National University of Science and Technology POLITEHNICA Bucharest
Doctoral School of Chemical Engineering and Biotechnologies

Summary of PhD THESIS

STUDIES ON ELECTROCHEMICAL AND SPECTRAL CHARACTERISTICS OF SEVERAL NITROGEN HETEROCYCLES

PhD Student:
Madalina-Marina HRUBARU

PhD Supervisor:
Prof. Emeritus Dr. Elena DIACU

Bucharest
-2025-

TABLE OF CONTENTS

ABBREVATIONS LIST…….3

ACKNOWLEDGMENTS ……..…4

CHAPTER 1. PRESENTATION OF THE DOCTORAL TOPIC, METHODS AND CONCEPTS USED…….6
1.1. INVESTIGATED ORGANIC LIGANDS ……7
1.2. METHODS USED TO IDENTIFY AND CHARACTERIZE THE COMPOUNDS INVESTIGATED IN THE THESIS…….. ……*10*
1.2.1. **Synthesis of the tetrahydroacridines studied in this thesis……..10**
1.2.2. **Spectral methods for characterization of the investigated compounds….11**
1.2.2.1. Nuclear magnetic resonance investigations (MRI).....11
1.2.2.2. Infrared spectrometry investigations (IR).....12
1.2.2.3. Mass spectrometry investigations (MS) 12
1.2.2.4. Investigations by thermogravimetric methods 13
1.2.2.5. Conductivity studies ……13
1.2.3. **Electrochemical studies for tetrahydroacridine and salen compounds** *....14*
1.2.3.1. Cyclic voltammetry (CV) investigatigations……15
1.2.3.2. Differential pulse voltammetry (DPV) investigations 16
1.2.3.3. Rotating disk electrode voltammetry investigations (RDE)……..18
1.2.4. **Optical methods for investigation of tetrahydroacridine derivatives…..19**
1.2.4.1 Characterization of organic ligands properties by UV-Vis spectrometry.20
1.3. DFT CALCULATION METHODS FOR INVESTIGATION OF TETRAHYDROACRIDINE……22
1.3.1. Principles and algorithms in Fourier transform calculations (DFT) …*22*
1.3.2. Examples of properties calculated using DFT.....……*22*
1.4. PREPARATION OF CHEMICALLY MODIFIED ELECTRODES (CMEs) BASED ON Ni(II)-Salophen *23*
1.4.1. Preparation of Ni(II)-salophen-based CMEs by CV scanning (CVS).. *23*
1.4.2. Preparation of Ni(II)-Salophen-based CMEs by controlled potential electrolysis (CPE) ……24
1.5. CHARACTERIZATION OF CMEs BASED ON Ni(II)-SALOPHEN ……26
1.5.1. Characterization of Ni(II)-Salophen -based CMEs by redox probe….*27*
1.6. ELECTROCHEMICAL INVESTIGATION ON 1,2,3,4-TETRAHYDROACRIDINE-9-CARBOXAMIDE IN DIFFERENT ORGANIC SOLVENTS
1.7 . ELECTROCHEMICAL AND OPTICAL INVESTIGATION AND DFT CALCULATION ON TWO TETRAHYDROACRIDINES…….27

CHAPTER 2. ARTICLES IN EXTENSO PUBLISHED AS SCIENTIFIC RESULTS OF DOCTORAL THESIS *28*

2.1. ELECTROCHEMICAL INVESTIGATIONS FOR 1,2,3,4-TETRAHYDROACRIDIN-9-CARBOXAMIDE IN DIFFERENT ORGANIC SOLVENTS *U.P.B. Sci. Bull., Series B*, Vol. 86, Iss. 1, 2024. ISSN 1454-2331…….....…….29

2.2. ELECTROCHEMICAL AND OPTICAL INVESTIGATIONS AND DFT CALCULATIONS FOR TWO TETRAHYDROACRIDINES *U.P.B. Sci. Bull., Series B*, Vol. 86, Iss. 2, 2024……45

2.3 EXPERIMENTS AND CALCULATIONS FOR NEW N,N-BIS-TETRAHYDRO TETRAHYDROACRIDINES *Molecules* **2024**, *29*(17), 4082; https://doi.org/10.3390/molecules29174082.....61

2.4. Ni(II)-Salophen—COMPREHENSIVE ANALYSIS ON ELECTROCHEMICAL AND SPECTRAL CHARACTERIZATION AND BIOLOGICAL STUDIES, Molecules, 2023, 28 (14), 5464, https://doi.org/10.3390/molecules28145464.....83

CHAPTER 3. GENERAL CONCLUSIONS 106

CHAPTER 4. PERSONAL CONTRIBUTIONS 109

CHAPTER 5. DISSEMINATION OF RESULTS.....114
5.1. PUBLISHED ARTICLES 114
5.2. PARTICIPATION IN INTERNATIONAL CONFERENCES 114
REFERENCES ……116

ABBREVATIONS LIST

Abbreviation	Significance
MM1	1,2,3,4-tetrahydroacridine-9-carboxamide
MM4	1,2,3,4-tetrahydroacridine-9-carboxylic acid
MM11 (4a)	7,7′-(ethane-1,2-diyl)bis(2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]quinoline-9-carboxylic acid)
MM12 (4b)	7,7′-(ethane-1,2-diyl)bis(1,2,3,4-tetrahydroacridine-9-carboxylic acid)
H2**L**	salophen ligand
Ni(II)**L**	Ni(II)-salophen
CME	Chemically modified electrode
GC	Vitreous carbon electrode
WE	Working electrode
RE	Reference electrode
CH_3CN, ACN	Acetonitrile
DMF	Dimethylformamide
TBAP	Tetrabutylammonium perchlorate
CV	Cyclic voltammetry
DPV	Differential pulse voltammetry
RDE	Voltammetry with rotating disc electrode
UV-Vis	Ultraviolet and visible spectral range
DFT	Density functional theory

MULȚUMIRI

La finalul activității mele științifice privind studiile doctorale, mă simt onorat să exprim recunoștința și mulțumirile mele tuturor celor care, prin încurajări, sugestii și îndrumări științifice, au contribuit la realizarea acestui demers științific, m-au sprijinit și m-au ajutat să-l finalizez.

În mod special, îmi exprim sincera considerație și gândurile de recunoștință față de Prof. Dr. Elena DIACU, coordonatorul științific al acestei lucrări, pentru profesionalismul, rigoarea, sprijinul și încrederea cu care m-a îndrumat pe tot parcursul programului doctoral și în elaborarea tezei.

Doresc să mulțumesc membrilor evaluatori ai tezei mele, Prof. Dr. Ing. Alina Catrinel ION, Facultatea de Inginerie Chimică și Biotehnologii, Universitatea Națională de Știință și Tehnologie „Politehnica" București, Prof. Emerit Dr. Ing. Eleonora Mihaela UNGUREANU, Dna. Prof. Dr. Lucia MUTIHAC, Facultatea de Chimie, Universitatea din București, CPI Dr. Ing. Constantin Drăghici, Institutul de Chimie Organică și Supramoleculară „C.D. Nenițescu" al Academiei Române pentru amabilitatea de a accepta să participe ca evaluatori ai tezei mele de doctorat.

De asemenea, doresc să mulțumesc membrilor comisiei de îndrumare, și anume Prof. Emerit Dr. Ing. Eleonora Mihaela UNGUREANU, Prof. Emerit Dr. Ing. Olga IULIAN, Prof. Dr. Lucia Mutihac, pentru sprijinul și sugestiile oferite pe parcursul studiilor doctorale.

Recunoștința mea se îndreaptă către colegii mei de la Institutul de Chimie Organică și Supramoleculară „C.D. Nenițescu" al Academiei Române, către colegii mei și în special către Dr. Ing. Magdalena-Rodica BUJDUVEANU de la Laboratorul de Procese Electrochimice în Solvenți Organici, Departamentul de Chimie Anorganică, Chimie Fizică și Electrochimie, Facultatea de Inginerie Chimică și Biotehnologii, pentru sprijinul profesional și prietenia acordată, precum și Dr. Ing. CS I Amalia Ștefaniu, Institutul Național pentru Cercetare și Dezvoltare Chimică Farmaceutică pentru colaborarea științifică fructuoasă.

În acest moment special din viața și cariera mea, doresc să mulțumesc familiei mele pentru sprijinul moral necondiționat pe care mi l-au oferit în toți acești ani, precum și mamei mele pentru răbdarea, înțelegerea și sfaturile sale.

Tuturor celor care m-au susținut, le transmit cele mai bune gânduri și recunoștința mea.

Madalina-Marina HRUBARU

CAPITOLUL 1. PREZENTAREA TEMEI DE DOCTORAT, A METODELOR ȘI CONCEPTELOR UTILIZATE

1.1. COMPUȘI ORGANICI INVESTIGAȚI

The study conducted within the framework of this doctoral thesis refers to two nitrogen-containing heterocycles, namely tetrahydroacridines and salen derivatives.

Acridines and their homologous derivatives form an important class of nitrogen-containing heterocycles that are widely distributed in nature, being found in both plants and marine organisms.They have been intensively studied with regard to their synthesis [1-3], their physicochemical properties [4-7] and their structural requirements [8]. On the other hand, they have also been the subject of considerable investigation regarding their possible applications [9-13]. After their discovery, acridines were initially used as pigments and dyes [14]. Subsequently, they have been extensively investigated as potential pharmaceutical agents for the treatment of a wide range of diseases, including cancer [15], Alzheimer's disease [16-18], bacterial infections [19] and protozoa [20]. Their mode of action is mainly attributed to intercalation into DNA and RNA chains by forming hydrogen bonds and stacking them between base pairs, resulting in DNA crosslinks and strand breaks [20]. These bonds have subsequent effects on biological processes related to DNA and its associated enzymes [21,22]. Tetrahydroacridines, the reduced homologues of acridines, have received increased attention due to their ability to inhibit topoisomerase enzymes and block DNA transcription [23–27]. They have been widely explored for the treatment of Alzheimer's disease [28–38], human cancer [39–41] and tuberculosis [42], as shown in Figure 1. In addition, new natural and synthetic acridine derivatives have been tested for antimalarial and antileishmanial [43–47], antifungal [48,49], antiparasitic [50], anti-inflammatory [51–60] Fand analgesic [61–63] activities, with some derivatives being approved for chemotherapy [64]. In addition, through sustained efforts, acridine derivatives with increased therapeutic potency and selectivity, such as fluorescent materials [65–67], have been developed. The presence of an aromatic ring, a π system, and a nitrogen atom with a lone pair of electrons in the chemical structure of acridines and tetrahydroacridines makes them suitable as corrosion inhibitors [68] and metal chemosensors [69–71].

Acridines, like other π-conjugated organic molecules, have also been used in several other cutting-edge fields due to their strong electron-donating ability [72] and remarkable optoelectronic properties [73–77]. These include organic electronics [78,79] as well as the field of organic light-emitting diodes [80–83]. In addition, their partially hydrogenated analogs, tetrahydroacridines are a class of organic compounds best known for their large medical potential. They are widely explored in the treatment of different diseases such as Alzheimer's disease (AD) [84], tuberculosis [85], and human cancer [86], due to their ability to inhibit topoisomerase enzymes and block DNA transcription [87, 88]. For example, 9-aminotetrahydroacridine (tacrine) was the first drug approved for the treatment of AD but was later withdrawn due to its hepatotoxicity [89]. Furthermore, the presence of an amide group (-NHCO-) and a polyalkylquinoline skeleton in the structure of tetrahydroacridines or their bioisosteres is a common scaffold found in numerous potential acetylcholinesterase inhibitors [90]. They have been known since 1882 when the first synthesis methods were developed, which involve a cyclocondensation of an o-aminocarbonyl component (isatin, ortho-aminobenzaldehyde, ortho-aminoketone) with a carbonyl component bearing a reactive methylene group [91-92].

