimerilor, Universitatea Pierre et Marie Curie, Paris 6, sub conducerea profesorului Laurent Boutellier în cadrul stagiului de 3 luni efectuat în Franța. Obiectivul principal l-a reprezentat proiectarea unui sistem care să combine proprietățile agregative ale derivaților bis-ureici, cu sensibilitatea la radiațiile luminoase a azofenilului. S-au sintetizat și caracterizat compuși mic-moleculari

simetrici și asimetrici ai bis-ureelor, cu și fără grupe azofenolice. Derivații obținuți au fost purificați prin cromatografie pe coloană, confirmarea structurilor realizându-se prin spectroscopie RMN ^1H - și ^{13}C -. Derivații ureici modificați cu grupe azofenolice au fost testați din punct de vedere al capacității de răspuns la radiații UV. În scopul generării unui sistem capabil să-și modifice modul de organizare supramoleculară prin iradiere UV, s-au testat mai multe tipuri de amestecuri de derivați azo-bis-ureici. Modificările de ordonare ale sistemului ca urmare a fotoizomerizării *trans-cis* a azobenzenului au fost urmărite prin microcalorimetrie diferențială și măsurători de vâscozimetrie.

CAPITOLUL V. Studiul auto-asamblării azo-polisiloxanilor amfifili în structuri micelare

V.1.4. Sinteza azo-polisiloxanilor amfifili

S-au sintetizat o serie de polisiloxani substituiți cu 2 tipuri de derivați azobenzenici: azofenolat și azo-eter-coroană, cuaternizați ulterior cu diferite tipuri de amine terțiare simetrice (trietilamina (TEA), tributilamina (TBA)) sau asimetrice (dimetildodecilamina (DMDODA), dimetiltetradecilamina (DMTetraDA), dimetilhexadecilamina (DMHexaDA)). Confirmarea structurii polimerilor amfifili sintetizați cât și calcularea gradelor de transformare s-a realizat cu ajutorul spectroscopie ^1H -RMN^{16,17}.

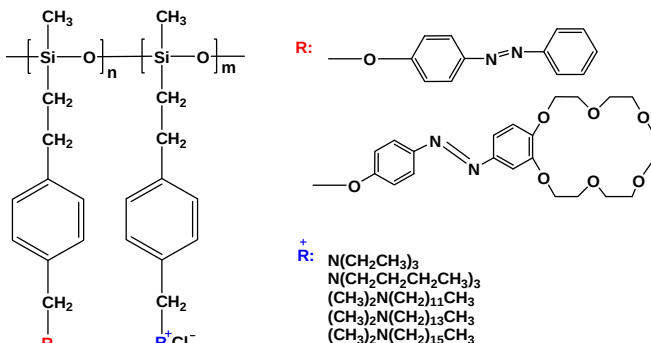


Figura V.27. Structura polisiloxanilor modificați cu azobenzen sau azo-eter-coroană și grupe cuaternare de amoni

Tabelul V.1. Gradul de substituție al polimerilor sintetizați

Cod probă	Polimer suport	Substituient 1		Substituient 2	
		Tipul de grupă azo	Gs %	Tipul de amină	Gs%
G 21	P-Si	Azofenolat de Na	34	Dimetildodecil amina Tributil amina	45
G 26	P-Si	Azofenolat de Na	49	Dimetilhexadecil amina Trietil amina	9
G 28	P-Si	Azofenolat de Na	55	Dimetilhexadecil amina Trietil amina	18
I 17	P-Si	Azofenolat de Na	62	Dimetildodecil amina	25
G 30	P-Si	Azofenolat de Na	46	Dimetildodecil amina	24
G 34	P-Si	Azofenolat de Na	28	Dimetildodecil amina	17
G 36	P-Si	Azofenolat de Na	31	Dimetildodecil amina	50
G39	P-Si	4-fenilazofenol-15-coroană-5-eter	28	Tributil amina	22
G41	P-Si	4-fenilazofenol-18-coroană-6-eter	53	Tributil amina	5
G44	P-Si	4-fenilazofenol-18-coroană-6-eter	36	Dimetiltetradecil amina	46

V.3. Studiul proprietăților foto-crome ale polimerilor amfifili

Pentru a putea urmări și interpreta fenomenele de agregare/dezagregare micelară un aspect deosebit de important îl reprezintă felul în care materialul reacționează sub acțiunea radiațiilor UV, respectiv Viz, modul de răspuns fiind urmărit prin spectroscopie UV/Viz. Studiile au fost realizate atât în soluție (cloroform, toluen și apă) cât și în fază solidă pentru a evalua eventualele diferențe legate de viteza de răspuns la iradiere UV a materialelor sintetizate. Analizele efectuate în soluție și în special cele în soluție apoasă, sunt importante în contextul în care materialele vizează aplicații în domeniul imobilizării și eliberării controlate de principii active în sisteme micelare, sub influența radiațiilor luminoase. Investigațiile în fază solidă au fost realizate în scopul utilizării polimerilor sintetizați în imobilizarea și nano-manipularea biomoleculelor cu ajutorul surselor laser.

Comportamentul foto-crom al polisiloxanilor substituiți cu grupări azobenzenice și săruri cuaternare de amoniu

Pentru *clasa de polisiloxani substituiți cu grupări azobenzenice și un sigur tip de amină cuaternară (DMDoDA)* studiile de foto-izomerizare au avut drept punct de plecare comportamentul probei I 17, un polisiloxan modificat cu 62 % grupe azobenzenice și 25 % DMDoDA (figura V.15).¹⁸.

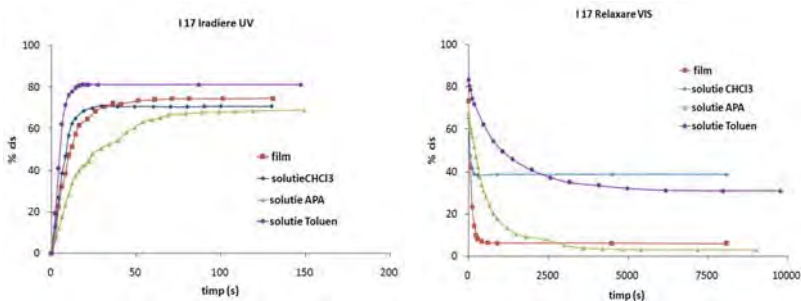


Figura V.15. Studiile de foto-izomerizare ale unui polisiloxan modificat cu 62 % grupe azo și 25 % DMDoDA (I 17)

În funcție de solventul ales, echilibrul de fotoizomerizare se stabilește la valori diferite, cuprinse între 60 și 80 % izomer *cis*. O primă observație care se poate face este aceea că soluția de CHCl_3 se comportă în mod asemănător cu filmul polimeric, echilibrul stabilindu-se la aproximativ 70 % izomer *cis*, vitezele de foto-izomerizare fiind aproximativ egale. Acest lucru este surprinzător pentru comportamentul în fază solidă (unde în mod normal procesul de fotoizomerizare ar trebui să fie mai lent) și poate fi explicat prin flexibilitatea ridicată a catenei de bază polisiloxanice, care nu va perturba procesul. În cazul soluției de toluen se obține un grad de conversie ceva mai mare (80 %), viteza de răspuns a sistemului fiind mai bună. În soluție apoasă gradul de conversie este ceva mai scăzut, viteza de răspuns fiind de asemenea mult mai mică, după aproximativ 100 de secunde atingându-se un grad maxim de conversie de 68 % izomer *cis*. Având în vedere faptul că polimerul investigat este un sistem amfifil, scăderea gradului de conversie în izomer *cis* odată cu creșterea polarității solventului, s-ar putea datora faptului că balanța hidrofob/hidofil este înclinată către domeniul hidrofob.

În ceea ce privește fenomenele de relaxare, se pot observa o serie de fenomene interesante. Astfel, procesul de relaxare este foarte rapid și complet în fază solidă, fapt explicabil prin tensiunile sterice care pot fi generate de către rețeaua polimerică, asupra grupelor azo aflate în stare metastabilă. Un comportament asemănător este întâlnit și în cazul soluției apoase, cu meștuna că viteza de relaxare este mai mică. Cu totul altfel stau însă lucrurile în cazul soluțiilor de toluen și cloroform, unde se constată un procentaj destul de mare de grupe azo care rămân blocate în conformația *cis*. Blocarea grupelor azo în configurația *cis* nu poate avea o altă explicație decât aceea a apariției unor blocaje sterice, generate de o conformație particulară a catenei. Având în vedere faptul că grupările azobenzenice își modifică puternic dipol-momentul în momentul fotoizomerizării *cis-trans*, acest lucru va atrage după sine și o modificare a balanței hidrofob/hidrofob, în sensul creșterii componentei hidrofile. În aceste condiții, am putea asista la o schimbare severă de conformație, în sensul generării unei structuri de ghem compact, care blochează în interiorul său un anumit număr de grupe azo aflate în configurația *cis*. Interesant este faptul că în cazul soluție de cloroform 30 % dintre grupele *cis* se relaxează foarte rapid, ceea ce ar putea însemna faptul că aceste grupe sunt plasate la exteriorul ghemului compact și nu suferă constrângeri sterice. Situația este ușor diferită în

cazul soluție de cloroform, unde procesul de relaxare este mai lent dar și mai intens, ceea ce ar putea explica o modificare graduală de conformație.

În cazul grupului de **polisiloxani substituiți cu grupări azobenzenice și două tipuri de amine cuaternare**, una cu catenă scurtă și cealaltă cu catenă lungă, comportamentul foto-crom nu suferă modificări semnificative. Și în aceste cazuri se pot observa ușoare abateri de la comportamentul așteptat, cea mai evidentă fiind în cazul probei G 21 (figura V.19.) unde în timpul procesului de iradiere în fază solidă avem un conținut maxim mai mare de grupe azobenzenice aflate în configurația *cis* (ca urmare a iradierii UV), comparativ cu soluția apoasă. Aceasta se poate explica printr-o compactare suplimentară a miezului azobenzenic corespunzător ghemului macromolecular aflat în soluție apoasă. Este posibil în aceste condiții ca volumul liber existent în interiorul ghemului (aflat în soluție) să fie mai mic decât în fază condensată¹⁹.

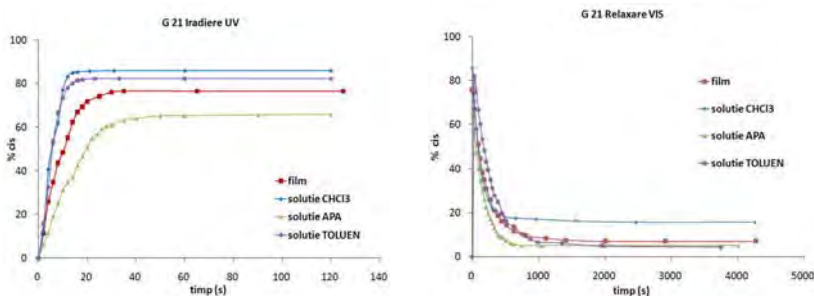


Figura V.19. Studiile de foto-izomerizare ale unui polisiloxan modificat cu 34 % grupe azo și 45 % amină: DMDoDA/TBA 1/2 (G 21)

Comportamentul foto-crom al polisiloxanilor substituiți cu grupări azo-eter-coroană și săruri cuaternare de amoniu

Următorul polimer investigat (proba G 41) a presupus modificarea polisiloxanului cu 4-fenilazofenol-18-coroană-6-eter (53%) și TBA (5 %). În timpul procesului de iradiere UV se observă că stabilirea echilibrului de fotoizomerizare are loc la valori ridicate ale procentajului de conformații *cis* (78 %), viteza de răspuns a sistemului fiind mare (20 s iradiere) atât în cazul soluției de cloroform, cât și a celei de toluen. În schimb, în soluție apoasă echilibrul de

fotoizomerizare scade dramatic, gradul maxim de conversie în izomer *cis* fiind de doar 32% (figura V.24.). În mod surprinzător, comportamentul în fază solidă este foarte apropiat de cel al soluției apoase. Dacă în fază condensată putem anticipa un volum liber mai mic pe care-l are la dispoziție azo-eterul-coroană pentru a fotoizomeriza, în soluție acest lucru nu este valabil. O explicație posibilă ar putea fi aceea a formării agregatelor intermoleculare, concentrația corespunzătoare măsurărilor spectrale fiind situată peste valoarea critică de agregare. Această presupunere este în concordanță cu rezultatele obținute în cadrul studiilor de dezagregare micelară, când s-a constatat faptul că polisiloxanii substituiți cu azo-eteri-coroană nu au capacitate totală de dezagregare. În aceste cazuri asistăm doar la o dezagregare parțială, ce s-ar putea datora tocmai unui număr insuficient de grupe azo capabile de a trece în configurația *cis*.