Tetrahydroacridines are molecules containing an annelated quinoline skeleton with saturated rings. They are a subclass of acridines, which are known to be π-conjugated heteroorganic molecules. Due to their electron donation properties [93] they have found applications in cutting-edge fields such as OLED applications [94]. However, the study of their optoelectrical properties is very scarce compared to their acridine counterparts [95].ated analogues have been used as electron-donating groups for OLED applications [96,97].

Studiul realizat în cadrul acestei teze de doctorat se referă la doua clase de heterocicli conținand azot, și anume tetrahidroacridine și derivați de salen. Acridinele și derivații lor omologi formează o clasă importantă de heterocicli care conțin azot, răspândiți pe scară largă în natură, fiind găsiți atât în plante, cât și în organismele marine. Acestea au fost studiate intens în ceea ce privește sinteza lor [1-3], proprietățile lor fizico-chimice [4-7] și cerințele lor structurale [8]. Pe de altă parte, au făcut obiectul unor investigații considerabile cu privire la posibilele lor aplicații [9-13]. După descoperirea lor, acridinele au fost inițial utilizate ca pigmenți și coloranți [14]. Ulterior, au fost investigate pe larg ca potențiali agenți farmaceutici pentru tratamentul unei game largi de boli, inclusiv cancerul [15], boala Alzheimer [16-18], infecțiile bacteriene [19] și protozoarele [20]. Modul lor de acțiune este atribuit în principal intercalării în lanțurile de ADN și ARN prin formarea de legături de hidrogen și stivuirea acestora între perechile de baze, rezultând legături încrucișate ale ADN-ului și rupturi ale catenelor [20]. Aceste legături au efecte ulterioare asupra proceselor biologice legate de ADN și enzimele sale asociate [21,22]. Tetrahidroacridinele, omologii reduși ai acridinelor, au primit o atenție sporită datorită capacității lor de a inhiba enzimele topoizomeraze și de a bloca transcripția ADN-ului [23–27]. Acestea au fost explorate pe scară largă pentru tratamentul bolii Alzheimer [28–38], al cancerului uman [39–41] și al tuberculozei [42], așa cum se arată în Figura 1. În plus, au fost testați noi derivați naturali și sintetici de acridină pentru activități antimalarice și antiileishmanice [43–47], antifungice [48,49], antiparazitare [50], antiinflamatorii [51–60] și analgezice [61–63], unii derivați fiind aprobați pentru chimioterapie [64]. În plus, prin eforturi susținute, au fost dezvoltați derivați de acridină cu potență terapeutică și selectivitate crescute, cum ar fi materialele fluorescente [65–67]. Prezența unui inel aromatic, a unui sistem π și a unui atom de azot cu o pereche singulară de electroni în structura chimică a acridinelor și tetrahidroacridinelor le face potrivite ca inhibitori de coroziune [68] și chemosenzori metalici [69–71].

Acridinele, la fel ca alte molecule organice π-conjugate, au fost utilizate și în alte domenii de vârf datorită capacității lor puternice de donare de electroni [72] și proprietăților optoelectronice remarcabile [73–77]. Acestea includ electronica organică [78,79], precum și domeniul diodelor organice emițătoare de lumină [80–83]. În plus, analogii lor parțial hidrogenați, tetrahidroacridinele, sunt o clasă de compuși organici cunoscuți cel mai bine pentru potențialul lor medical mare. Acestea sunt explorate pe scară largă în tratamentul diferitelor boli, cum ar fi boala Alzheimer (BA) [84], tuberculoza [85] și cancerul uman [86], datorită capacității lor de a inhiba enzimele topoizomeraze și de a bloca transcripția ADN-ului [87, 88]. De exemplu, 9-aminotetrahidroacridina (tacrina) a fost primul medicament aprobat pentru tratamentul BA, dar a fost ulterior retrasă din cauza hepatotoxicității sale [89]. În plus, prezența unei grupări amidice (-NHCO-) și a unui schelet de polialchilchinolină în structura tetrahidroacridinelor sau a bioizosterilor acestora este o structură comună întâlnită în numeroși potențiali inhibitori ai acetilcolinesterazei [90]. Aceștia sunt cunoscuți încă din 1882, când au fost dezvoltate primele metode de sinteză, care implică o ciclocondensare a unei componente o-aminocarbonilice (isatină, orto-aminobenzaldehidă, orto-aminocetonă) cu o componentă carbonilică care poartă o grupare metilenă reactivă [91-92].

Tetrahidroacridinele sunt molecule care conțin un schelet de chinolină anelat cu inele saturate. Ele reprezintă o subclasă de acridine, despre care se știe că sunt molecule heteroorganice π-conjugate. Datorită proprietăților lor de donare de electroni [93], acestea și-au găsit aplicații în domenii de vârf, cum ar fi aplicațiile OLED [94]. Cu toate acestea,

studiul proprietăților lor optoelectrice este foarte rar în comparație cu omologii lor acridinici [95]. Analogii lor acrinici au fost utilizați ca grupuri donatoare de electroni pentru aplicații OLED [96,97].

A doua clasă de compuși studiați în această teză sunt Salofenul și complexul său Ni(II), Ni(II)-Salofen [98]. În ultimele decenii, complexele metalice de tranziție care conțin situsuri de coordonare N2O2, cum ar fi salicilidenele [99], au stârnit un interes crescut al cercetătorilor datorită multiplelor lor aplicații în domenii actuale, cum ar fi optica neliniară [100], magnetismul molecular [101], materialele funcționale și electronica organică [102], diodele emițătoare de lumină (OLED) [99,103] și proprietățile magnetice afișate [104]. Printre aceștia, liganzii de tip salen (Figura 2a) au fost studiați pentru proprietățile și aplicațiile lor în biologie [105], cataliză [106] și electrocataliză [107]. Aceștia sunt diimine preparate din aldehide diferit substituite și diverse 1,2 diamine. N,N'-Bis-(2-hidroxibenziliden)-benzen-1,2-diamina (H2L) și complexul său Ni(II) (Ni(II)L (Figura 2) au fost studiate folosind numeroase tehnici și în diverse condiții. S-au făcut conexiuni cu rezultatele anterioare [108]. Studierea relației dintre structurile chimice și caracteristicile bazelor Schiff și complexele acestora este foarte importantă pentru înțelegerea diferitelor lor forme de activitate [109]. Numeroase studii s-au concentrat asupra comportamentului electrochimic al liganzilor salen și al complexelor lor metalice, asupra relației dintre potențialul electrochimic și structură [110,111]. Comportamentul electrochimic al bazelor Schiff a fost investigat în special în solvenți aprotici dipolari, unde hidroliza grupării iminice este împiedicată [112,113]. Aceasta implică hidrogenarea legăturii >C=N, cu formarea de amine saturate sau diamine dimerice în mai multe cazuri [114]. Procesul general cu doi electroni dă naștere unei singure unde de reducere sau are loc în două etape separate cu un singur electron. în funcție de structura substratului și de capacitatea donoare de protoni a mediului [113,115]. Pe de altă parte, complexele de nichel sunt catalizatori puternici în reducerea chimică și electrochimică a halogenurilor de alchil [116–119]. S-a stabilit că factorul esențial în toate procesele catalitice este reducerea metalului de tranziție la o stare de oxidare scăzută și că eficiența catalitică depinde de capacitatea de reductibilitate a centrului metalic, precum și de reactivitatea complexului metalic redus. În special, numeroase complexe Ni(II)-salen au fost evaluate prin electropolimerizare voltametrică [120]. Mai multe dintre aceste studii s-au concentrat în esență pe activitatea de reducere electrocatalitică a complexelor cu bază Schiff într-un număr mare de reacții omogene și eterogene [121–123].

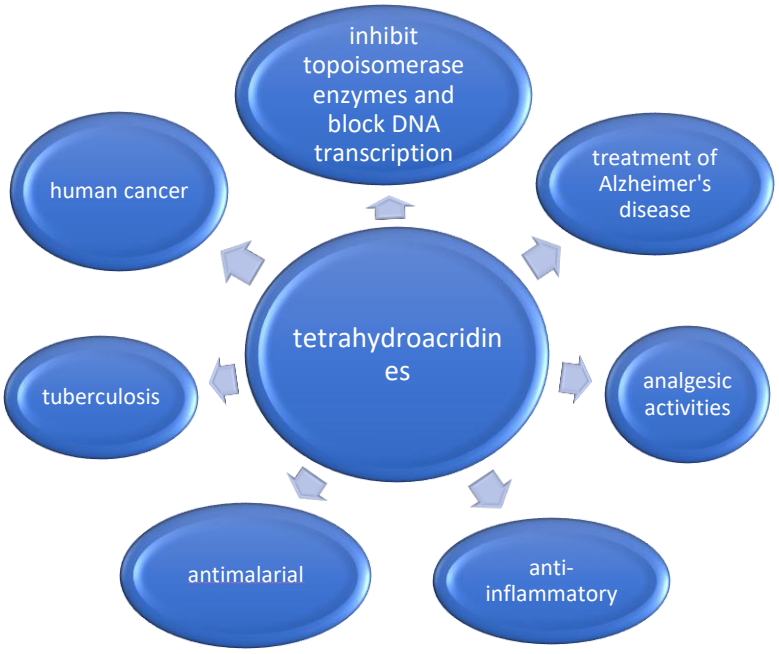


Figura 1. Tetrahidroacridine – schemă de aplicații medicale.

O caracterizare electrochimică aprofundată a L și Ni(II)L a fost efectuată pentru a studia mecanismul de electropolimerizare și caracteristicile peliculelor polimerice depuse pe suprafața electrodului, precum și comportamentul electrozilor modificați acoperiți de peliculele polimerice electroactive. Proprietățile biologice ale acestor compuși au fost, de asemenea, testate pentru activități antibacteriene și antifungice împotriva mai multor tulpini patogene obișnuite. Metoda de eliminare a radicalilor a fost utilizată pentru a pune în evidență eficiența activității lor antioxidante. De asemenea, au fost efectuate studii de conductivitate.

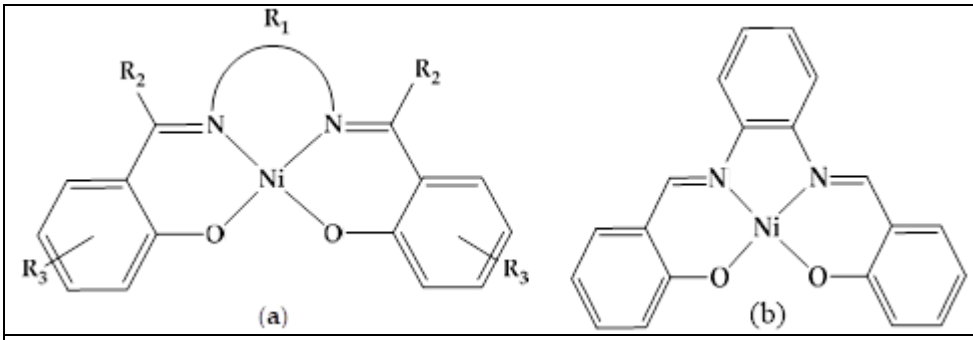


Figura 2. (a) Structura complexilor Ni(II)-salen, unde R1 reprezinta o punte saturată cu doi-patru atomi de carbon sau o grupare aromatică substituită; R2 poate fi un H sau un substituent alchil, iar R3 poate fi un halogen sau un alt substituent al ciclului aromatic; (b) Complexul Ni(II)-salofen studiat în lucrarea de față (R1 = C6H4, R2 = H și R3 = H).

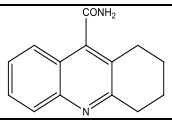
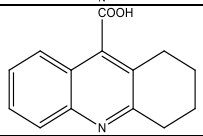
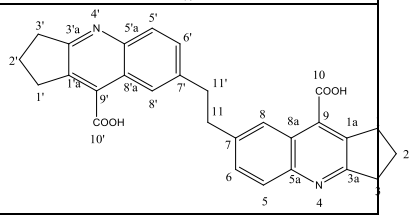
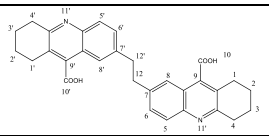
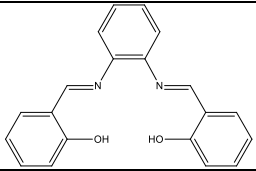
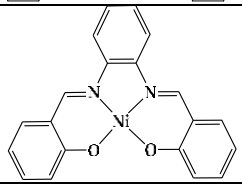
În Laboratorul de Procese Electrochimice în Solvenți Organici (PESO) al Universității Naționale de Știință și Tehnologie POLITEHNICA București, au fost inițiate cercetări privind proprietățile electrochimice ale acestor compuși [124–127], iar proprietățile au fost evaluate prin calcule mecanice cuantice [124, 125]. Această teză de doctorat a fost

elaborată în cadrul Departamentelor de Chimie Analitică și Bioinginerie și Chimie Fizică și Electrochimie ale Facultății de Inginerie Chimică și Biotehnologie a Universității Naționale de Știință și Tehnologie POLITEHNICA București. Teza se înscrie în preocupările legate de testarea unor noi compuși organici în vederea stabilirii proprietăților lor electrochimice și pentru dezvoltarea de noi senzori bazați pe electrozi modificați chimic (CME).

Teza aduce contribuții originale legate de caracterizarea electrochimică a unor derivați de tetrahidroacridină sintetizați recent la Institutul de Chimie Organică și Supramoleculară C. D. Nenițescu al Academiei Române. În teză, au fost sintetizați 2 noi derivați de tetrahidroacridină (MM11 și MM12), caracterizați prin metode spectrale, și au fost investigate proprietățile electrochimice și optice a 4 derivați de tetrahidroacridină (MM1, MM4, MM11, MM12). Calculele și proprietățile mecanice cuantice DFT au fost efectuate pentru 4 compuși (MM1, MM4, MM11, MM12), conform Tabelului 1.1.

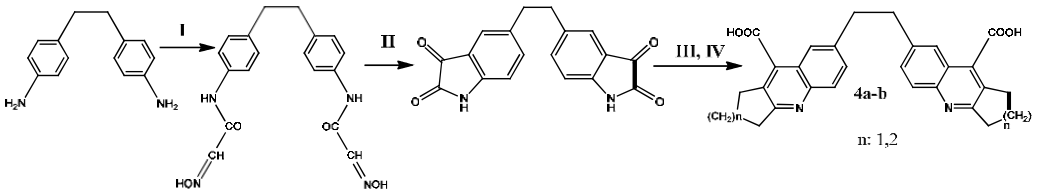
Derivații de tetrahidroacridină din Tabelul 1.1 au fost sintetizați conform literaturii de specialitate, în conformitate cu referințele citate.

Tabel 1.1. Compușii studiați în această lucrare.

No. Crt.	Cod compus organic	Denumire stiintifica (IUPAC)	Structura
1.	**MM1**	1,2,3,4-tetrahydroacridine-9-carboxamide	
2.	**MM4**	1,2,3,4-tetrahydroacridine-9-carboxylic acid	
3.	**MM11 4a**	7,7'-(ethane-1,2-diyl)bis(2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]quinoline-9-carboxylic acid) (**4a**)	
4.	**MM12 4b**	7,7'-(ethane-1,2-diyl)bis(1,2,3,4-tetrahydroacridine-9-carboxylic acid) (**4b**)	
5.	H**2L**	2,2'-((1E,1'E)-(1,2-phenylenebis(azanylylidene))bis(methanylylidene))diphenol (Salophen)	
6.	Ni(II)**L**	Ni(II) salophen	

1.2. METODE UTILIZATE PENTRU IDENTIFICAREA ȘI CARACTERIZAREA COMPUSILOR INVESTIGAȚI ÎN TEZĂ

1.2.1. Sinteza tetrahidroacridinelor studiate în această teză



Scheme 1. Synthesis of tetrahydroacridines analogous with 4,4′-(ethane-1,2-diyl)dianiline skeleton; I. CCl_3-CHO, NH_2OH, Na_2SO_4, T = 95–100 °C; II. H_2SO_4, T = 70 °C; III. KOH alcoholic solution, cyclanone (cyclohexanone or cyclopentanone for **4a** and **4b**, respectively).

Pornind de la 4,4′-(etan-1,2-diil)dianilină (1), cloral și hidroxilamină, bis-izonitrosoacetanilidă (2) a fost preparată prin reacția Sandmayer (etapa I) cu randament scăzut (30%).

În etapa a II-a a reacției, compusul (2) a fost încălzit la 87–95°C în H_2SO_4 timp de douăzeci de minute, pentru a obține bis-indolin-tetraona (3) corespunzătoare prin ciclocondensare cu randamente bune. În etapa III, bisacizii corespunzători 7,7′-(etan-1,2-diil)bis(2,3-dihidro-^{1}H-ciclopenta[b]chinolin-9-carboxilic) (4a) și 7,7′-(etan-1,2-diil)bis(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-carboxilic) (4b) au fost obținuți prin condensarea Pfitzinger a bisisatinei(3) cu ciclanone într-o soluție de KOH în etanol. Compușii finali au o solubilitate scăzută în solvenți organici și puncte de topire peste 240°C cu descompunere [128,129]. În paragrafele următoare, sunt prezentate condițiile specifice de lucru pentru compușii rezultați din fiecare etapă, randamentele etapelor și datele spectrale pentru compușii nou sintetizați.

1.2.2. Metode spectrale pentru caracterizarea compușilor investigați

Compușii tetrahidroacridici sintetizați au fost caracterizați prin: RMN, IR, MS, analize elementare.

1.2.2.1. Investigații de rezonanță magnetică nucleară (RMN)

Spectrele RMN ^{1}H și ^{13}C au fost înregistrate utilizând un spectrometru Gemini 300 BB care funcționează la 300 MHz pentru ^{1}H și 75 MHz pentru ^{13}C în DMSO-d_6, folosind TMS ca referință internă.

Spectrele RMN ^{1}H și RMN ^{13}C au fost indicative pentru formarea compusului.

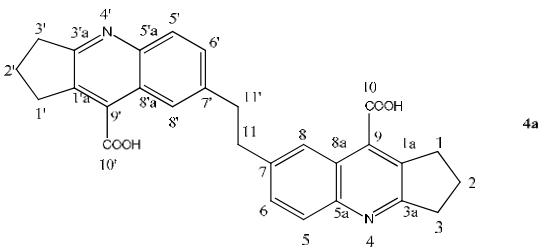


Figure 3. Molecular structure of 7,7′-(ethane-1,2-diyl)*bis*(2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]quinoline-9- carboxylic acid) (**4a**).

Rabdament: 41% (18.55 g); M.p.: over 240 °C. Anal. calcd. $C_{28}H_{24}N_2O_4$ (452.51): C 74.32, H
5.35, N 6.19. Gasit: C 75.11, H 5.48, N 6.25;
IR(solid, ATR, cm^{-1}): 3359 m, 2949 m, 2881 m,1699 vs, 1594 vs, 1510 w, 1427 w, 1224 s, 886 w, 823 m, 664 w;
^{1}H-NMR (DMSO-d6+ TFA,δ ppm, *J* Hz): 8.07(d, 2H, *J* = 8.8, H5, H5′); 7.91(dd, *J* = 8.8, *J* = 1.6, 2H, H6, H6′); 7.86(d, = 1.6, 2H, H8, H8′); 3.40(t, *J* = 7.2, 4H, H3, H3′); 3.18(t, *J* = 7.4, 4H, H1, H1′); 2.50(s, 4H, H11, H11′); 2.16(cv, *J* = 8.0, 4H, H2, H2′);
^{13}C-NMR (DMSO-d6 + TFA, δ ppm): 165.80(C10, C10′); 165.70(C9, C9′); 142.42(C3a, C3′a); 140.60(C5a, C5′a); 137.34(C7, C7′); 136.36(C1a,C1′a); 134.24(C8, C8′); 124.98(C6, C6′); 123.67(C8a, C8′a); 120. 68(C5, C5‘); 36.49(C3, C3′); 31.82(C11, C11′); 30.01(C1, C1′); 22.75(C2, C2′).
Positiv ESI-MS *m/z*: 453 $[M + H]^+$; 409 $[M + H - CO_2]^+$; 365 $[M + H - 2CO_2]^+$; 183 $[M + 2H - 2CO_2]^{2+}$. Negative ESI-MS *m/z*: 451 $[M - H]^-$; 407 $[M - H - CO_2]^-$; 363 $[M/2 - H - 2CO_2]^-$; 182 $[M/2 - 2H - 2CO_2]^-$.
UV (λ_{max}, nm): 270, 311, 325.

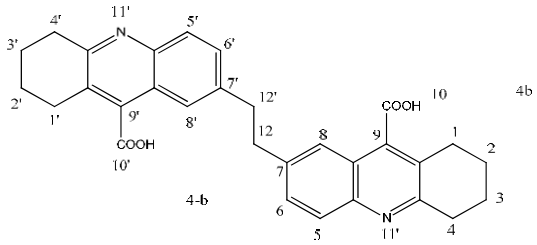


Figure 4. Structure of 7,7′-(ethane-1,2-diyl)*bis*(1,2,3,4-tetrahydroacridine-9-carboxylic acid) (**4b**).

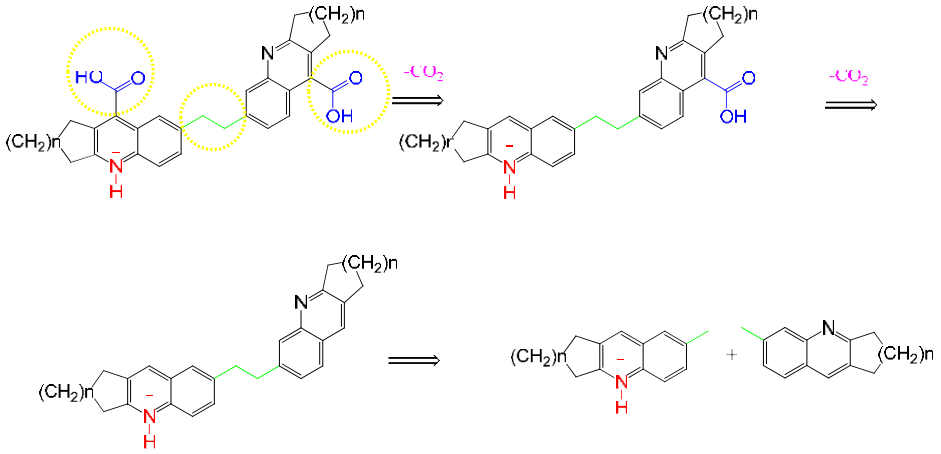
7,7′-(Ethane-1,2-diyl)*bis*(1,2,3,4-tetrahydroacridine-9-carboxylic Acid) (**4b**) According to Yield 41% (19.7 g); M.p.: over 240 °C Anal. calcd. $C_{30}H_{28}N_2O_4$ (480.56), C, 74.98; H,5.87; N, 5.83. Found: C 75.2, H 5.13, N 5.24;
IR(solid, ATR, cm^{-1}): 3485 s, 3367 s, 2941 s, 2865 s, 1590 s, 1397 s, 1369 m;
^{1}H-NMR (DMSO-d6 + TFA, δ ppm, *J* Hz): 8.14(d, 2H, *J* = 8.8, H5, H5′), 8.03(dd, 2H, *J* = 1.7, *J* = 8.8, H6, H6′), 7.57(d, 2H, *J* = 1.7, H8, H8′), 3.29(t,4H, *J* = 6.3, H4, H4′), 2.91(t, 6.2, 4H, H1, H1′), 2.50(s, 4H, H12, H12′)1.95–1.84(m, 8H, H2, H3, H2′, H3′);
^{13}C-NMR (DMSO-d6 + TFA, δ ppm): 166.47(C10, C10′), 157.72(C9, C9′), 146.55(C4a, C4′a), 142.76(C5a, C5′a), 135. 64(C1a, C1′a), 135.35(C8, C8′), 128.02(C7, C7′),124.09 (C6, C6′), 36.40(C12, C12′); 28.81(C1, C1′); 25.40(C4, C4′); 20.68(C2, C2′); 20.16(C3, C3′);
Positive ESI-MS *m/z*: 481 $[M + H]^+$; 393 $[M + H - 2CO_2]^+$; 197 $[M/2 + 2H - 2CO_2]^{2+}$;
Negative ESI-MS *m/z*: 479 $[M - H]^-$; 435 $[M - H - CO_2]^-$; 391 $[M - H - 2CO_2]^-$; 195 $[M/2 - 2H - 2CO_2]^{2-}$, UV (λ_{max}, nm): 268, 311, 326.