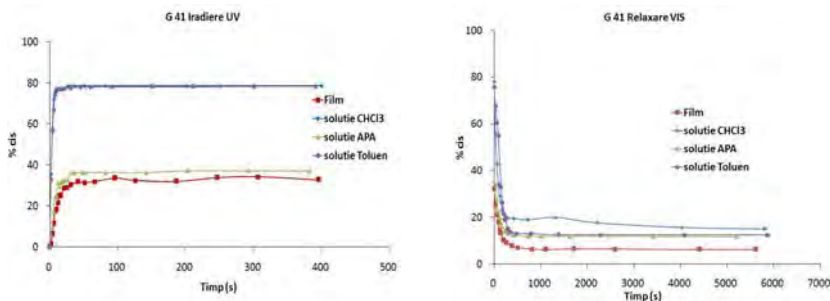


Figura V.24. Studiile de foto-izomerizare ale unui polisiloxan modificat cu 53 % grupe 4-fenilazofenol-18-coroană-6-eter și 5 % TBA (G 41)

În schimb în cadrul proceselor de relaxare prin expunerea la lumină vizibilă nu se semnalează abateri de la un comportament așteptat. Singura observație ar fi legată de existența unor grupe azo rămase în configurația *cis*, în cazul soluției de CHCl_3 conținutul fiind de 18 %.

V.4. Studiul capacității de agregare/dezagregare a sistemelor amfifile

Sistemele polimerice amfifile au atras atenția în ultimii ani datorită proprietăților deosebite pe care acestea le prezintă. În funcție de solventul ales, polimerii amfifili se auto-asamblează într-o mare varietate de structuri

supramoleculare bine definite cum ar fi: sfere, vezicule, structuri lamelare. De cele mai multe ori, polimerii amfifili formează în mediu apos micle sferice, uniforme dimensional, având un miez hidrofoab și un înveliș hidrofil^{20,21}. În situația în care sistemele polimerice amfifile au în componența lor segmente foto-sensibile, agregatele micelare pot fi distruse sub acțiunea radiațiilor luminoase²².

V.4.1. Investigarea capacitații de agregare a azo-polisiloxanilor amfifili în structuri micelare

Proprietățile agregative ale polimerilor sintetizați au fost investigate cu ajutorul spectroscopiei de fluorescență și a tehnicii DLS. Factorul dominant în auto-asamblarea moleculelor amfifile este reprezentat de efectul hidrofoab care conduce la agregarea polimerilor amfifili la concentrații scăzute.

În cazul grupei de *polisiloxani substituiți cu același tip de derivat azobenzenic și același tip de amină nesimetrică DMDODA*, concentrația critică variază în intervalul $6,3 \cdot 10^{-3}$ g/L și 10^{-2} g/L²³.

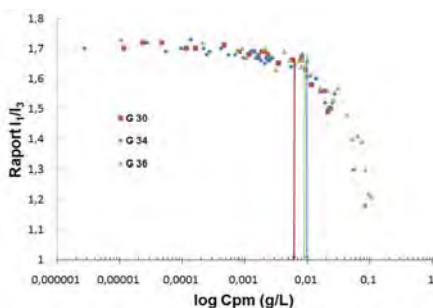


Figura V.30. Concentrația critică de agregare a probelor G 30, G 34 și G 36

Analizele DLS realizate pentru această grupă de polimeri confirmă formarea agregatelor micelare²⁴.

Pentru primul polimer investigat, proba G 30, graficele DLS evidențiază existența unei singure populații. Atât din curbele de distribuție a intensității, curbele de distribuție volumetrică cât și din curbele de distribuție numerică se poate observa că dimensiunea micelilor se întinde pe un interval

vast de la 30 până la 300 nm, valoarea polidispersității fiind de 0,139. Diametrul mediu este de 66 nm în cazul soluție de concentrație 0,1 mg/ml și 61 nm pentru soluția de concentrație 0,05mg/ml, concentrația neinfluențând în acest caz diametrul micelor. În conformitate cu studiile anterioare dezvoltate în cadrul grupului ²⁵ în cazul utilizării aminelor cu resturi hidrocarbonate lungi, cum este și cazul DMDoDA este probabilă apariția fenomenelor de asociere inter-micelară. Acest fenomen de agregare inter-micelară este însă foarte limitat în cazul probei G 30, lucru evidențiat de valoarea polidispersității (0,139) caracteristică sistemelor cu polidispersitate îngustă. Valoarea de 60 nm este caracteristică unor micle individuale²⁶.

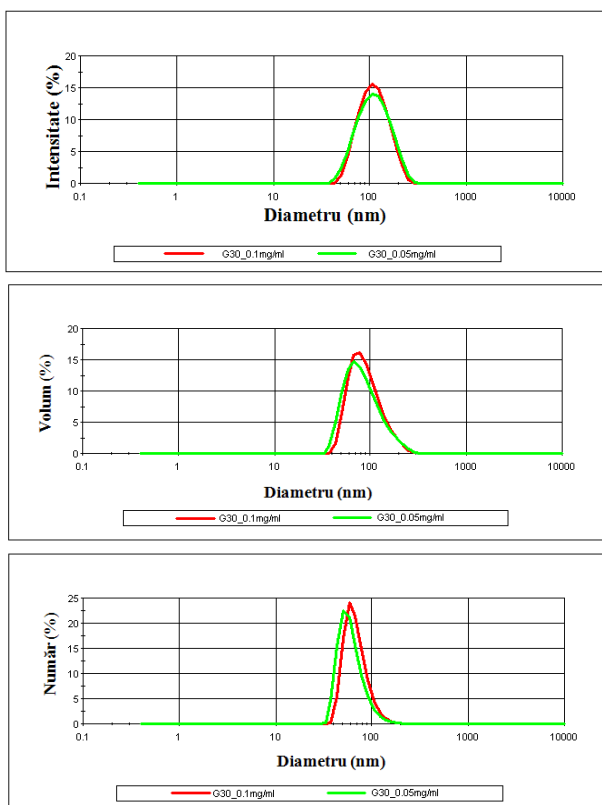


Figura V.31. Curbele de distribuție a intensității, volumetrică și numerică pentru proba G 30

Pentru *grupa de polisiloxani substituiți cu grupări azobenzenice și două tipuri de amine cuaternare* una cu catenă lungă (DMDoDA, DMHexaDA) și cealaltă cu catenă scurtă (TEA, TBA) aflate în diferite rapoarte, se poate observa o scădere a valorii *cca* la aproximativ 10^{-3} g/L. Aceste modificări ale concentrației critice de agregare din sistemele azo-polisiloxanice se datorează modificărilor de balanță corespunzătoare raportului hidrofil/hidrofob.

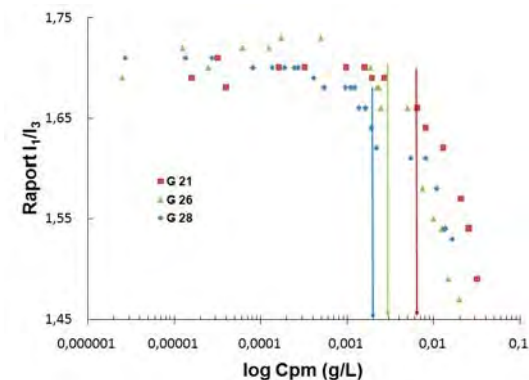


Figura V.34. Concentrația critică de agregare a probelor G 21, G 26 și G 28

Aceste modificări ale concentrației critice de agregare din sistemele azo-polisiloxanice se datorează modificărilor de balanță corespunzătoare raportului hidrofil/hidrofob. La rândul său, raportul hidrofil/hidrofob va influența capacitatea de foto-izomerizare a grupelor azo și implicit procesele de dezagregare.

Proba analizată (G 21) este un polisiloxan substituit cu 34 % grupe azobenzenice, 45 % DMDoDA și TBA. Din curba de distribuție a intensității se remarcă existența a două populații atât în cazul concentrațiilor mici cât și în cazul concentrațiilor mai mari. Curba de distribuție numerică arătând că predomină populația cu diametrul cuprins în intervalul $7\div 30$ nm cu diametrul mediu de 12 nm în cazul soluție de concentrație de 0,05 mg/ml și 11 nm pentru soluția de concentrație 0,1 mg/ml. În cazul acestei probe diferențele între diametrele medii ale particulelor la ambele concentrații este nesemnificativă.

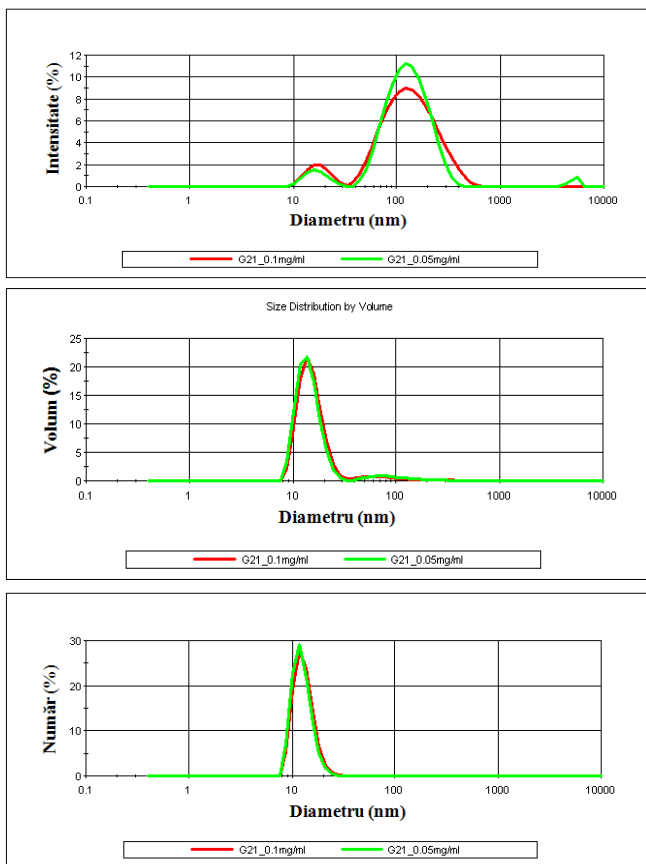


Figura V.35. Curbele de distribuție a intensității, volumetrică și numerică pentru proba G 21

Se poate aprecia faptul că în cazul acestui polimer asistăm doar la un proces de agregare primară (polidispersitatea=0,408), fără a se obține micle individuale de dimensiuni mari. Conform datelor de literatură se poate preciza faptul că dimetrul optim al unei micle care urmează a fi încărcată cu un principiu activ este de $80\div 100\text{ nm}$ ^{27,28}. În acest context acest sistem amfifil nu poate fi utilizat în imobilizarea și eliberarea controlată de medicamente.

Studiul fenomenelor de agregare ale polisiloxanilor substituiți cu grupări azo-eter-coroană și săruri cuaternare de amoniu

În cazul polisiloxanilor substituiți cu grupe azo-eter-coroană și săruri cuaternare de amoniu valoarea *cca* a sistemelor amfifile sintetizate variază în intervalul 4×10^{-3} g/L și $1,3 \times 10^{-2}$ g/L.