1.2.2.2.Investigație prin spectrometrie în infraroșu (IR)

Spectrele în infraroșu au fost înregistrate folosind un spectrometru Bruker FT-IR tensor 27 direct pe probe mici ale compușilor în intervalul 4000–400 cm^{-1}.

1.2.2.3. Investigații de spectrometrie de masă

S-a utilizat un spectrometru de masă cu triplu cuadripol Varian 310–MS LC/MS/MS, echipat cu o interfață de ionizare prin electrospray (ESI). Ca gaz de uscare s-a folosit aer la o presiune de 19 psi și o temperatură conform experimentului. Gazul de nebulizare a fost azot de 40 psi pentru ionizarea pozitivă și aer de 55 psi pentru ionizarea negativă. Tensiunea acului a fost stabilită la un potențial de 5000 V pentru ionizarea pozitivă și 4500 V pentru ionizarea negativă. Substanțele au fost solubilizate în DMSO și diluate cu MeOH. Soluția astfel obținută a fost injectată direct în interfață folosind o pompă de seringă Harvard 11PLUS, cu un debit de 0,010 mL/min. Astfel, ionul molecular protonat sau deprotonat obținut a fost selectat folosind primul cuadripol. În al doilea cuadripol, ionul molecular protonat sau deprotonat a fost fragmentat prin coliziune cu gaz inert (argon) la o presiune de 1,5 mTorr. Fragmentele au fost analizate folosind al treilea cuadripol. Înainte de aceste experimente, reglarea spectrometrului de masă a fost efectuată folosind PPG atât pentru pozitiv, cât și pentru negativ.



Scheme 2. Fragmentation pattern for ethylene bridged *bis*-acids.

1.2.2.4. Investigarea prin metode termogravimetrice

Analiza termogravimetrică a complexului Ni(II)-salofen a fost efectuată utilizând un analizor termic Perkin-Elmer Pyris 6 TGA într-un analizor termic simultan cu cuvă perforată închisă din aluminiu. Analiza termogravimetrică a complexilor a fost efectuată sub atmosferă de azot, în paralel cu analiza termogravimetrică diferențială (DTG) și calorimetria diferențială de scanare (DSC). Curbele TGA/DTG sunt prezentate în Figura 5.

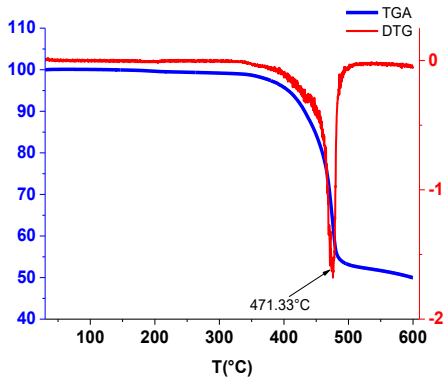


Figure 5. TGA/DTG of Ni(II)**L** (M = 374.06); M(NiO) = 74.69.

Studiul termic al complexului Ni(II)L a fost realizat conform modelului descris de El-Sawaf și colab., urmărind evaluarea procentelor de pierdere de masă în funcție de intervalele de temperatură și de natura fenomenelor (endotermă sau exotermă). Curbele TGA/DTG ale Ni(II)L arată descompunerea sa termică având loc într-o singură etapă, în timp ce cea a H_2**L** are loc în două etape [130]. Descompunerea Ni(II)**L** are loc pe un interval de temperatură și este cuplată cu un fenomen endoterm pe curba DTG la 471,33 ◦C, corespunzând unei pierderi de masă de aproximativ 42% (calculată ca 48%), asociată cu eliminarea [$2C_6H_4 + H_2 + N_2$]. Peste 500 ◦C, reziduul final poate fi atribuit lui [$C_7H_5 + CO + NiO$], cu un procent de pierdere de masă de aproximativ 50% (calculat ca 51%).

1.2.1.5. Studii de conductivitate

Măsurătorile conductometrice au fost fectuate utilizand un aparat Digital Conductivity Labtech. Valoarea conductivității molare (Λm) pentru H_2**L** și complexul metalic Ni(II)L măsurată în dimetilsulfoxid DMSO) a fost 0 în intervalul 0–45 ohm^{-1} cm2 mol^{-1} și indică faptul că complexul Ni(II)L este neelectrolitic în DMSO, contrar comportamentului său în alți solvenți [131; 132].

1.2.3 Studii electrochimice pentru compuși de tetrahidroacridină și salen

Pentru a investiga proprietățile electrochimice ale compușilor organici nou sintetizați, au fost utilizate următoarele metode: voltametrie ciclică (CV), voltametrie cu impulsuri diferențiale (DPV) și voltametrie cu disc rotativ (RDE). Pentru prepararea electrozilor modificați chimic (CME) s-au utilizat cronoamperometria și voltametria ciclică. Voltametria ciclică a fost utilizată pentru caracterizarea acestora.

Pentru efectuarea experimentelor electrochimice, s-a utilizat un potențiostat AUTOLAB 302N (Figura 6a) cuplat la o celulă electrochimică cu trei electrozi (Figura 7a) după o setare prealabilă a parametrilor experimentali, iar datele experimentale au fost achiziționate folosind o interfață software NOVA (Figura 6b). Ca electrozi de lucru (WE) s-au utilizat electrozi din carbon vitros (GC) cu diametrul de 3 mm, furnizați de Methrohm (Figurile 7b,c), și electrozi modificați chimic (CME). Electrodul de referință (RE) pentru mediul organic (Figura 7a) a fost Ag/Ag+ (10 mM AgNO3 în CH3CN + 0,1 M TBAP), iar pentru mediul apos (Figura 7b) a fost Ag/AgCl (3M KCl). Un fir de platină a fost utilizat ca

electrod auxiliar (AE). Înainte de fiecare experiment, GC a fost curățat cu pastă de diamant (0,25 μm) și apoi clătit cu acetonitril.

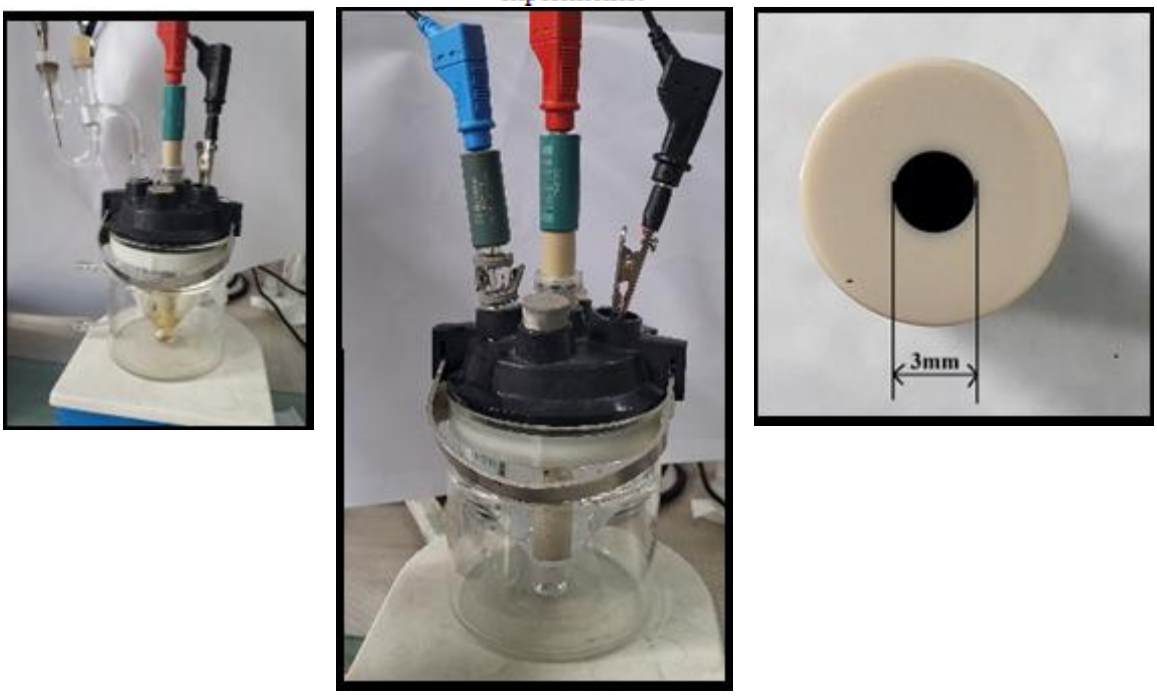
În cazul experimentelor efectuate în mediu organic, potențialele au fost raportate în raport cu potențialul redox al cuplului ferocen/fericiniu (Fc/Fc+), în timp ce cele pentru mediul apos au fost raportate în raport cu potențialul electrodului de referință Ag/AgCl (3M KCl).

Pentru a investiga proprietățile electrochimice ale compușilor organici nou sintetizate, au fost folosite următoarele metode: voltametrie ciclică (CV), voltametrie cu impulsuri diferențiale (DPV) și voltametrie cu disc rotativ (RDE). Pentru prepararea electrozilor modificați chimic (CME) s-au utilizat cronoamperometria și voltametria ciclică. Voltametria ciclică a fost utilizată pentru caracterizarea acestora.



(a) (b)

Fig. 6. AUTOLAB 302N potentiostat (a) and NOVA interface (b) used for electrochemical experiments.



(a) **(b)** **(c)**

Fig. 7. Electrochemical cells used in electrochemical experiments for organic media (a), for aqueous media (b) and detail for GC electrode used (c).

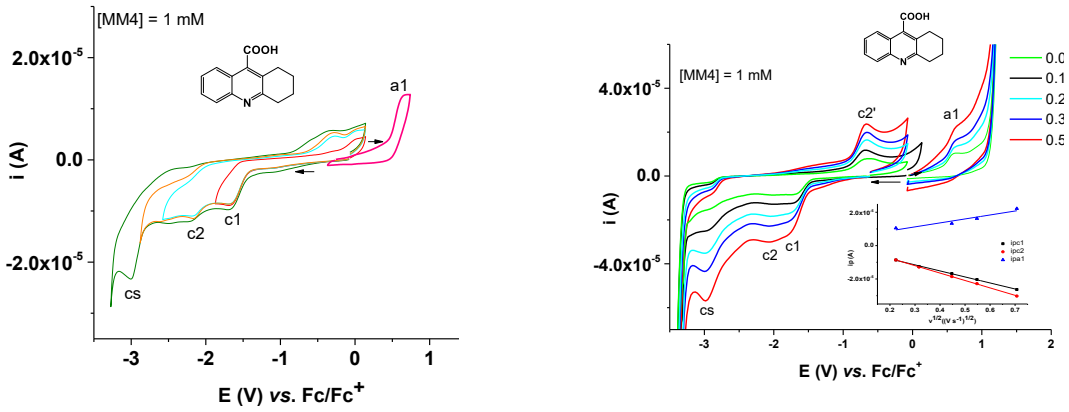
Pentru a efectua investigațiile privind studiile electrochimice ale derivaților de tetrahidroacridină, s-au preparat soluții milimolare ale compușilor investigați în electrolit

suport. În cazul studiilor efectuate în mediu organic, s-a utilizat acetonitrilul (CH3CN) ca solvent, iar percloratul de tetrabutilamoniu (TBAP) a fost utilizat ca electrolit suport.

1.2.3.1. Investigații de voltametrie ciclică (CV)

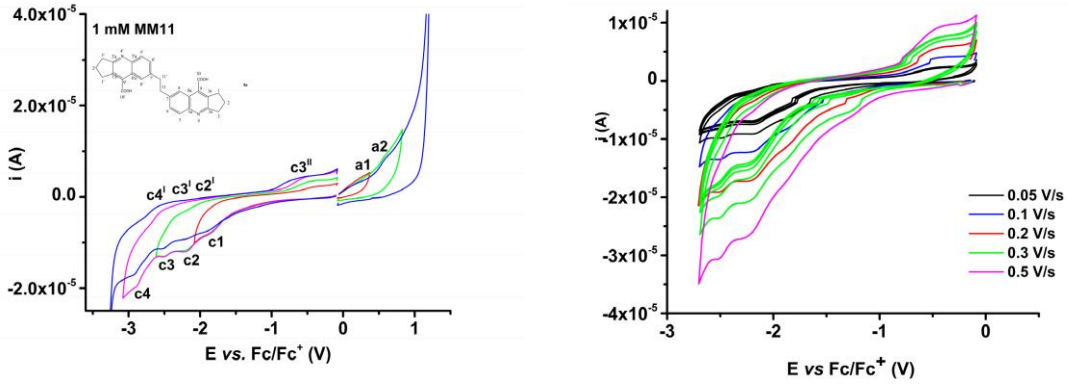
Printre cele mai utilizate metode electrochimice a fost CV, datorită performanțelor sale analitice. Folosind această metodă, putem obține informații despre mecanismul electrodului și despre reacțiile care au loc în apropierea suprafeței active a electrodului, precum și despre reactivitatea speciilor electrochimic active. Prin urmare, CV este utilizată pentru a studia și înțelege procesele electrochimice ale sistemelor limită, a monitoriza reacțiile și a caracteriza electrozii [133].

Caracterizarea tuturor compușilor prin CV a fost efectuată la diferite rate de scanare, pe diferite intervale de potențial, utilizând soluțiile lor milimolare în electrolit suport CH3CN + 0,1 M TBAP. Experimentele au fost efectuate la o temperatură de 25°C sub atmosferă de argon. Voltamogramele au fost înregistrate începând de la potențialul staționar spre potențiale mai pozitive pentru caracterizarea proceselor anodice. După curățarea electrodului, acesta a fost polarizat spre potențiale mai negative pentru caracterizarea proceselor catodice. Dacă nu se specifică altfel, s-a aplicat o rată de scanare de 0,1 V/s, arătând astfel voltamogramele pentru compușii studiați pentru diferite concentrații de compuși. Voltamogramele obținute sunt prezentate în Figurile 8a, b, c, d pentru compusul MM4, în Figurile **9a, b** pentru compusul **MM11**, în Figurile **10** pentru H2**L** și Ni(II)**L**. [124–127].



C d

Figure 8. CV (0.1 V/s) curves for: MM4 at different concentrations (a); comparison between MM1 and MM4 (b) CV curves at the same concentrations of 1 mM; MM4 (1 mM) on different potential domains (c); CV curves for MM4 (1 mM) at different scan rates (d); (d) inset: linear dependences of the peak currents for a1, c1 and c2 processes on the square root on the scan rates



(**a**) (**b**)

Figure 9. CV curves in anodic and cathodic scans on variable domains at 0.1 V/s (**a**) and at variable scan rates in 5 successive CV (0.1 V/s) cathodic scans (**b**) for **[MM11]** = 1 mM.

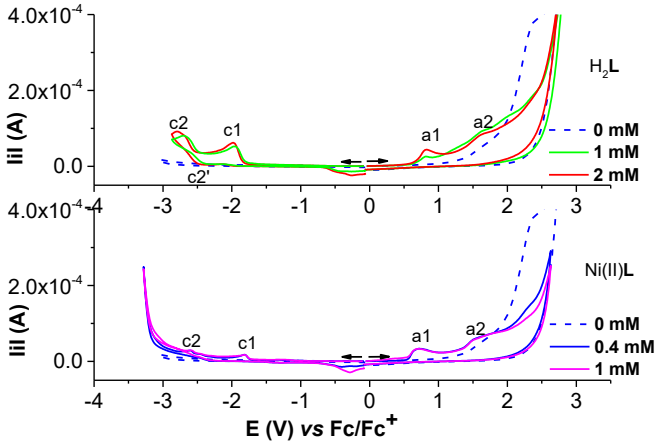
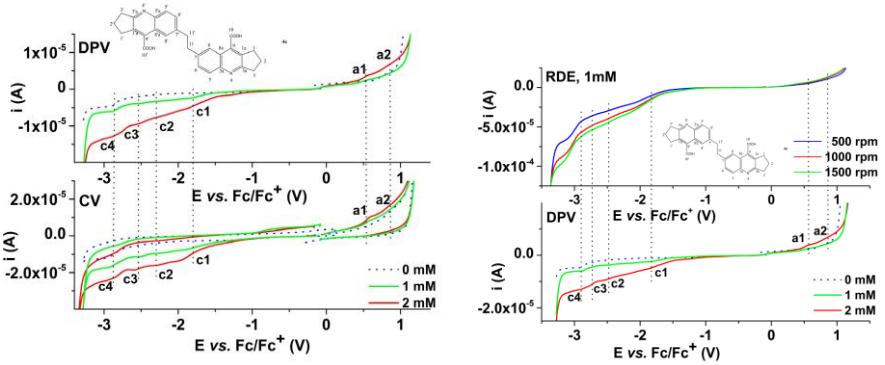


Figure. 10. CV curves (0.1 V/s) for anodic and cathodic on GC of H2L and Ni(II)L at different concentrations (mM) in TBAP (0.1 M)/ CH3CN; the cathodic currents are shown in absolute values.

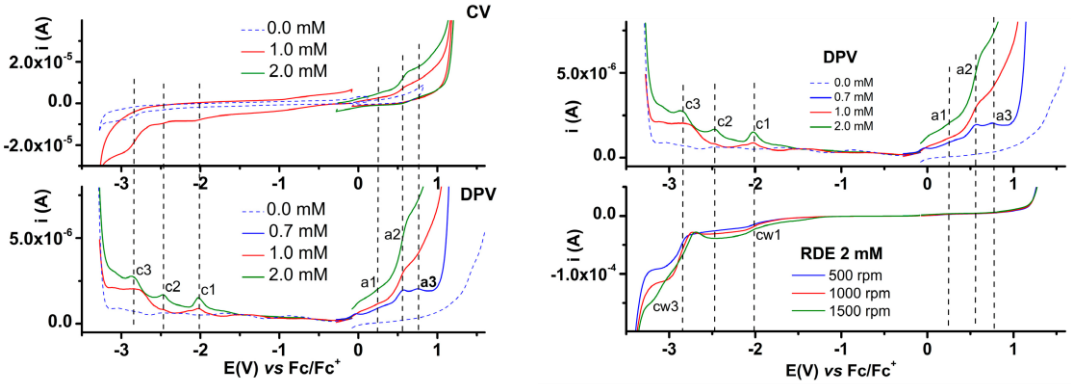
1.2.3.2. Investigații prin voltametrie diferențială cu impulsuri (DPV)

DPV este o tehnică de impulsuri electrochimice capabilă să minimizeze curenții de fond și poate fi utilizată pentru analize simultane ale mai multor analiți. Voltamograma în DPV constă dintr-o secvență de impulsuri în care un potențial de bază este menținut pentru o anumită perioadă de timp înainte de aplicarea unui impuls de potențial [134]. Investigația compușilor prin metoda DPV a fost realizată utilizand o rată de scanare de 0,01 V/s, cu o amplitudine a impulsului de 0,025 V și un pas de 0,2 s utilizate soluțiile lor milimolare în CH3CN + TBAP 0,1 M electrolit suport. Experimentele au fost efectuate la o temperatură de 25°C sub atmosferă de argon. Pentru caracterizarea proceselor anodice, s-au înregistrat voltamograme mergând mai întâi de la potențialul staționar spre potențiale mai pozitive. După curățarea electrodului, acesta a fost polarizat spre potențiale mai negative pentru caracterizarea proceselor catodice. Figurile 11a și b pentru compusul MM11, Figurile 12a și b pentru compusul MM12 și Figura 13 pentru L2H și L2Ni(II) zone voltamogramele obținute pentru compușii respective [124–127].



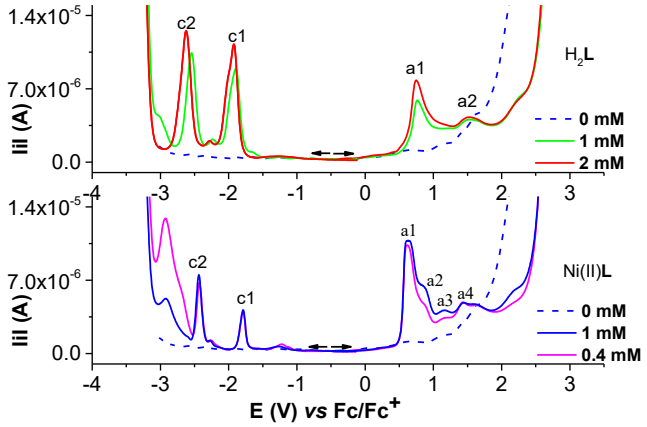
(a) (**b**)

Figure 11. Voltammograms of DPV vs. CV (0.1 V/s) (**a**) and RDE vs. DPV (**b**) curves at different concentrations of **MM11**.



(a) (**b**)

Figure 12. CV (0.1 V/s) vs. DPV (**a**) and DPV vs. RDE (**b**) curves at different concentrations of **4b** and variable electrode rotation rates



Figures. 13. Anodic and cathodic DPV curves (0.01 V/s) on GC of H2**L** and Ni(II)**L** at different concentrations (mM) in TBAP (0.1 M)/ CH_3CN; cathodic currents are indicated in absolute values.

1.2.3.3 Investigații prin voltametrie cu electrod cu disc rotativ (RDE)

The RDE technique uses a rotated electrode as working electrode in a three-electrode cell for hydrodynamic voltammetry. During experiments the disk electrode rotates and induces a flux of the studied compound to the surface of electrode. Since there is a thin layer that rotates with the disk electrode, the increasing of rotation speed of the electrode conducts to the increasing of the convection of the solution at the disk surface. The diffusion rate of the substrate will be adjusted by controlling the electrode rotation speed [135].