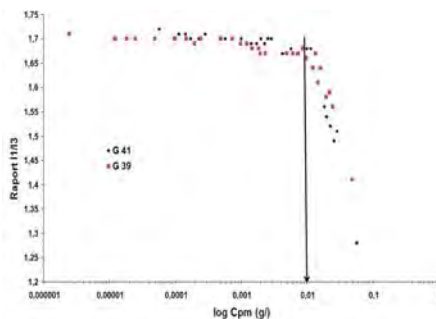


Figura V.39. Concentrația critică de agregare a probelor G 39 și G 41

În momentul înlocuirii derivatului azobenzenic din catena laterală a lanțului polisiloxanic cu 4-fenilazofenol-15-coroană-5-eter (28%) și utilizând drept grupă cuaternară tributil amina (22%) - proba G 39 - curbele DLS evindețiază prezența unei singure populații, cu o valoare a polidispersității dimensionale mai mică comparativ cu celelalte sisteme polimerice investigate. Valorile diametrelor medii pentru această probă sunt de 142 nm pentru concentrația de 0,1 mg/ml și 133 nm în cazul soluție mai diluate (0,05 mg/ml). Dimensiunile ceva mai mari ale micelilor pot fi o consecință a prezenței eterului coroană plasat în interiorul micelui.

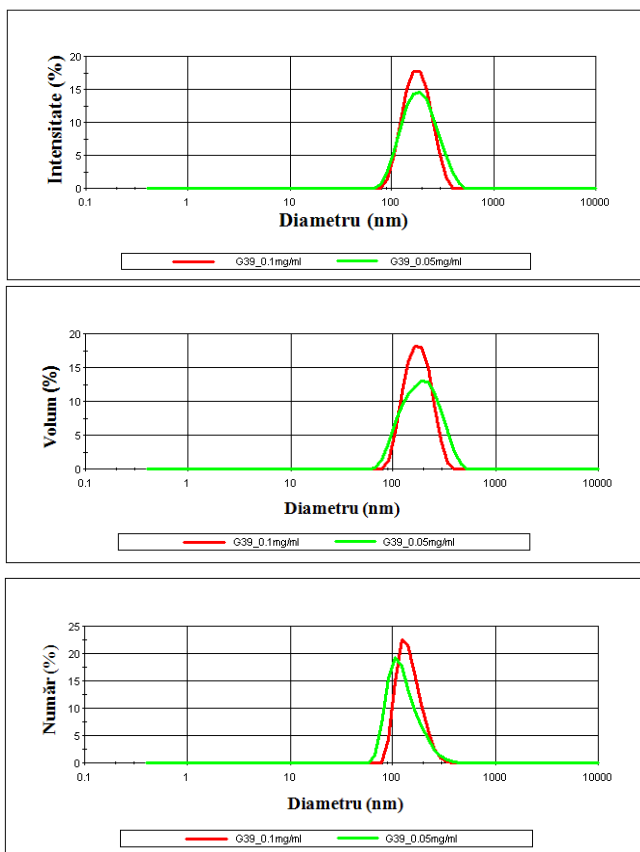


Figura V.41. Curbele de distribuție a intensității, volumetrică și numerică pentru proba G 39

V.4.2. Studiul capacității de dezagregare a azo-polisiloxanilor amfifili sub acțiunea radiațiilor UV

Studiile de dezagregare a micelilor sub acțiunea radiațiilor UV, indică faptul că stabilitatea micelilor la radiațiile UV este puternic influențată de atât de raportul hidrofoab/hidrofil, dar și de tipul și conținutul de derivat azo utilizat. În cazul polisiloxanilor amfifili modificați cu grupări azobenzenice s-a constatat că sistemele cu azobenzen peste 60 % se dezagregă total, în timp ce sistemele cu un

conținut de sub 50 % azobenzen sunt ceva mai stabile, permițând doar o eliberare parțială a pirenului din interiorul miclei. Sistemele pe bază de polisiloxan modificat cu grupe azo-eter-coroană s-au dovedit a fi improprie imobilizării și eliberării controlate în principal datorită modului defectuos de agregare, așa cum s-a putut observa și din analizele DLS.

V.6. Concluzii

S-au sintetizat o serie de polisiloxani substituiți cu 2 tipuri de derivați azobenzenici: azofenolat și azo-eter-coroană, cuaternizați ulterior cu diferite tipuri de amine terțiare simetrice (TEA, TBA) sau asimetrice (DMDoDA, DMTetraDA, DMHexaDA). Confirmarea structurii polimerilor amfifili sintetizați cât și calcularea gradelor de transformare s-a realizat cu ajutorul spectroscopie ^1H -RMN.

Introducerea sărurilor cuaternare de amoniu în catena laterală a unui azo-polisiloxan conduce la o scădere a stabilității termice a polimerilor, procesele de degradare termică sunt complexe, realizându-se în mai multe etape în funcție de compoziția chimică a polimerului. Compușii amfifili ce conțin grupări azobenzenice sunt mai stabili termic decât cei pe bază de azo-eter-coroană. În contextul iradierii UV a azo-polimerilor amfifili stabilitatea termică este satisfăcătoare, procesele de degradare chiar și în cazul azo-eterilor-coroană începând de la temperaturi de $130\div 150\text{ }^\circ\text{C}$, ceea ce este absolut suficient, chiar dacă iradierea s-ar efectua cu ajutorul surselor laser (studiile anterioare derulate în cadrul colectivului evidențiind faptul că în cazul utilizării surselor laser temperaturile locale de la suprafața filmului nu pot depăși valoarea de $50\text{--}60\text{ }^\circ\text{C}$).

Studiile de calorimetrie diferențială au evidențiat faptul că prezența celor doi substituenți în catena laterală a lanțului polisiloxanic are un efect contrar. Pe de o parte grupările azobenzenice conduc la o rigidizare a catenei, iar pe de altă parte resturile hidrocarbonate legate de grupele cuaternare au rolul de plastifiant. Cu cât valoarea temperaturii de vitrifiere este mai ridicată cu atât lanțul macromolecular adoptă o conformație mai liniară, ceea ce conduce spre o agregare micelară mult mai facilă. Indiferent de valorile gradului total de substituție, temperaturile de vitrifiere rămân coborâte, situându-se sub valoarea temperaturii camerei.

Studiile de foto-izomerizare ale azo-polisiloxanilor modificate cu grupe cuaternare de amoniu au fost efectuate în scopul unei cât mai bune înțelegeri a mecanismelor deordonare/dezordonare ce au loc în soluție sau în fază solidă. În urma studierii comportamentului foto-crom s-a putut constata că în funcție de tipul de derivat azobenzenic și de raportul hidrofil/hidrofob materialele pot reacționa foarte diferit sub acțiunea radiațiilor luminoase. În cazul polimerilor investigați a fost identificat în anumite situații și un comportament foto-cromic anormal și anume:

- în timpul unora dintre procesele de iradiere UV în fază solidă avem un grad mai mare de conversie a grupelor azobenzenice aflate în configurația *cis* comparativ cu soluția de apoasă. Având în vedere faptul că soluțiile apoase de polimer, în condițiile în care au fost efectuate măsurătorile spectrale, se află în domeniul de concentrație la care are loc agregarea micelară, este posibil ca modul de agregare să influențeze semnificativ procesul de fotoizomerizare. În mod evident natura solventului poate influența echilibrul de foto-izomerizare, însă diferențele nu ar trebui să fie mai mari de 3-4 %.

- vitezele foarte mici de răspuns în fază solidă a compușilor ce conțin grupe azo-eter-coroană comparativ cu sistemele pe bază de azobenzen se datorează volumului mare al eterului coroană ce necesită și un volum liber corespunzător, flexibilitatea catenei polisiloxanice permițând doar procese de reorganizare locală.

- s-a constatat pentru anumite structuri chimice faptul că în cursul proceselor de relaxare, un număr semnificativ de grupe azo pot rămâne blocate în configurația *cis* deși această configurație este metastabilă. Aceste fenomene pot fi explicate, prin modificări conformaționale ale catenelor de bază, ca urmare a interacțiunilor dipolare dintre grupele azo aflate în configurația *cis* (trecerea de la configurația *trans* la una de tip *cis* este însoțită de o creștere a dipol-momentului de la 1,1 D la 4,5 D). Aceste modificări conformaționale vor bloca din punct de vedere steric grupele azobenzenice, obligându-le să rămână în configurația *cis*.

- în cazul soluțiilor apoase, fenomenele de agregare micelară care pot avea loc, fac și mai dificilă explicarea comportamentului fotocrom. În aceste condiții, putem considera grupa azobenzenică drept o «sondă» aflată în interiorul agregatelor inter-moleculare, modul de răspuns al acesteia la interacțiunea cu

lumina UV sau vizibilă, permițând obținerea unor informații deosebit de utile referitoare la gradul de compactare a sistemului în interiorul acestor agregate.

Capacitatea de agregare micelară a azo-polisiloxanilor amfifili a fost investigată cu ajutorul spectroscopiei de fluorescență, determinându-se astfel concentrația critică la care polimerii amfifili agregă. Ținând cont de faptul că domeniul hidrofob al polimerilor sintetizați, format din catena principală polisiloxanică și grupele pendante de tip azo, este mare în raport cu domeniul hidrofil, asigurat prin prezența grupelor cuaternare de amoniu, factorul dominant în auto-asamblarea moleculelor amfifile este reprezentat de efectul hidrofob care conduce la agregarea polimerilor la concentrații scăzute. S-a constatat astfel că toți polimerii sintetizați pot genera micle, valorile concentrațiilor critice de agregare variind în intervalul 2×10^{-3} g/L și $1,3 \times 10^{-2}$ g/L. Valorile mai mari ale concentrațiilor critice de agregare corespund sistemelor amfifile ce conțin în structura lor grupări azo-eter-coroană, datorită scăderii hidrofobității segmentelor azo, indusă de prezența eterului coroană.

Studiile DLS sprijină confirmarea proprietăților agregative ale sistemelor amfifile sintetizate oferind informații privind mărimea agregatelor formate și tipul de agregare. Și în acest caz dimesiunea micelilor depinde de raportul hidrofil/hidrofob. Pentru grupa de polimeri amfifili pe bază de grupări azobenzenice (excepție făcând proba G21), analizele DLS indică formarea de agregate micelare individuale cu diametrul mediu în jurul valorii de 100 nm, aceste tipuri de sisteme putând fi utilizate în imobilizarea și eliberarea controlată de principii active. Comparativ cu sistemele amfifile pe bază de azobenzen, cele care conțin azo-eter-coroană formează agregate de dimensiuni foarte mici cuprinse în intervalul 3-15 nm, diametrul acestora situându-le în domeniul nefavorabil încapsulării. În acest caz nu se formează decât niște agregate primare prin asocierea unui număr mic de lanțuri macromoleculare (7-8) și nu micle. Și în acest caz structura chimică a polimerului sintetizat influențează dimensiunea agregatelor formate, deoarece în cazul utilizării unui derivat eter-coroană cu două grupări metilenice mai puțin se formează micle cu diametre de 120 nm susceptibile încapsulării cu principii active, dimensiunile mai mari fiind o consecință a plasării eterului coroană în interiorul miclei.

Studiile de dezagregare a micelilor sub acțiunea radiațiilor UV, indică faptul că stabilitatea micelilor la radiațiile UV este puternic influențată de atât de raportul hidrofob/hidrofil, dar și de tipul și conținutul de derivat azo utilizat.

În cazul polisiloxanilor amfifili modificați cu grupări azobenzenice s-a constatat că sistemele cu azobenzen peste 60 % se dezagregă total, în timp ce sistemele cu un conținut de sub 50 % azobenzen sunt ceva mai stabile, permițând doar o eliberare parțială a pirenului din interiorul micellei. Sistemele pe bază de polisiloxan modificat cu grupe azo-eter-coroană s-au dovedit a fi improprie imobilizării și eliberării controlate în principal datorită modului defectuos de agregare, așa cum s-a putut observa și din analizele DLS.

Prin măsurarea valorii unghiurilor de contact s-a evaluat modul în care se modifică proprietățile de suprafață ale polimerilor investigați. Valorile unghiurilor de contact ale filmelor polimerice le situează în domeniul parțial hidrofil excepție făcând proba G 28 (un polisiloxan modificat cu 55% grupe azobenzenice și 18% DMHexaDA/TEA) caz în care datorită gradului ridicat de substituție cu grupare azo, prezintă caracter hidrofob. Pentru clasa de sisteme amfifile pe bază de azobenzen valorile unghiurilor de contact atât înainte cât și după iradierea UV le plasează în domeniul parțial hidrofil lucru care demonstrează plasarea la suprafața filmelor atât a grupelor azobenzenice cât și a grupelor cuaternare de amoniu. În cazul polimerilor amfifili ce conțin grupe azo-eter-coroană, gradul de substituție și dimensiunea eterului-coroană influențează semnificativ valoarea unghiului de contact. Astfel trecerea grupelor azo din forma stabilă *tans* în cea metastabilă de tip *cis* conduce la schimbarea hidrofobicității suprafețelor datorită reorganizării sistemului la scară supramoleculară, sistemele amfifile sintetizate fiind susceptibile de a-și găsi aplicații și în domeniul suprafețelor cu hidrofobicitate controlată sub acțiunea stimulilor luminoși.

CAPITOLUL VI. Funcționalizarea polisiloxanilor liniari cu compuși de tip porfirinic

V.1. Introducere

Porfirinele sunt macrocicluri ce prezintă importante proprietăți optice, cum ar fi capacitatea mare de absorbție a luminii vizibile (coeficientul de extincție $\sim 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), proprietăți de fosforescență cu valori ridicate în stare excitată de până la 10 ms și mai mari de 10 ns pentru fluorescență, precum și valori crescute ale randamentelor cuantice ale oxigenului singlet^{29,30}.

Datorită capacității lor de a absorbi lumina, porfirinele au reușit să polarizeze în ultimii ani interesul cercetătorilor din domeniul fizicii, chimiei și medicinei ^{31,32}. Astfel, datorită proprietăților caracteristice sistemelor conjugate extinse, porfirinele și-au găsit o largă aplicabilitate în domenii precum medicină, biologie, optică sau electronică ^{33,34}. Cu toate că în ultimul deceniu au fost sintetizați numeroși polimeri ce conțin grupări porfirinice, domeniul este încă foarte departe de a fi epuizat ^{35,36,37}.

VI.2. Sinteza polisiloxanilor modificați cu grupe porfirinice

Derivații porfirinici utilizați în cadrul acestui studiu au fost sintetizați de către colectivul de cercetare de la Institutul de Chimie al Academiei Române și Universitatea Tehnică din Timișoara. Pentru conectarea porfirinelor pe catena polisiloxanică s-a făcut apel la gruparea clorobenzil, grupare deosebit de reactivă chimic. În consecință a fost selectat drept polimer de plecare un polisiloxan liniar, având grupe clorobenzil în catena laterală, polimer a cărui sinteză a fost prezentată în cadrul capitolelor anterioare. Porfirina utilizată a fost 5-(4-hidroxifenil)-10,15,20-trifenil-porfirină (THPP), compus care conține o grupă fenolică reactivă, capabilă să interacționeze cu clorobenzilul.

Confirmarea structurii polimerului sintetizat precum și calcularea gradului de substituție s-a realizat utilizând spectroscopia ¹H-RMN (figura V1.3.).

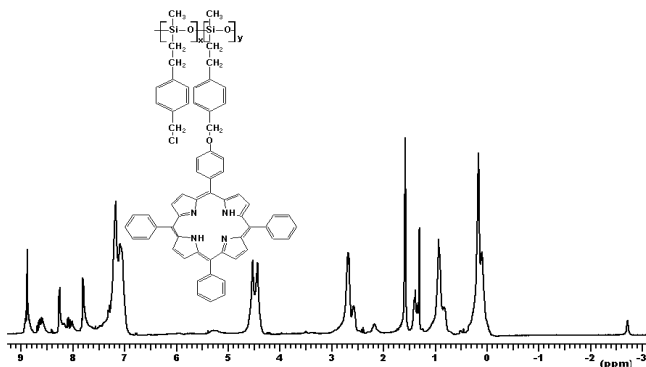


Figura VI.3. Spectrul ¹H-RMN al polisiloxanului liniar modificat cu 5-(4-hidroxifenil)-10,15,20-trifenil-porfirină

VI.4. Studii spectroscopice comparative între porfirina simplă și polimerul funcționalizat

Deoarece aceste tipuri de materiale vizează aplicații în domeniul biologic drept markeri de fluorescență, s-au studiat mai întâi implicațiile conectării porfirinei de lanțul polisiloxanic asupra proprietăților optice ale materialului.

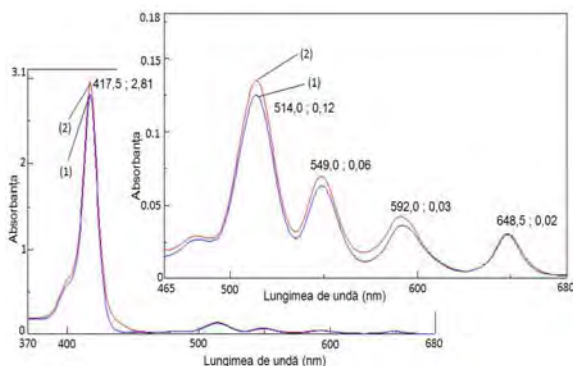


Figura VI.8. Spectrele UV-Viz în soluții de THF ale porfirinei pure (1) și a polisiloxanului funcționalizat cu porfirină (2)

Comparând spectrele UV-Vis în soluții de THF ale porfirinei pure cu cele ale polimerului modificat, se poate observa o diferență nesemnificativă de doar 1-2 nm în ceea ce privește deplasarea hipsocromă a benzilor caracteristice de tip Soret și Q II-IV ale polimerului, așa cum se poate observa și din figura VI.8.

În figura VI.10. sunt prezentate spectrele de excitație și de emisie ale polimerului funcționalizat cu porfirină, iar forma, poziția și intensitatea benzilor coincid cu cele caracteristice porfirinei pure.

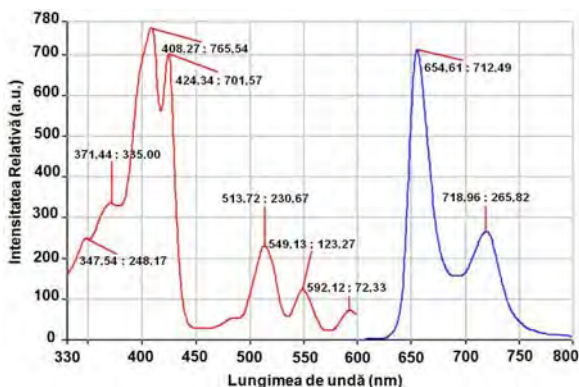


Figura VI.10. Spectrele de excitație ($\lambda_{em}=655$ nm) și de emisie ($\lambda_{ex}=424$ nm) ale polymerului funcționalizat cu porfirină în soluție de THF

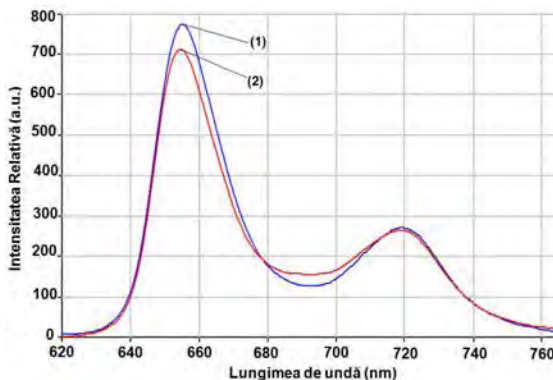


Figura VI.11. Spectrele de emisie în soluții de THF ale porfirinei pure (1) și a polisiloxanului funcționalizat cu porfirină (2)

Pentru o mai bună înțelegere a fenomenelor, în figura VI.11., este prezentat comparativ spectrul de emisie al porfirinei cu cel al polymerului funcționalizat. Diferențele care apar sunt nesemnificative și constau într-o deplasare hipsocromă de doar 1 nm a celor 2 benzi caracteristice polymerului și printr-o scădere ușoară a valorii intensității benzii de fluorescență Q (0,0) corespunzătoare polymerului.

În urma analizei rezultatelor obținute prin trasarea comparativă a spectrelor de absorbție și de emisie ale porfirinei pure cu cele ale polimerului modificat cu porfirină se poate observa faptul că polimerul păstrează proprietățile optice ale colorantului porfirinic.

De asemenea a fost investigat spectrul de emisie al polimerului după 90 de zile pentru a verifica dacă apare fenomenul de stingere a fluorescenței (figura VI.12.).

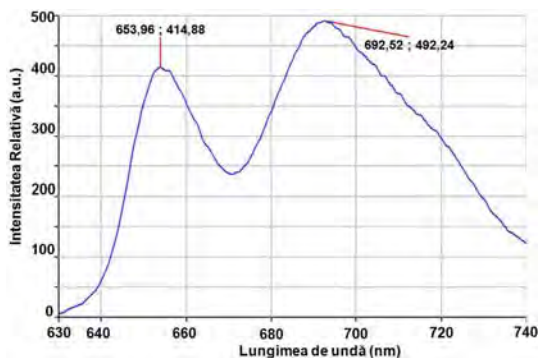


Figura VI.12. Spectrul de emisie în soluție de THF al polimerului funcționalizat după 90 de zile

După cum se poate observa din figura VI.12., spectrul de emisie este modificat. Astfel, banda de fluorescență Q (0,0) este semnificativ mai scăzută în intensitate, la fel ca și banda alocată tranziției Q (0,1) deplasată hipsocrom cu 26 nm și aproximativ de două ori mai intensă, devenind astfel cea mai importantă bandă.

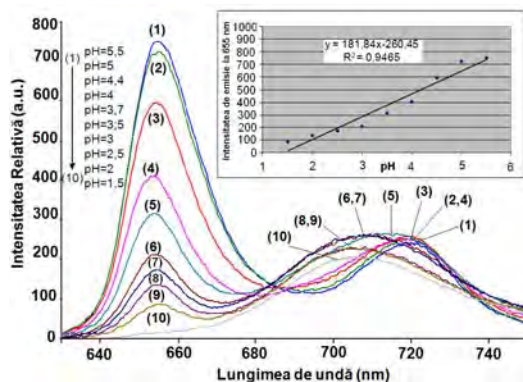


Figura VI.13. Spectrele de emisie ale porfirinei în soluție de THF-apă prin variația pH-ului mediului acid; pH=5,5 (1) ÷ pH=1,5 (10). În detaliu este prezentată dependența dintre intensitatea spectrului de emisie măsurată la 655 nm și pH-ul soluției.

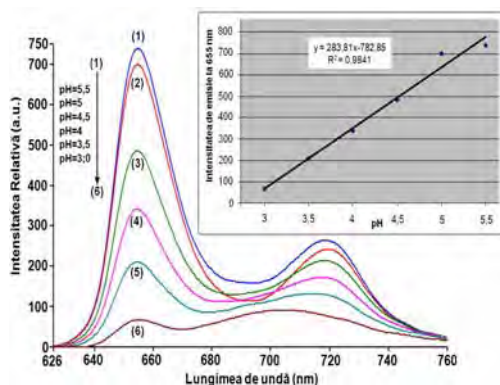


Figura VI.14. Spectrele de emisie ale polisiloxanului modificat cu porfirină în soluție de THF-apă prin variația pH-ului mediului acid; pH=5,5 (1) ÷ pH=3 (6). În detaliu este prezentată dependența dintre intensitatea spectrului de emisie măsurată la 655 nm și pH-ul soluției

În scopul comparării comportamentului luminiscent în mediu acid corespunzător polisiloxanului grefat cu porfirină (figura VI.14.) cu cel al porfirinei pure (figura VI.13.), au fost înregistrate spectrele de emisie la diferite

valori ale pH-ului, aspect deosebit de important, materialul putând fi utilizat în identificarea celulelor canceroase. Din figura VI.14. se poate observa faptul că poziția benzii de intensitate puternică $Q(0,0)$ nu se modifică, în schimb valoarea intensității scade continuu o dată cu creșterea acidității. Ca și în cazul porfirinei pure a fost stabilită o dependență liniară între noua valoare a intensității spectrului de emisie al polimerului măsurată la lungimea de undă de 655 nm și pH-ul soluției. Deși limitele de detecție a pH-ului sunt mai restrânse, coeficientul de corelație este mult mai bun comparativ cu cel al porfirinei simple. (figura VI.14. (detaliu)).