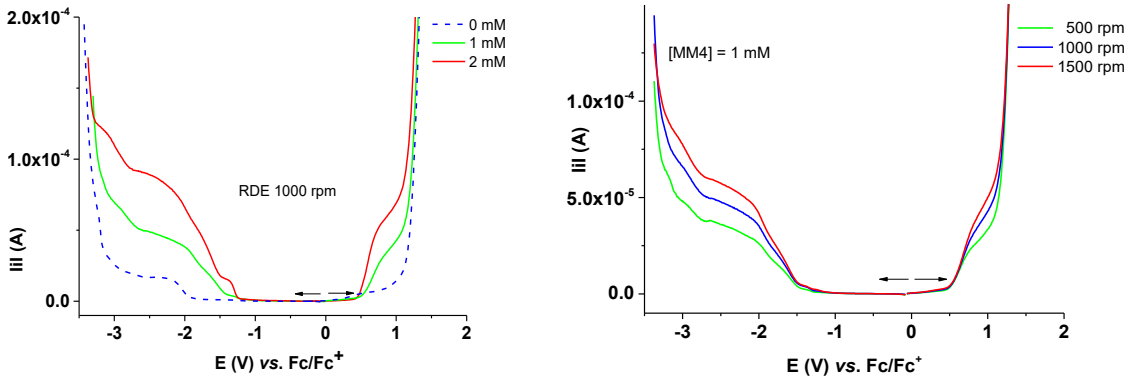
For the characterization of the compounds by RDE, the experiments were performed at a scan rate of 0.01 V/s and at several rotation speeds (500, 1000 and 1500 rpm) using millimolar solutions in CH_3CN + 0.1 M TBAP support electrolyte. The experiments were performed at 25°C temperature under argon atmosphere.

For the characterization of the anodic processes (oxidation) the voltammograms were recorded starting from the origin potential to the extremities, in the positive side. For the characterization of the cathodic processes (reduction) the electrode was polarized in more negative potentiale, the electrode being previous cleaned. In Figures 14a,b,c,d the voltammograms are obtained for **MM1** and **MM4**. The voltammograms for [H2**L**] and [Ni(II)**L**] are given in Figure 15. [124-127].

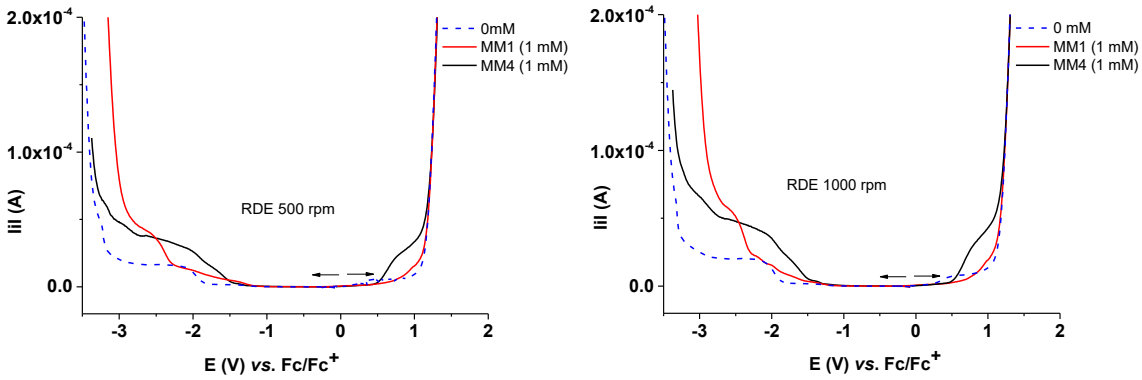
Tehnica RDE utilizează un electrod rotitor ca electrod de lucru într-o celulă cu trei electrozi pentru voltametria hidrodinamică. În timpul experimentelor, electrodul disc se rotește și induce un flux al compusului studiat la suprafața electrodului. Deoarece există un strat subțire care se rotește odată cu electrodul disc, creșterea vitezei de rotație a electrodului conduce la creșterea convecției soluției la suprafața discului. Rata de difuzie a substratului va fi ajustată prin controlul vitezei de rotație a electrodului [135].

Pentru caracterizarea compușilor prin RDE, experimentele au fost efectuate la o rată de scanare de 0,01 V/s și la diferite viteze de rotație (500, 1000 și 1500 rpm) utilizând soluții milimolare în electrolit suport CH3CN + 0,1 M TBAP. Experimentele au fost efectuate la o temperatură de 25°C sub atmosferă de argon.

Pentru caracterizarea proceselor anodice (oxidare), voltamogramele au fost înregistrate începând de la potențialul de origine până la extremități, în partea pozitivă. Pentru caracterizarea proceselor catodice (reducere) electrodul a fost polarizat la un potențial mai negativ, electrodul fiind curățat în prealabil. În Figurile **14a, b, c, d** sunt obținute voltamogramele pentru **MM1** și **MM4**. Voltamogramele pentru [H2**L**] și [Ni(II)**L**] sunt prezentate în Figura **15**. [124-127].



a b



c d

Figure 14. RDE curves for MM4 at diferent concentrations (a) and rotation rates (b), and comparison between MM1 and MM4 at two rotation rates (c, d) for the same concentration of MM4 (1 mM)

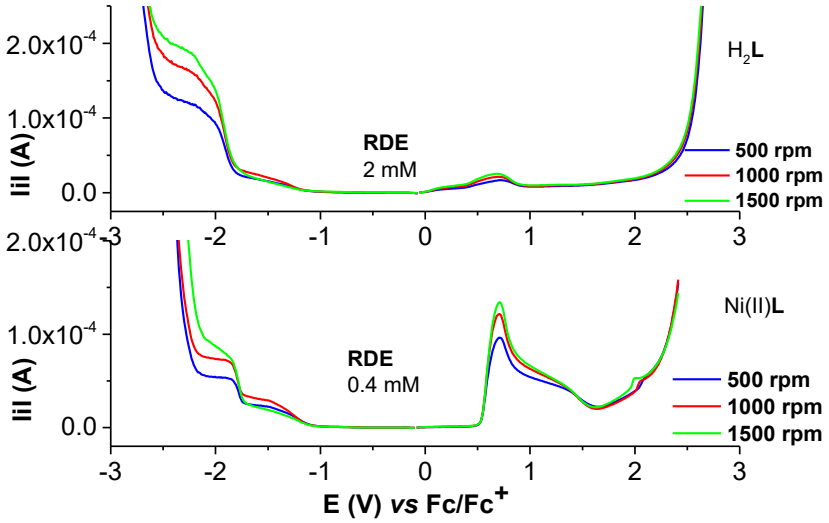


Figure **15**. RDE curves on GC at different rotation speeds (rpm) for [H_2L] = 2 mM and [Ni(II)L] = 0.4 mM in TBAP (0.1 M)/ CH_3CN; the cathodic currents are indicated in absolute values

1.2.4. Metode optice pentru investigarea derivaților de tetrahidroacridină si salen

Proprietățile optice ale liganzilor au fost studiate prin spectroscopie UV-Vis a soluțiilor micromolare ale fiecărui ligand în acetonitril. Studiile de spectrometrie UV-Vis au fost efectuate pe un spectrometru JASCO V-670 (Figura **16a**) în cuve de cuarț cu o lungime a drumului optic de 10 mm și un volum de aproximativ 3,5 mL (Figura **16b**) în acetonitril proaspăt uscat pentru [H2**L**] și [Ni(II)**L**] și în DMF pentru **MM1** și **MM4**. Parametrii experimentali au fost stabiliți, iar datele experimentale au fost achiziționate utilizând interfața Spectra Manager (Figura **16c**).



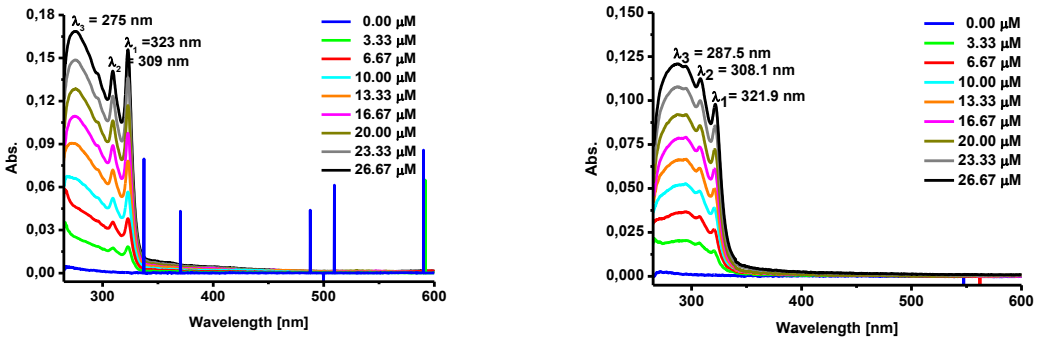
(a) (b) (c)

Figura 16 . Spectrometru cu fascicul dublu JASCO V-670 (a), cuvă de cuarț cu o cale optică de 10 mm (b) și managerul de spectre cu interfața Spectra Manager (c) pentru efectuarea experimentelor UV-Vis.

1.2.4.1 Caracterizarea proprietăților liganzilor organici prin spectrometrie UV-Vis

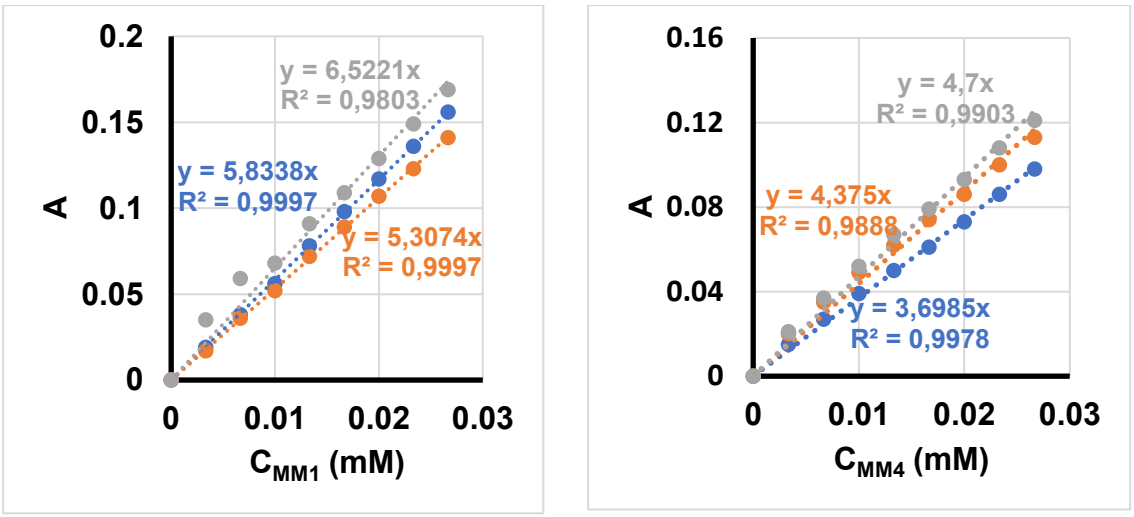
Pentru caracterizarea compușilor studiați s-a urmat următoarea procedură: în fiecare dintre cele două cuve ale spectrofotometrului s-au introdus 3 mL de solvent, respectiv CH3CN sau DMF și s-a înregistrat linia de bază în intervalul 800-200 nm de lungimi de undă. Spectrul UV-Vis la concentrație 0 de ligand a fost înregistrat în intervalul 800-200 nm, în CH3CN sau DMF în ambele cuve. Într-un vas echipat cu agitator magnetic, s-au adăugat 5 µL de soluție de ligand 2 mM în CH3CN, iar spectrul a fost înregistrat după ce soluția a fost agitată timp de 1 minut.