VI.5. Investigarea topografiei suprafețelor utilizând microscopia AFM

S-au evaluat proprietățile agregative ale polisiloxanului modificat cu porfirină în fază solidă cu ajutorul Microscopiei de Forță Atomică (AFM). Din măsurătorile AFM s-a arătat că rugozitatea suprafeței (SA) crește de la 0,4 nm în cazul porfirinei la 1,2 nm pentru polisiloxanul funcționalizat cu porfirină THPP după cum se poate observa și din figura VI.15.

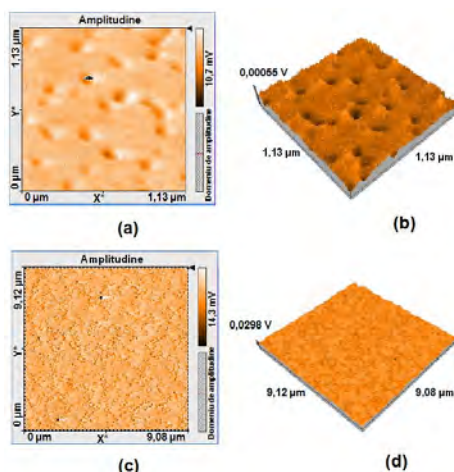


Figura VI.15. Imagini AFM 2D și 3D depuse pe suprafețe de silica ale porfirinei pure (THPP) (a) și (b) (1,13 μm x 1,13 μm); (c) și (d) (9,08 μm x 9,08 μm)

Pentru porfirina simplă, probele au fost preparate prin evaporarea THF-ului dintr-o soluție care conține porfirina THPP. În cazul filmelor polimerice obținute după conectarea grupelor de tip porfirinic în catena laterală a polisiloxanului, este posibil să apară anumite procese de re-organizare la nivel supramolecular. Ca o consecință, re-organizarea materialului la suprafața filmului poate da fenomene de nano- ori micro-structurare.

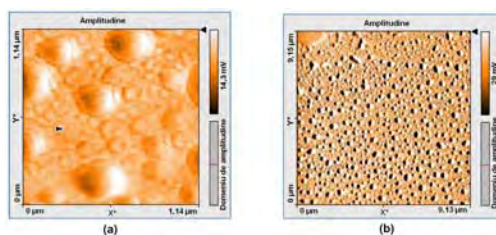


Figura VI.16. Imagini AFM 2D depuse sub formă de film pe suprafețe de silica ale polisiloxanului modificat cu porfirină: (a) 1,14 μm x 1,14 μm și (b) 9,13 μm x 9,13 μm

Adâncimea porilor (S_v) este mai mare în cazul materialului pe bază de polisiloxan, - 9,2 nm, comparativ cu compusul porfirinic a cărui valoare este de doar -3,4 nm. De asemenea înălțimea picului (S_p) de pe suprafața filmului porfirinic THPP crește de la 2,8 nm la 7,4 nm în cazul suprafeței filmului polimeric.

Structura spongioasă cu pori globulari dispersați uniformi a materialului polisiloxanic funcționalizat, ar putea fi explicat printr-un proces de orientare direcțională însoțit de o comprimare a materialului, după evaporarea solventului (figura VI.17).

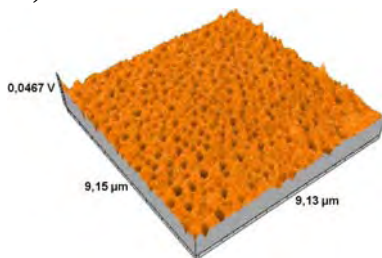


Figura VI.17. Imaginile AFM 3D (aproximativ 9 μm x 9 μm) ale polisiloxanului funcționalizat cu porfirină (soft NanoSurf EasyScan2)

În ceea ce privește analiza morfologică cu privire la numărul de formațiuni circulare și suprafața medie a acestora, o comparație între suprafețele filmului corespunzător porfirinei și respectiv polimerului funcționalizat, relevă faptul că numărul de formațiuni circulare și suprafața medie a acestora este aproximativ de șase ori mai mare în cazul porfirinei, dar suprafața lor este de aproape 200 ori mai mică. În figura VI.16. (a) a fost pusă în evidență o morfologie veziculară având un diametru al formațiunilor de suprafață cuprins în intervalul $143,5 \div 244$ nm (în cazul polisiloxanului modificat). Diametrul formațiunilor de pe suprafața filmului porfirinic este mai mic cu 82,5 nm comparativ cu filmul corespunzător polimerului modificat (figura VI.15. (a)).

VI.6. Concluzii

S-a reușit conectarea unei porfirine asimetrice mono-hidroxi-funcționalizată, denumită 5-(4-hidroxifenil)-10,15,20-trifenil-porfirină (THPP) printr-o reacție de substituție nucleofilă a grupelor cloro-benzil din catena laterală a unui polisiloxan liniar.

Polisiloxanul modificat cu porfirină a fost caracterizat prin spectroscopie ^1H -RMN și FT-IR, ambele metode confirmând structura chimică a polimerului. Semnalul din spectrul ^1H -RMN corespunzător conectării porfirinei de lanțul polisiloxanic este dat de protonii grupării fenil-metil-eter situat la 5,4 ppm. Tot pe baza acestui semnal s-a calculat și gradul de substituție, acesta fiind de 10 %. În spectrele FT-IR ale porfirinei și ale polisiloxanului funcționalizat cu porfirină prezentate comparativ, se regăsesc semnalele caracteristice ale celor 2 compuși.

Studiile de analiză termică confirmă conectarea porfirinei de catena polisiloxanului, existând unele modificări ale limitelor de stabilitate termică în cazul polimerului modificat, comparativ cu polisiloxanul de plecare. Curbele DSC au evidențiat o creștere a valorii temperaturii de vitrifiere (T_g), de la -39°C corespunzătoare polisiloxanul nesubstituit, la -20°C în cazul polisiloxanului modificat cu porfirină, drept efect al rigidizării catenei de bază.

În urma comparării spectrelor UV-Vis precum și a celor de emisie, corespunzătoare porfirinei pure (THPP) și polimerului modificat, se poate observa o diferență nesemnificativă de doar 1-2 nm în ceea ce privește deplasarea hipsocromică a benzilor caracteristice de tip Soret și Q II-IV ale

polimerului. De asemenea, asistăm la o scădere ușoară a valorii intensității benzii de fluorescență Q (0,0) corespunzătoare polimerului, ceea ce demonstrează faptul că polimerul păstrează proprietățile optice ale colorantului porfirinic. Mai mult decât atât, prezența benzii din spectrul de emisie al polisiloxanului grefat cu porfirină, în jurul valorii de 700 nm (care se păstrează foarte bine în timp), dă speranță în utilizarea acestui compus în terapia fotodinamică a cancerului (PDT).

În urma studierii comparative a modului de răspuns al porfirinei, respectiv al polisiloxanului modificat cu porfirină, la modificările de pH (în mediu acid), s-a putut observa că deși poziția benzii principale de emisie rămâne neschimbată apar modificări semnificative ale maximumului de absorbție, iar cea de a doua bandă suferă o deplasare hipsocromă. Nu apar însă modificări majore ale acestora în intensitate, ambele materiale putând fi utilizate drept senzori fluorescenți de pH în mediu acid.

Microscopia AFM a pus în evidență o structură spongioasă a materialului pe bază de polisiloxan funcționalizat cu porfirină, care prezintă pori globulari dispersați uniform, structură care duce la ideea apariției fenomenelor de asociere. Acest comportament sugerează posibilitatea de utilizare a materialului în obținerea de senzori.

CAPITOLUL VII. Sinteza și caracterizarea unor sisteme supramoleculare foto-sensibile, pe bază de cromofori azobenzenici și derivați de uree

VII.1. Introducere

Derivații de tip azo-ureic au fost sintetizați și caracterizați ca urmare a derulării stagiului extern de cercetare, în cadrul Laboratorului de Chimia Polimerilor (UMR 7610) Universitatea Pierre et Marie Curie, UPMC Paris 06, studiile vizând obținerea și caracterizarea de compuși pe bază de derivați ureici și azobenzen. Ideea a fost de combinare a proprietăților agregative ale sistemelor pe bază de bis-uree cu capacitatea de foto-răspuns a azobenzenului.

VII.2. Sinteza derivaților azo-ureici

S-au sintetizat mai multe tipuri de derivați azo ai bis-ureei, cel care a dat rezultate fiind produsul SG15, compus **azo-ureic nesimetric** obținut în urma unei sinteze derulate în 3 etape³⁸. Confirmarea structurii compusului s-a realizat cu ajutorul spectroscopiei RMN de ^1H și ^{12}C .

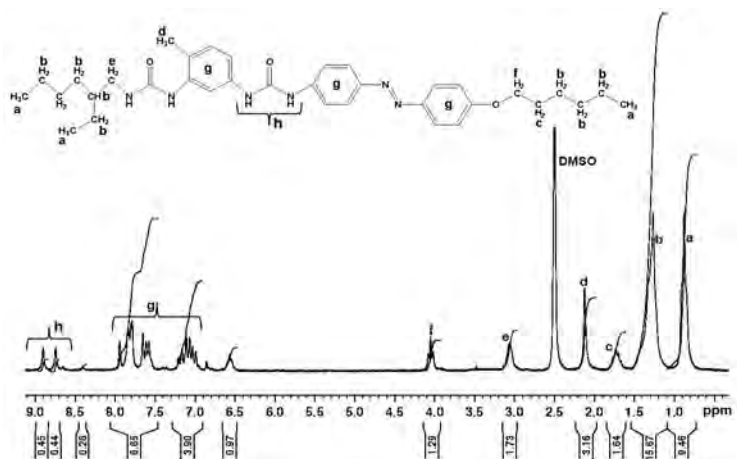


Figura VII.5. Spectrul ^1H -RMN al azo-ureei nesimetrice SG15

VII.3. Comportamentul foto-crom al derivatului azo-ureic în soluție de toluen

În vederea generării proceselor de auto-asamblare s-a preparat o soluție în toluen de concentrație 10 mM a amestecului dintre produsului sintetizat SG15 și o bis-uree simetrică EHUT (2-etilhexil-3-[3-(3-(2-etilhexil)ureido)-4metil-fenil]uree) (figura VII.7.), (raportul molar SG15/EHUT = 1/1).

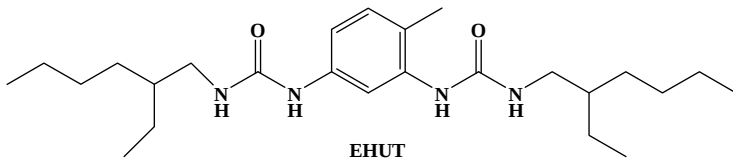


Figura VII.7. Structura chimică a EHUT

Primele studii spectrale au fost realizate într-o soluție de **SG15/EHUT** = **1/10** în toluen. Prin compararea spectrelor compușilor de plecare (EHUT și AHAzob) și a produsului final (SG15+EHUT) se poate observa că apar diferențe între maximele de absorbție. Producția de plecare prezintă maximele de absorbție la 283 nm pentru EHUT respectiv 376 nm pentru AHAzob. Sistemul obținut prin amestecarea celor doi compuși (azo-ureea nesimetrică SG15 și ureea simetrică EHUT), păstrează în spectrul de absorbție semnalele caracteristice produșilor de plecare. Astfel, compusul prezintă un maxim de absorbție la 283 nm caracteristic EHUT-ului, iar maximum de absorbție specific derivatului azo este deplasat spre stânga spectrului absorbând la 371 nm (figura VII.8.). Acest efect hipsocrom poate fi interpretat printr-o aranjare a grupelor azo în agregate de tip H, sau prin interacțiuni de tip donor/acceptor între azobenzen și grupele de tip ureic.

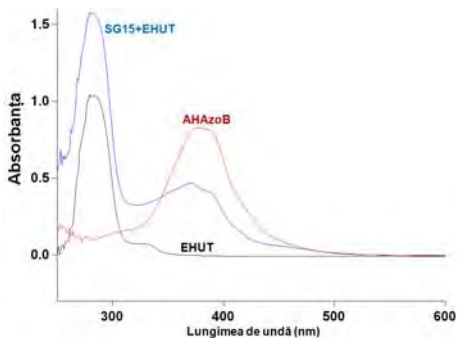


Figura VII.8. Maximele de absorbție din spectrele UV ale SG15/EHUT 1/10 comparativ cu EHUT și AHAzob

Se constată că în urma iradierii UV, în cazul amestecului obținut numărul de grupe azobenzenice care trec în configurația metastabilă de tip *cis* este cu 20 de procente mai mare comparativ cu al compusului de plecare (40% grupe în configurația *cis*). Acest comportament poate fi explicat printr-o stabilizare suplimentară a izomerilor *cis*, datorită prezenței în sistem a derivatului EHUT care produce împiedicări sterice.

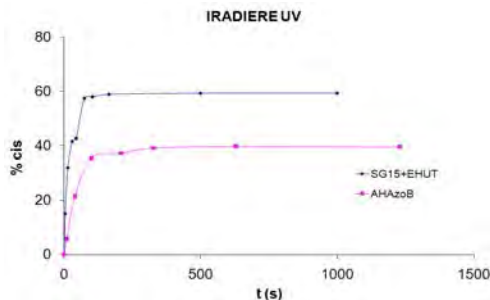


Figura VII.9. Studiu de foto-izomerizare al probei SG15/EHUT 1/10 comparativ cu AHazoB

Următoarele studii spectrale au fost realizate pe o soluție de **SG15/EHUT 1/1**. Și în acest caz se observă o deplasare a maximului de absorbție de la 375 nm corespunzător AHazoB la 370 nm pentru azo-uree, iar spre deosebire de soluția precedentă în spectrul compusului SG15+EHUT nu mai apare picul corespunzător produsului EHUT de la 283 nm (figura VII.10.).

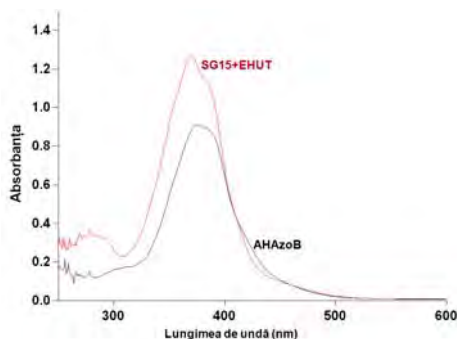


Figura VII.10. Maximele de absorbție din spectrele UV ale SG15/EHUT 1/1 comparativ cu AHazoB

În urma studiilor de foto-izomerizare se poate observa faptul că procentul de grupe azo care trec din configurația stabilă *trans* în cea metastabilă de tip *cis* este mai mare în cazul amestecului SG15 + EHUT comparativ cu produsul de plecare AHazoB. Și în acest caz explicația fenomenului poate fi pusă pe seama prezenței în sistem a compusului EHUT.

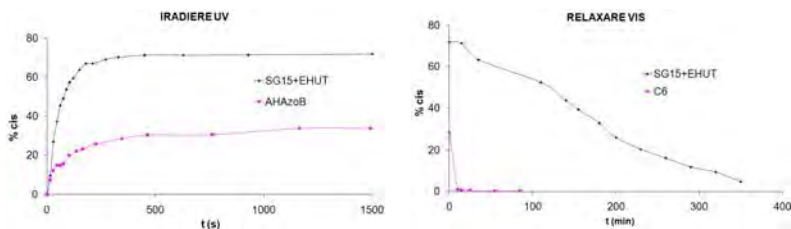


Figura VII.11. Studiu de foto-izomerizare al probei SG15/EHUT 1/1 comparativ cu AHazoB

VII.4. Auto-asamblarea derivatului azo-ureic

Compușii mic moleculari pe bază de bis-uree se auto-asamblează intermolecular în solvenți nepolari prin intermediul legăturilor de hidrogen. La temperatură scăzută și la concentrație ridicată structura stabilă este un filament gros, responsabil de vâscozitatea crescută a soluției. La temperatură ridicată și concentrație scăzută, filamentul gros se transformă într-un filament subțire ceea ce are ca efect o scădere a vâscozității soluției. Acest tip de tranziție reversibilă are loc într-un interval de temperatură de numai 5°C (figura VII.12.)³⁹.

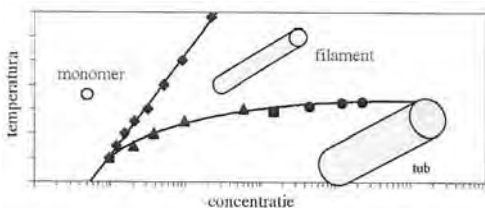


Figura VII.12. Tranziția reversibilă de la tub la filament a bis-ureelor mic moleculare, în solvenți nepolari

S-a realizat un amestec în soluție de toluen între compusul SG15 și EHUT 1/1, în vederea generării procesului de auto-asamblare.

Trecerea de la filamentul gros la cel subțire a fost monitorizată cu ajutorul **calorimetriei diferențiale**. Cu ajutorul măsurătorilor DSC s-a pus în evidență faptul că pentru configurația *trans* a azobenzenului temperatura de tranziție de la tub la filament are loc la 36°C, iar pentru configurația *cis* la 34°C.

Deși diferența este mică (doar de 2°C), aceasta este suficient de netă pentru a marca modificările configuraționale ale grupării azobenzenice sub acțiunea radiațiilor UV, ceea ce atrage după sine modificări structurale ale întregului asamblu supramolecular ⁴⁰(figura VII.13.).

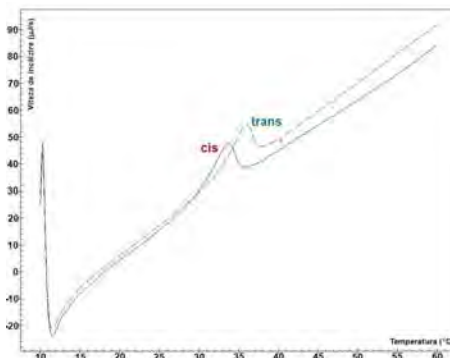


Figura VII.13. Curbele DSC ale probei SG15/EHUT 50/50 în soluție de tolue

S-au realizat de asemenea **măsurători ale vâscozității** soluției, cunoscând faptul că la temperatura camerei EHUT formează în tolue filamente groase, tubulare. În intervalul 20-35°C vâscozitatea unei soluții de EHUT în tolue scade odată cu creșterea temperaturii, iar în jurul valorii de 40°C scade brusc, datorită scăderii intensității legăturilor de hidrogen ³⁹. În urma realizării măsurătorilor vâscozimetrice a unei soluții de concentrație 1 mM SG15/EHUT, s-a constatat că izomerul *trans* este puțin mai vâscos decât izomerul *cis* (figura VII.14.).

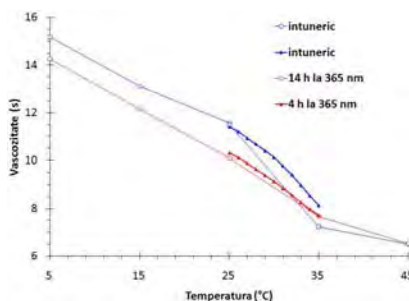


Figura VII.14. Măsurători vâscozimetrice ale probei SG15/EHUT 50/50 în soluție de tolue

VII.5. Concluzii

S-au sintetizat derivați azobenzenici cu grupe aminice de tipul 2-(p-amino-azobenzenului) și respectiv (4-amino-4'-hexiloxi-azobenzenului), ambii compuși fiind purificați prin separare pe coloană cromatografică și caracterizați din punct de vedere structural utilizând spectroscopia ^1H -RMN.

Derivații ureici asimetrici au fost obținuți în urma unei reacții în 3 etape, structura chimică a acestora fiind confirmată după fiecare etapă de sinteză cu ajutorul spectroscopiei ^1H -RMN.

S-au sintetizat derivați azo-ureici simetrici și asimetrici în vederea obținerii de sisteme supra-moleculare foto-sensibile. Compușii au fost purificați utilizând recristalizarea, sau cromatografia pe coloană. Confirmarea structurii compușilor s-a realizat prin spectroscopie RMN de hidrogen și carbon.

Generarea proceselor de auto-asamblare s-a realizat în soluții de toluen de diferite concentrații, prin intermediul legăturilor de hidrogen generate între derivatul azo-ureic nesimetric SG15 și bis-ureea simetrică EHUT.

În urma studiilor spectrale ale noului sistem supra-molecular obținut, s-au observat deplasări în spectrul de absorbție comparativ cu produșii de plecare. Acest efect hipsocrom poate fi interpretat printr-o aranjare a grupelor azo în agregate de tip H, sau prin interacțiuni de tip donor/acceptor între azobenzen și grupele de tip ureic. De asemenea, din studiile de foto-izomerizare s-a observat faptul că procentul de grupe azobenzenice care trec din configurația stabilă *trans* în cea metastabilă de tip *cis* este mai mare în cazul amestecurilor (EHUT/azo) comparativ cu AHAzoB. Acest comportament poate fi explicat printr-o stabilizare suplimentară a izomerilor *cis*, datorită prezenței în sistem a derivatului EHUT, care poate produce împiedicări sterice.

Trecerea de la filamentul gros la cel subțire, ca efect al procesului de auto-asamblare a putut fi pus în evidență cu ajutorul calorimetriei diferențiale și a măsurătorilor vâscozimetrice, observându-se apariția unor diferențe în funcție de configurația grupelor azo. Deși aceste diferențe sunt mici ca valoare, ele sunt nete și semnificative, structura supra-moleculară a sistemului fiind influențată în mod clar de conformația *trans* sau *cis* în care se află grupările azobenzenice.

CAPITOLUL IX. Concluzii finale

Studiile realizate în cadrul tezei de doctorat “*Studiul fenomenelor de asociere a unor sisteme supramoleculare foto-sensibile*” se concretizează în câteva concluzii finale, după cum urmează:

- ✓ Scopul acestui studiu l-a reprezentat sinteza, funcționalizarea și caracterizarea unor sisteme capabile să prezinte fenomene de asociere, sau auto-asamblare/dezasamblare sub acțiunea stimulilor luminoși, în scopul utilizării acestora în domeniile de aplicabilitate vizate.
- ✓ S-a utilizat drept polimer suport un polisiloxan cu grupe cloro-benzil în catena laterală, deoarece acest tip de polimer facilitează fenomenele de asociere sau agregare datorită caracterul său puternic hidrofoab (în cazul sistemelor amfifile), precum și datorită flexibilității pronunțate a lanțului. Mai mult decât atât polisiloxanii sunt biocompatibili, aplicațiile vizate fiind situate în domeniul bio.
- ✓ S-au sintetizat polimeri amfifili prin reacții de modificare a grupelor cloro-benzil din catena laterală a polisiloxanului, conectându-se în catena laterală segmente hidrofoabe foto-sensibile de tip azo (azobenzen și azo-eter-coroană), respectiv hidrofile din categoria grupelor cuaternare de amoniu. Confirmarea structurilor chimice ale polimerilor amfifili sintetizați, precum și calcularea gradelor de substituție s-a realizat prin spectroscopiei ^1H -RMN.
- ✓ Studiile de analiză termogravimetrică au evidențiat stabilitatea termică satisfăcătoare a azo-polimerilor amfifili, procesele de degradare începând de la temperaturi de peste 130÷150 °C, ceea ce este absolut suficient, în contextul iradierii UV a acestora în soluție.
- ✓ Studiile de calorimetrie diferențială au evidențiat faptul că prezența unor grupe de tip azo în catena laterală a lanțului polisiloxanic conduce la o rigidizare a catenei, iar resturile hidrocarbonate conectate de grupele cuaternare au un rol de plastifiant.