După adăugarea a încă 5 µL de ligand 2 mM în soluția existentă în cuvă, această soluție a fost agitată timp de încă un minut și spectrul a fost înregistrat. Procedura a fost repetată după fiecare adăugare, până la o cantitate totală de 25 µL de soluție de ligand 2 mM în rezervorul de lucru (Figura 16b). Au fost identificate punctele de absorbție și au fost obținute curbele de calibrare pentru fiecare soluție rezultată, așa cum este reprezentat în Figurile 17a,b și 18a,b. Datele spectrelor UV-Vis sunt prezentate în capitolul 2.1 pentru **MM1** și **MM4** în referința [125]; în capitolul 2.2 pentru H2**L** și respectiv Ni(II)**L** în referința [127].



a b

Figura 17. Spectre UV-Vis în DMF pentru **MM1** (a) și **MM4** (b) la diferite concentrații [125]



a b

Figura18. Dependențele de absorbanță în funcție de concentrația de **MM1** (a) și **MM4** (b) în DMF la lungimile de undă principale [125]

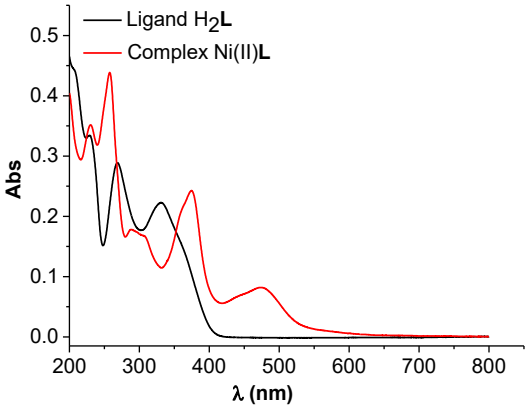
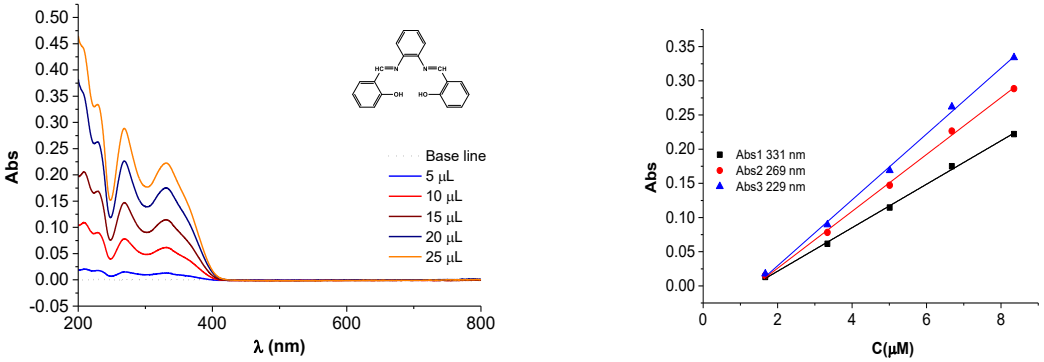
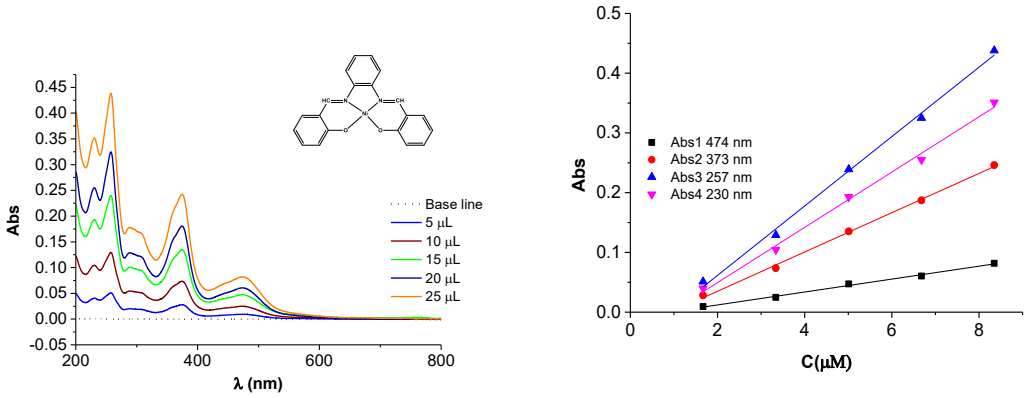


Figure 19. UV-Vis spectra of H2**L** (2 mM) and complex Ni(II)**L** (1 mM) in acetonitrile.



(**a**) (**b**)

Figure 20. (a) Spectre UV-Vis ale H2L în acetonitril pentru diferite cantități de soluție (2 mM) în acetonitril; (b) curbe de calibrare la diferite lungimi de undă [127].



(**a**) (**b**)

Figura 21 (a) Spectrele UV-Vis ale Ni(II)L în acetonitril pentru diferite cantități de soluție (1 mM) în acetonitril; (b) curbe de calibrare la diferite lungimi de undă [127].

1.3. METODE DE CALCUL DFT PENTRU INVESTIGAREA TETRAHIDROACRIDINELOR

Pentru a calcula parametrii structurali și proprietățile unei molecule, s-au aplicat metode de calcul ale teoriei funcționale a densității (DFT). Acest lucru a condus la dezvoltarea unei game largi de proceduri sau modele diferite, împărțite în două categorii: modele de chimie cuantică și modele de mecanică moleculară. Modelele de chimie cuantică sunt derivate din ecuația Schrödinger, care tratează moleculele ca colecții de nuclee și electroni, fără nicio referire la „legături chimice”[136]. Ecuațiile Schrödinger sunt rezolvate doar pentru un sistem cu un singur electron (atomul de hidrogen), iar pentru alți atomi trebuie făcute aproximări. Evident, modelele cuantice diferă prin natura acestor aproximări.

1.3.1. Principii și algoritmi în calculul DFT

Teoria funcțională a densității (DFT) este o metodă de modelare mecanică cuantică computațională aplicată pe scară largă în fizică, chimie și știința materialelor pentru a investiga structura electronică a atomilor, moleculelor și fazelor condensate. În acest studiu, proprietățile compușilor propuși au fost calculate folosind software-ul Spartan'18 (Wavefunction, Inc., Irvine, SUA). Calculele au folosit DFT și funcționala hibridă B3LYP [137] cu setul de bază de polarizare 6-31G (d, p) [138], pentru structuri optimizate la geometria de echilibru în starea fundamentală sau în medii diferite (solvenți polari sau nepolari).

Protocolul de calcul include următorii pași:

a) Construirea structurii compușilor investigați.

b) Obținerea conformerului cu energie inferioară al structurii generate mai sus prin minimizarea energiei și optimizarea geometriei, folosind câmpul de forță moleculară Merck (MMFF).

c) Configurarea algoritmului și a setului de bază pentru calculele proprietăților.

d) Efectuarea calculului proprietăților, colectarea datelor și analiza datelor.

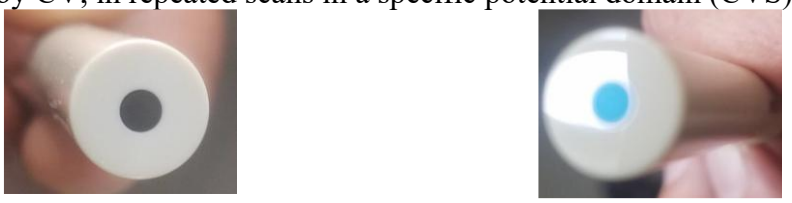
1.3.2 Exemple de proprietăți calculate folosind DFT

Predicțiile bazate pe teoria structurii electronice pentru compușii nou sintetizați au fost finalizate folosind metoda teoriei funcționale a densității (DFT). Optimizarea geometrică a structurii a fost efectuată pe baza structurilor model, rezultatele fiind utilizate

pentru optimizarea geometrică ulterioară. Orbitalii moleculari de frontieră FMO, HOMO - orbitalul molecular cel mai înalt ocupat și LUMO - orbitalul molecular cel mai scăzut neocupat au fost investigați energetic pentru a estima stabilitatea/reactivitatea compușilor studiați [92]. Apoi au fost desenate hărțile izosuprafeței tuturor FMO-urilor. Au fost calculați parametrii de reactivitate cuantică: potențialul chimic (μ), potențialul de ionizare (I), afinitatea electronică (A), electronegativitatea (χ), duritatea (η), moliciunea (σ) [126]. Valoarea decalajului energetic (Eg) a fost obținută ca diferență între nivelurile de energie HOMO și LUMO din analiza orbitalilor FMO. Rezultatele sunt prezentate în referința [126] pentru 4a și respectiv 4b. O valoare mare a lui Eg indică o stabilitate mai mare și o reactivitate mai mică, în timp ce o valoare mică a lui Eg indică o reactivitate mai mare și o stabilitate mai mică [93, 94].

1.4. PREPARATION OF CHEMICALLY MODIFIED ELECTRODES (CMEs) BASED ON Ni(II)-SALOPHEN

Chemically modified electrodes (CMEs) are conducting or semiconducting materials coated on electrode surfaces in monomolecular, multimolecular, ionic or polymeric films. These films change the interface properties [138]. The films could be colored, as in case of using Salophen ligand, where they have blue color (Figure 16). CMEs were prepared within PESO Laboratory on a glassy carbon electrode (GC) by electropolymerization of Ni(II)-Salophen ligand. The electropolymerization was achieved either by controlled potential electrolysis (CPE) or by CV, in repeated scans in a specific potential domain (CVS).



a b

Figure 22. GC electrode (3 mm in diameter) before (a) and after (b) deposition of poly Ni(II)-Salophen

1.4.1. Preparări de CME pe bază de Ni(II)-Salofen prin scanare CV (CVS)

Comportamentul electrochimic al soluțiilor milimolare ale complexului Ni(II)-**L** cu formare de peliculă în prezența a 0,1 M TBAP/CH_3CN a fost studiat prin voltametrie ciclică (CV). Toate potențialele sunt raportate la cuplul feroceniu/ferocen, utilizat ca standard intern. Cronoamperogramele corespunzătoare sunt prezentate în Figurile 10, 12, 14 și 18. Electrozii modificați obținuți prin CPE, transferați în soluția de ferocen, au curbele CV reprezentate în Figurile 11, 13, 15 și 17.

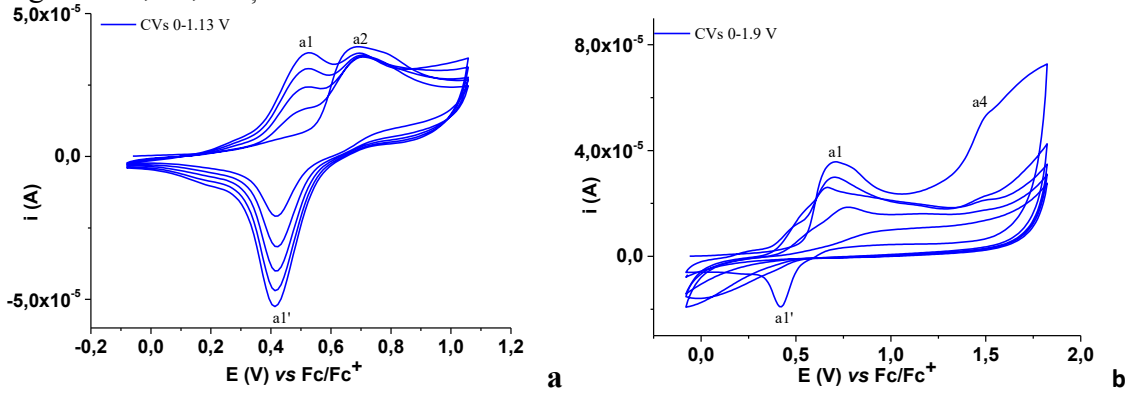


Figure 23. CV of complex Ni(II)-L (0.4 mM) in TBAP/CH_3CN at 1.13 V (a) and (1mM) in TBAP/CH_3CN at 1.9 V(b). CV ale complexului Ni(II)-**L** (0,4 mM) în TBAP/CH_3CN la 1,13 V (a) și (1 mM) în TBAP/CH_3CN la 1,9 V(b).

Curbele CV (5 cicluri) ale procesului de electropolimerizare a complexului Ni(II)-L (Figura 19) prezintă două unde redox reversibile succesive la 0,887 V și 0,633 V, care pot fi atribuite cuplului redox Ni(II)/Ni(III) [139]. Rezultatele acestui proces de electropolimerizare sunt pelicule colorate în albastru pe suprafețele electrozilor [140]. Electrozii astfel obținuți s-au dovedit a fi electroactivi în soluțiile de electrolit purtător (TBAP/CH3CN) și ferocen.