✓ Studiile de spectroscopie UV/Viz au urmărit modul în care azopolisiloxanii modificați cu grupe cuaternare de amoniu interacționează cu radiațiile luminoase, contribuind la o interpretare cât mai corectă a fenomenele de agregare/dezagregare micelară. Studiile de foto-izomerizare au fost realizate atât în fază solidă cât și în soluții de cloroform, toluen și apă, constatându-se faptul că natura solventului influențează semnificativ echilibrul de foto-izomerizare. În urma studierii comportamentului foto-crom s-a constatat că în funcție de tipul de derivat azobenzenic și de raportul hidrofil/hidrofob materialele reacționează foarte diferit sub acțiunea radiațiilor luminoase. În unele cazuri a fost identificat un comportament foto-cromic anormal. Astfel, s-au obținut grade mai mari de conversie în izomer *cis* pentru faza solidă comparativ cu soluțiile, iar în timpul proceselor de relaxare *cis-trans*, o parte din grupe rămân stabile în configurația *cis* (în unele situații până la 50 %), chiar și după o expunere îndelungată la lumină vizibilă. Aceste anomalii au fost puse pe seama unor modificări de balanță hidrofob/hidrofil, care impun trecerea de la o geometrie parțial întinsă la una de ghem compact, ce are ca efect blocarea în interiorul ghemului a anumitor grupe azo în configurația *cis*.

✓ Utilizând spectroscopia de fluorescență a fost investigată capacitatea de agregare micelară a azo-polimerilor amfifili. Folosind metoda clasică pe bază de piren, studiile spectrale au condus la identificarea concentrațiilor critice de agregare micelară. S-a constatat faptul că toți polimerii amfifili sintetizați sunt capabili să genereze micle. Valorile concentrațiilor critice de agregare variază în intervalul 2×10^{-3} g/L și $1,3 \times 10^{-2}$ g/L, valorile fiind scăzute comparativ cu sistemele amfifile mic moleculare. Acest lucru se datorează capacității suplimentare de agregare a azobenzenului aflat în interiorul miclei. Valorile mai mari ale concentrațiilor critice de agregare corespund sistemelor amfifile pe bază de azo-eter-coroană, datorită scăderii hidrofobicității segmentelor azo prin prezența eterului coroaă.

✓ Studiile DLS au evidențiat faptul că structura chimică a polimerului afectează în mod esențial morfologia agregatelor micelare. Există mai mulți factori de influență în ceea ce privește morfologia agregatelor: concentrația polimerului în soluție, raportul hidrofil/hidrofob corespunzător fiecărei structuri chimice în parte, tipul aminei terțiare cu ajutorul căreia se face cuaternizarea.

Astfel, pentru grupa de polimeri amfifili pe bază de grupări azobenzenice analizele DLS indică formarea de agregate micelare individuale cu diametrul mediu în jurul valorii de 100 nm, aceste tipuri de sisteme putând fi utilizate în imobilizarea și eliberarea controlată de principii active. Comparativ cu sistemele amfifile pe bază de azobenzen, cele care conțin azo-eter-coroană formează doar niște agregate primare prin asocierea unui număr mic de lanțuri macromoleculare (7-8) și nu micelle, diametrul agregatelor situându-le în afara domeniului favorabil încapsulării.

✓ A fost evaluată și capacitatea de dezagregare a micelilor ca urmare a interacțiunii cu radiațiile UV, utilizând metoda spectroscopiei de fluorescență. Studiile de dezagregare a micelilor sub acțiunea radiațiilor UV indică faptul că stabilitatea micelilor este puternic influențată atât de raportul hidrofof/hidrofil, cât și de tipul și conținutul de derivat azo utilizat. În cazul polisiloxanilor amfifili modificați cu grupări azobenzenice s-a constatat că sistemele cu azobenzen peste 60 % se dezagregă total, în timp ce sistemele cu un conținut de sub 50 % azobenzen sunt mai stabile, permițând doar o eliberare parțială a pirenului din interiorul micelui. Sistemele pe bază de polisiloxan modificat cu grupe azo-eter-coroană s-au dovedit a fi improprie imobilizării și eliberării controlate, în principal datorită modului defectuos de agregare (așa cum s-a putut constata în cursul analizelor DLS).

✓ Proprietățile de suprafață ale polimerilor amfifili sintetizați au fost evaluate utilizând tehnica unghiurilor de contact. Valorile unghiurilor de contact măsurate atât înainte cât și după iradierea UV, plasează azo-polisiloxanii amfifili în domeniul parțial hidrofil, lucru care demonstrează dispunerea la suprafața filmelor atât a grupelor de tip azo, cât și a celor cuaternare de amoniu.

✓ S-a sintetizat un nou tip de material pe bază de polisiloxan modificat cu porfirină asimetrică mono-hidroxi-funcționalizată, denumită 5-(4-hidroxifenil)-10,15,20-trifenil-porfirină (THPP) printr-o reacție de substituție nucleofilă a grupelor cloro-benzil din catena laterală a polisiloxanului.

✓ Noul compus sintetizat a fost caracterizat prin spectroscopie $^1\text{H-NMR}$, FT-IR și analiză termică (termo-gravimetrie și DSC), datele obținute confirmând conectarea porfirinei pe lanțul polisiloxanic.

- ✓ S-a constatat faptul că polimerul păstrează proprietățile optice ale colorantului porfirinic mic-molecular prin comparația spectrelor de absorbție și de emisie caracteristice celor două sisteme. Ambii compuși s-au dovedit a fi senzori de pH fluorescenți în mediu acid. Mai mult decât atât, legarea porfirinei de polisiloxan îi îmbunătățește acesteia stabilitatea la acțiunea oxigenului, aspect important în eventualitatea unor aplicații biologice (identificarea celulelor canceroase sau utilizarea acestui compus în terapia fotodinamică a cancerului).
- ✓ Studiile AFM au evidențiat faptul că polisiloxanul modificat cu porfirină prezintă capacitate de asociere în fază solidă, topografia de suprafață identificată încurajând ideea utilizării materialului în domeniul senzorilor.
- ✓ Au fost sintetizați compuși mic moleculari pe bază de grupe azobenzenice și derivați de bis-urici, capabili să genereze prin intermediul legăturilor de hidrogen structuri supramoleculare foto-sensibile. Purificarea derivaților s-a făcut utilizând cromatografia pe coloană, iar confirmarea structurii realizându-se cu ajutorul spectroscopiei RMN de hidrogen și carbon.
- ✓ Derivații ureici cu grupe azofenilice au fost testați din punct de vedere al capacității de răspuns la radiații UV, reușindu-se generarea unui sistem capabil să-și modifice modul de ordonare supramoleculară prin iradiere UV.
- ✓ Sistemul având capacitate de auto-asamblare a fost constituit din derivatul sintetizat SG15 și o bis-uree simetrică (EHUT) și a fost analizat din punct de vedere al proprietăților foto-crome, constatându-se o deplasare hipsocromă a maximului de absorbție, comparativ cu produșii de plecare. De asemenea, din studiile de foto-izomerizare s-a observat faptul că procentul de grupe azobenzenice care trec din configurația *trans* în cea de tip *cis* este mai mare în cazul amestecului, comparativ cu a AHAAzoB. Acest fapt poate fi explicat prin generarea unor împiedicări sterice, care blochează grupele azo în configurația *cis*.
- ✓ Studiile de micro-calorimetrie diferențială și măsurătorile vâscozimetrice au evidențiat faptul că procesul de foto-izomerizare *trans-cis* a grupelor azobenzenice influențează modul de ordonare a sistemului la nivel supramolecular.

Memoriu de activitate științifică

Rezultatele obținute pe parcursul elaborării teze de doctorat intitulată **“Studiul fenomenelor de asociere a unor sisteme supramoleculare foto-sensibile”** sunt originale și se regăsesc în 4 articole publicate în reviste cotate ISI, două aflate în curs de publicare, 3 în reviste recunoscute CNCISIS și au fost comunicate la 13 manifestări științifice naționale și internaționale. Am fost membru în echipă la proiectul de cercetare BIOAZO.

Articole publicate în reviste de specialitate cotate ISI

1. **Grama S.**, Hurduc N., Făgădar-Cosma E., Armeanu I., Vasile M., Tarabukina E., Făgădar-Cosma Gh., Novel porphyrin-based polysiloxane micromaterial, Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures 5 (4) 959-973 (2010) (F. I.=1,75).
2. Moleavin I., **Grama S.**, Cârlescu I., Hurduc N., Photosensitive micelles based on functionalized polysiloxanes containing azobenzene moieties, Polym. Bull. 65 (1) 69-81 (2010) (F.I.= 1,014).
3. **Grama S.**, C. Ibănescu, L. Rocha, N. Hurduc, Photosensitive micelles for biological application containing azobenzenic groups, eXPRESS Polymer Letters - în curs de publicare (2011).
4. **Grama S.**, Isare B., N. Hurduc, L. Bouteiller, Photosensitive ureas with self-assembly capacity, Macromolecular Chemistry and Physics - în curs de publicare (2011).

Articole publicate în reviste naționale și internaționale recunoscute CNCISIS

1. Resmeriță A.M., Epure L.E., **Grama S.**, Ibănescu C., Hurduc N., Photochromic behavior of nano-structurable azo-polysiloxanes, with potential application in biology, Open Chemical and Biomedical Methods Journal 2 91-98 (2009).

2. **Grama S.**, Lisa G., Hurduc N., Photo-sensitive azo polysiloxanic micelles, Bulletin of the Polytechnic Institute of Iași, Section Chemistry and Chemical Engineering Tome 57 (2) 153-162 (**2011**).
3. Moleavin I., Epure L.E., **Grama S.**, Raicu (Luca) A., Hurduc N., Micele foto-sensibile pe bază de azo-polisiloxani, Zilele Facultății de Inginerie Chimică și Protecția Mediului, Ediția a V-a 19-21 noiembrie (**2008**) Iași, România, vol. Materiale și Procese Inovative 122-126.

Participări la manifestări științifice, conferințe naționale și internaționale

1. Moleavin I., Epure L.E., **Grama S.**, Raicu (Luca) A., Hurduc N., Micele foto-sensibile pe bază de azo-polisiloxani, Zilele Facultății de Inginerie Chimică și Protecția Mediului, 19-21 Noiembrie **2008**, Iași, România.
2. Moleavin I., Epure E.L., **Grama S.**, Raicu (Luca) A., Hodorog (Rusu) A., Resmeriță A.M., Nor I., Hurduc V., Hurduc N., Azo polysiloxanes for complex photo-sensible supramolecular systems, Seminar Româno –Francez, 18-19 Februarie **2009**, Toulouse, Franța.
3. **Grama S.**, Epure E.L., Moleavin I., Hurduc N., Molecular modeling studies of some photosensitive complex azo-systems, Conferința Internațională BRAMAT 2009, „International Conference on Materials Science and Engineering”, 26-28 Februarie **2009**, Brașov, România.
4. **Grama S.**, Resmeriță A.M., Raicu (Luca) A., Cârlescu I., Hurduc N., Association phenomena and photo-cromical study of azopolisiloxanes modified with donor-acceptor groups, Conferința Internațională BRAMAT 2009, „International Conference on Materials Science and Engineering”, 26-28 Februarie **2009**, Brașov, România.

5. Moleavin I., Resmeriță A.M., Epure E.L., **Grama S.**, Raicu (Luca) A., Doroftei F., Scutaru D., Hurduc N., Azo-polysiloxanes for complex light-sensitive supramolecular systems, Al II-lea Simpozion Cristofor I. Simionescu: Frontiers in Macromolecular and Supramolecular Science, Institutul de Chime Macromoleculară Petru Poni 2-3 Iunie **2009**, Iași, România.
6. **Grama S.**, Moleavin I., Hurduc N., Photo-sensitive complex systems with potential application in cosmetics. Al 9-lea simpozion internațional de produse cosmetice și aromatizante „Cosmetologia-Domeniu Multidisciplinar”, 2-5 Iunie **2009**, Iași, România.
7. Epure E.L., Moleavin I., Resmeriță A.M., **Grama S.**, Raicu (Luca) A., Hodorog (Rusu) A., Nor I., Hurduc N., Light-stimuli polymeric systems with potential applications in biology, Conferința internațională NanoRomânia, 2-5 Iunie **2009**, Iași, România.
8. **Grama S.**, Hurduc N., Proprietăți foto-crome ale unor complecși pe bază de azo-polisiloxani, Zilele Academice Iașene, Academia Română din Iași, 8-10 Octombrie **2009**, Iași, România.
9. **Grama S.**, Hurduc N., Azo-polisiloxani fotosensibili cu capacitate de auto-asamblare, Zilele Facultății de Inginerie Chimică și Protecția Mediului, Ediția a VI-a „Noi Frontiere în Chimie și Inginerie Chimică”, 18-20 Noiembrie **2009**, Iași, România.
10. Raicu (Luca) A., Epure L.E., **Grama S.**, Nor I., Hurduc N., Azo-polimeri cu aplicații în biologie., 7-9 Mai 2010, EuroInvent **2010** Iași, România.
11. Hodorog (Rusu) A.D., **Grama S.**, Lisa G., Ibănescu C., Hurduc N., Photo and thermo-sensitive micelles, Zilele Facultății de Inginerie Chimică și Protecția Mediului, Ediția a-VII-a, 90 de ani de la nașterea Academicianului Cristofor Simionescu 17-19 Noiembrie **2010**, Iași, Romania.

12. **Grama S.**, Hurduc N., Auto-asamblarea azo-polisiloxanilor amfifili în structuri micelare Sesiunea Științifică Studențească, din cadrul Facultății de Inginerie Chimică și Protecția Mediului, Mai, **2011**, Iași, România.
13. **Grama S.**, Prisăcaru A. I., Hurduc N. Aggregation/disaggregation capacity of amphiphilic azo-polymers under light stimuli, Al X-lea Simpozion Internațional din România de Produse Cosmetice și Aromatizante, Cosmetologia–progrese și perspective 31 Mai–3 Iunie **2011**, Iași, România.

Premii

- **Medalia de Bronz:** Raicu (Luca) A., Epure E.L., **Grama S.**, Nor I., Hurduc N., Azo-polimeri cu aplicații în biologie, Expoziția Internațională a Creativității și Inovării, Euro Invent 2010, 7-9 Mai **2010**, Iași, România.

Proiecte de cercetare

- Azo-polimeri foto-sensibili pentru aplicații biologice (**BIOAZO**), Capacități modulul III C1-01/2010, membru în echipă (**2010-2011**)

Stagii de cercetare

- Stagiu de cercetare în cadrul Laboratorului de Chimia Polimerilor (UMR 7610) din cadrul Universității Pierre et Marie Curie, UPMC, Paris 6, Franța, (1 Aprilie - 30 Iunie **2010**)

Bibliografie selectivă

- ¹ Murphy E.B., Wudl F., The world of smart healable materials, *Progress in Polymer Science* 35 1-2 223–251 2010
- ² Fan K., Huang W.M., Wang C.C., Ding Z., Zhao Y., Purnawali H., Liew K.C., Zheng L.X., Water-responsive shape memory hybrid: Design concept and demonstration, *Express Polymer Letters* 5 5 409–416 2011
- ³ Chaterji S., Kwon I.K., Park K., Smart polymeric gels: Redefining the limits of biomedical devices, *Progress in Polymer Science* 32 8-9 1083-1122 2007
- ⁴ Zhao Y., Ikeda T., *Smart Light Responsive Materials*, John Wiley & Sons, Inc. 2009
- ⁵ Hsu L., Weder C., Rowan S.J., Stimuli-responsive, mechanically-adaptive polymer nanocomposites, *Journal of Materials Chemistry* 21 9 2812-2822 2011
- ⁶ Liu F., Urban M.W., Recent advances and challenges in designing stimuli-responsive polymers, *Progress in Polymer Science* 35 1-2 3–23 2010
- ⁷ Aoshima S., Kanaoka S., Synthesis of stimuli-responsive polymers by living polymerization: Poly(N-isopropylacrylamide) and poly(vinyl ether)s, *Advances in Polymer Science* 210 1 169-208 2008
- ⁸ Liu X., Jiang M., Optical switching of self-assembly: micellization and micelle-hollow sphere transition of hydrogen-bonded polymers, *Angew. Chem. Int. Ed.* 45 23 3846–3850 2006
- ⁹ Wang D., Liu J., Ye G., Wang X., Amphiphilic block copolymers bearing strong push-pull azo chromophores: Synthesis, micelle formation and photoinduced shape deformation, *Polymer* 50 2 418–427 2009
- ¹⁰ Ioana Moleavin, Constanta Ibanescu, Anca Hodorog-Rusu, Ecaterina Peptu, Florica Doroftei, Nicolae Hurdac, Amphiphilic azopolymers capable to generate photo-sensitive micelles, *Cent. Eur. J. Chem.* 9 6 1117-1125 2011
- ¹¹ Tong X., Wang G., Soldera A., Zhao Y., How can azobenzene block copolymer vesicles be dissociated and reformed by light?, *J. Phys. Chem. B* 10 20281-20287 2005
- ¹² Su W., Luo Y., Yan Q., Wu S., Han K., Zhang Q., Gu Y., Li Y., Photoinduced fusion of micro-vesicles self-assembled from azobenzene-containing amphiphilic diblock copolymers, *Macromol. Rapid Commun.* 28 1251–1256 2007
- ¹³ Joshua S. Katz, Jason A. Burdick, Light-Responsive Biomaterials: Development and Applications, *Macromol. Biosci.* 10 4 339–348 2010
- ¹⁴ Mabrouk E., Cuvelier D., Brochard-Wyart F., Nassooy P., Li M.H., Bursting of sensitive polymersomes induced by curling, *PNAS* 106 18 7294–7298 2009
- ¹⁵ Grama S., Hurdac N., Făgădar-Cosma E., Vasile M., Tarabukina E., Fagadar-Cosma G., Novel porphyrin-based polysiloxane micromaterial, *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures* 5 4 959-973 2010

-
- ¹⁶ Grama S., Lisa G., Hurduc N., Photo-sensitive azo polysiloxanic micelles, Bulletin of the Polytechnic Institute of Iasi, Section Chemistry and Chemical Engineering Tome 57 (2) 153-162 2011
- ¹⁷ Grama S., Epure E.L., Moleavin I., Hurduc N., Molecular modeling studies of some photosensitive complex azo-systems, Conferința Internațională BRAMAT 2009, International Conference on Materials Science and Engineering 26-28 februarie 2009 Brașov România
- ¹⁸ Grama S., Hurduc N., Azo-polisiloxani fotosensibili cu capacitate de auto-asamblare, Zilele Facultății de Inginerie Chimică și Protecția Mediului, Ediția a VI-a Noi Frontiere în Chimie și Inginerie Chimică 18-20 noiembrie 2009 Iași România
- ¹⁹ Hodorog (Rusu) A.D., Grama S., Lisa G., Ibănescu C., Hurduc N., Photo and thermo-sensitive micelles, Zilele Facultății de Inginerie Chimică și Protecția Mediului, EDIȚIA a-VII-a 90 DE ANI DE LA NAȘTEREA ACADEMICIANULUI CRISTOFOR SIMIONESCU 17-19 noiembrie 2010 Iași România
- ²⁰ Buwalda Rixt T., Molecular aggregation in water: The interplay of hydrophobic and electrostatic interactions, Ph.D. Dissertation University of Groningen 2001
- ²¹ Wang D., Liu J., Ye G., Wang X., Amphiphilic block copolymers bearing strong push-pull azo chromophores: Synthesis, micelle formation and photoinduced shape deformation, Polymer 50 2 418–427 2009
- ²² Raicu (Luca) A., Epure E.L., Grama S., Nor I., Hurduc N., Azo-polimeri cu aplicații în biologie, EuroInvent 7-9 mai 2010 Iași România
- ²³ Grama S., Prisăcaru A.I., Hurduc N. Aggregation/disaggregation capacity of amphiphilic azo-polymers under light stimuli, Al X-lea Simpozion Internațional din România de Produse Cosmetice și Aromatizante Cosmetologia–progrese și perspective 31 mai–3 iunie 2011 Iași România
- ²⁴ Grama S., Moleavin I., Hurduc N., Photo-sensitive complex systems with potential application in cosmetics, Al 9-lea Simpozion Internațional de Produse Cosmetice și Aromatizante Cosmetologia-Domeniu Multidisciplinar, 2-5 Iunie 2009 Iasi Romania
- ²⁵ Moleavin I., Grama S., Cârlescu I., Scutaru D., Hurduc N., Photosensitive micelles based on polysiloxanes containing azobenzene moieties, Polym. Bull. 65 1 69–81 2010
- ²⁶ Grama S., C. Ibănescu, L. Rocha, N. Hurduc, Photosensitive micelles for biological application containing azobenzene groups, eXPRESS Polymer Letters - în curs de publicare 2011
- ²⁷ Haag R., Supramolecular drug-delivery systems based on polymeric core-shell architectures, Angew. Chem. Int. Ed. 43 278–282 2004
- ²⁸ Gillies E.R., Fréchet J.M.J., Development of acid-sensitive copolymer micelles for drug delivery, Pure Appl. Chem., 76 7–8 1295–1307 2004

-
- ²⁹ Rychtarikova R., Kuncova G., Sabata S., Hetflejš J., Svirakova E., Optical biosensors with porphyrins immobilized into polysilsesquioxane matrices, XVth International Workshop on Bioencapsulation Vienna 6-8 Sept 2007
- ³⁰ Gomes A.T.P.C., Cunha A.C., Domingues M.D.R.M., Neves M.G.P.M.S., Tomé A.C., Silva A.M.S., Santos F.D.C., Souza M.C.B.V., Ferreira V.F., Cavaleiro J.A.S., Synthesis and characterization of new porphyrin/4-quinolone conjugates, *Tetrahedron* 67 38 23 7336-7342 2011
- ³¹ Fagadar-Cosma E., Enache C., Armeanu I., Fagadar-Cosma G., Comparative investigations of the absorption and fluorescent spectra of tetrapyrroldiporphyrine and Zn(II) tetrapyrroldiporphyrine, *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures* 2 1 175-183 2007
- ³² Fagadar-Cosma E., Mirica C.M., Balcu I., Bucovicean C., Cretu C., Armeanu I., Fagadar-Cosma G., Syntheses, Spectroscopic and AFM Characterization of Some Manganese Porphyrins and Their Hybrid Silica Nanomaterials, *Molecules* 14 1370-1388 2009
- ³³ Gupta J., Vijayan C., Maurya S.K., Goswami D., Efficient ultrafast optical limiting using single walled carbon nanotubes functionalized noncovalently with free base and metalloporphyrins *Journal of Applied Physics* 109 113101 2011
- ³⁴ Yano S., Hirohara S., Obata M., Hagiya Y., Ogura S.I., Ikeda A., Kataoka H., Tanaka, M., Joh T., Current states and future views in photodynamic therapy, *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews* 12 1 46-67 2011
- ³⁵ Wu L., McHale R., Feng G., Wang X., RAFT synthesis and self-assembly of free-base porphyrin cored star polymers, *International Journal of Polymer Science* 2011
- ³⁶ Gridnev A.A., Nikiforov G.A., Optimized synthesis of tetrakis(4-methoxyphenyl)porphyrin-Co(II), *Synthetic Communications* 39 9 1679-1689 2009
- ³⁷ Jurow M., Schuckman A.E., Batteas J.D., Drain C.M., Porphyrins as molecular electronic components of functional devices, *Coordination Chemistry Reviews* 254 2297-2310 2010
- ³⁸ Colombani O., Bouteiller L., Selective synthesis of non-symmetrical bis-ureas and their self-assembly, *New J. Chem* 28 11 1373-1382 2004
- ³⁹ Bouteiller L., Colombani O., Lortie F., Terech P., Thickness transition of a rigid supramolecular polymer, *J. Am.Chem.Soc.* 127 24 8893-8898 2005
- ⁴⁰ Grama S., Isare B., N. Hurduc, L. Bouteiller, Photosensitive ureas with self-assembly capacity, *Macromolecular Chemistry and Physics - în curs de publicare* 2011