1.4.2. Preparate de CME pe bază de Ni(II)-salofen prin electroliză cu potențial controlat (CPE)

Prepararea CME-urilor prin electroliză la potențial controlat (CPE) a fost efectuată la diferite potențiale de electrodepunere pe electrodul de carbon vitros (GC) cu un diametru de 3 mm, utilizând o soluție de 2 mM din fiecare ligand în CH3CN + 0,1 M TBAP.

Pentru imobilizarea Ni(II)-salofenului pe suprafața GC prin CPE, s-au utilizat soluții milimolare ale acestuia în CH3CN + 0,1 M TBAP la diferite sarcini și potențiale, ca în figurile următoare. Electrodepunerea a fost efectuată pe un electrod de carbon vitros (GC) cu un diametru de 3 mm.

După efectuarea amperometriei de 0,9 V, complexul CPE devine un electrod eficient pentru oxidarea Ni(II)/Ni(III), conform literaturii de specialitate [141], creșterea eficienței complexului CPE de oxidare Ni(II)/Ni(III) putând fi atribuită formării unui solid de culoare albastră pe suprafața electrodului.

Amperometria (0,9 V, 0,5 mC, 1 mC și 1,5 mC) pentru un electrod de carbon relevă o creștere a activității pentru fiecare potențial (Figurile 10, 12, 14 și 18), un complex CPE arată o creștere a potențialului atribuită cuplului redox Ni(II)/Ni(III). Astfel, se observă creșteri de curent atunci când este transferat în soluția de ferocen (Figurile 11, 13, 15 și 17).

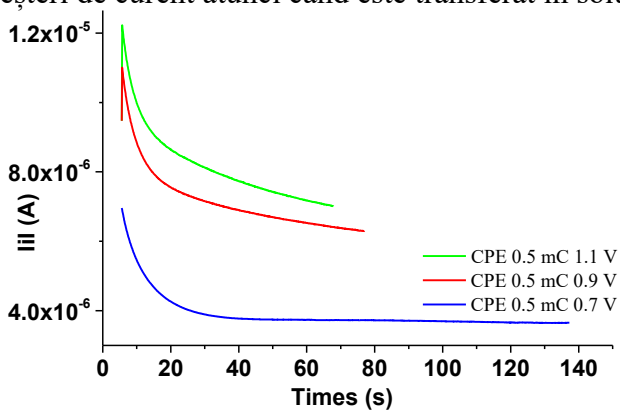


Figure 24. Cronoamperograme în timpul preparării Ni(II)-L-CME-urilor în soluție 0,4 mM de Ni(II)-L în TBAP/CH_3CN 0,1 M, prin CPE la diferite potențiale.

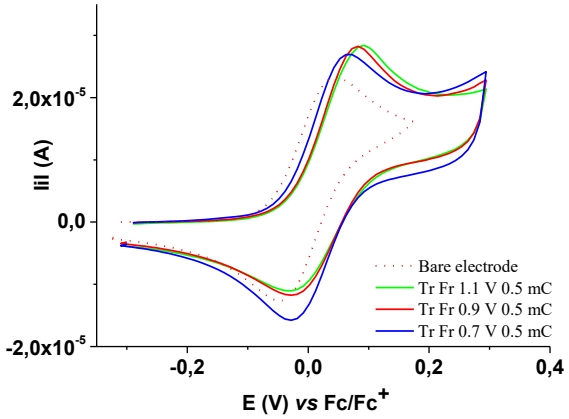


Figure 25. Curbe CV (0,1 V/s) după transferul Ni(II)-L-CME-urilor în soluție de ferocen (1 mM) în TBAP/CH_3CN 0,1 M față de electrodul gol.

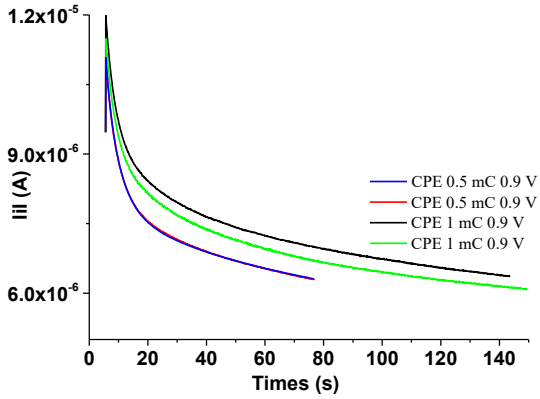


Figure 26. Cronoamperograme în timpul preparării Ni(II)-L-CME-urilor în soluție 0,4 mM de Ni(II)-L în TBAP/CH_3CN 0,1 M, prin CPE la diferite sarcini.

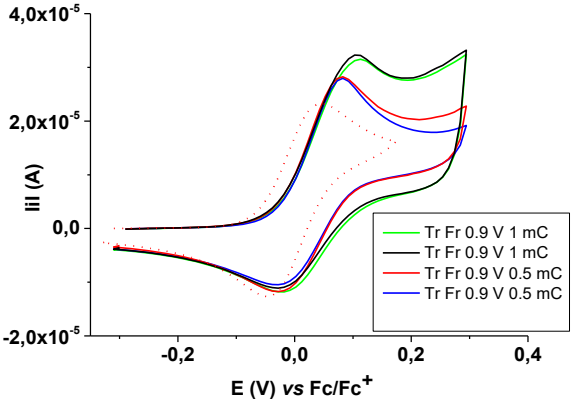


Figure 27. Curbe CV (0,1 V/s) după transferul Ni(II)-L-CME-urilor în soluție de ferocen (1 mM) în TBAP/CH_3CN 0,1 M față de electrodul gol.

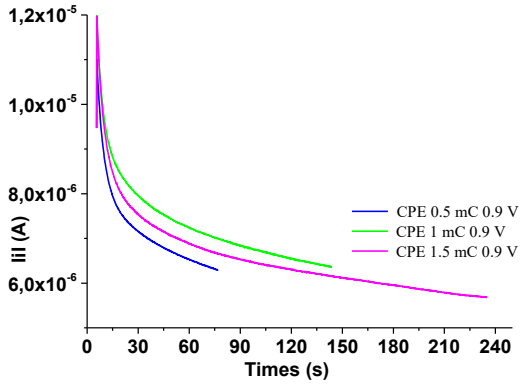


Figure 28. Cronoamperograme în timpul preparării Ni(II)-L-CME-urilor în soluție 0,4 mM de Ni(II)-L în TBAP/CH_3CN 0,1 M, prin CPE la diferite sarcini.

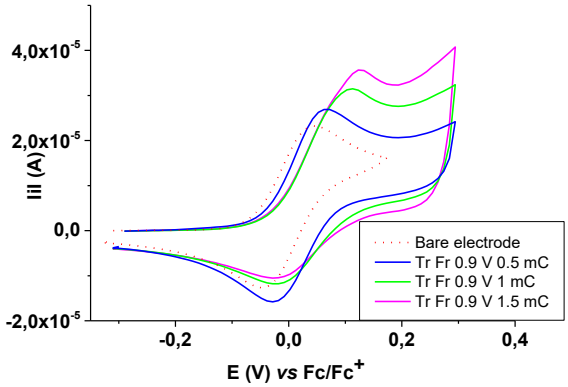


Figure 29. Curbe CV (0,1 V/s) după transferul Ni(II)-L-CME-urilor în soluție de ferocen (1 mM) în TBAP/CH_3CN 0,1 M vs. electrod gol

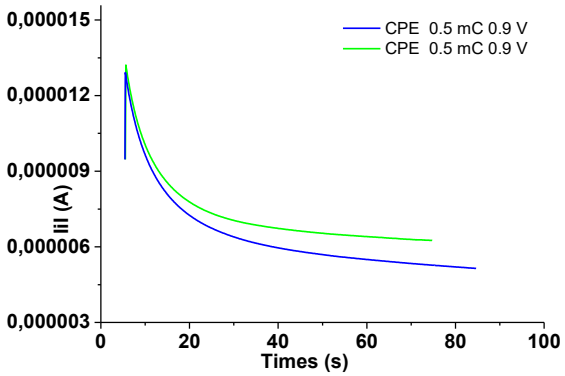


Figure 30. Cronoamperograme în timpul preparării Ni(II)-L-CME în soluție 0,4 mM de Ni(II)-L în TBAP/CH_3CN 0,1 M, prin CPE la 0,5 mC.

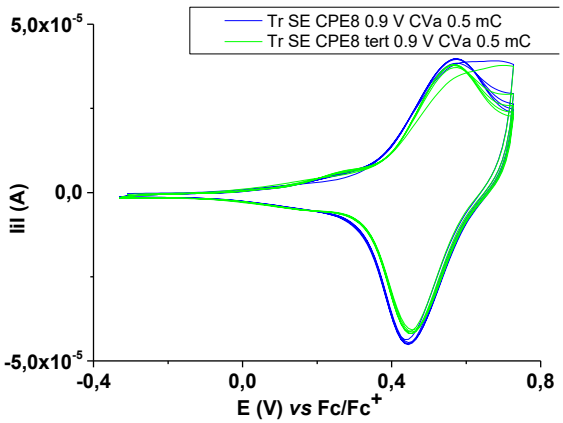


Figure 31. Curbe CV (0,1 V/s) după transferul de Ni(II)-L-CME în electrolit suport 0,1 M TBAP/CH_3CN

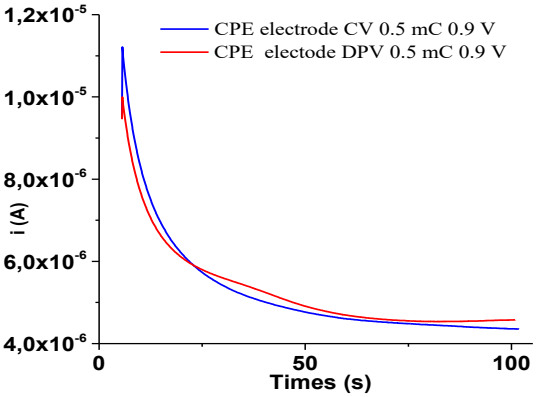


Figure 33. Cronoamperograme în timpul preparării Ni(II)-L-CME în soluție 0,11 mM de Ni(II)-L în TBAP/CH3CN 0,1 M, prin CPE la 0,5 mC

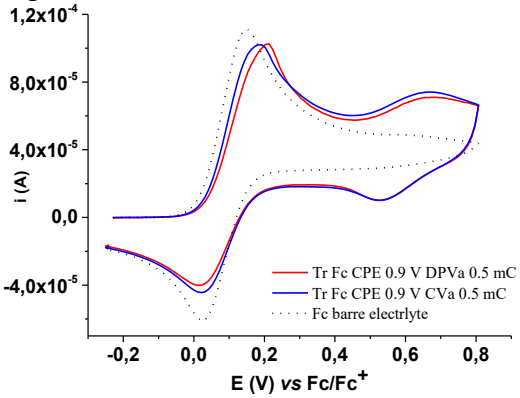


Figure 32. Curbe CV (0,1 V/s) după transferul Ni(II)-L-CME-urilor în soluție de ferocen (1 mM) în electrod neizolat TBAP/CH3CN 0,1 M

Table 8. Potențialul (E) și curentul (i) al vârfurilor în scanările anodice (a1-a4) și catodice (c1-c2) în experimentele CV pentru Ni(II)-L (0,4 mM în 0,1 M TBAP/ACN) pentru Figura 27 pentru cele 2 vârfuri obținute în transferul de Fc.

Electrode	Ea (V)	Ec (V)	Ia (A)	Ic (A)	Ef=(Ea+Ec)/2 (V)	ΔE=Ea-Ec (V)
El nue	0.151	0.026	$1.107\ 10^{-4}$	$-6.1\ 10^{-5}$	0.0885	0.125
CME1(blue)	0.188	0.022	$1.029\ 10^{-4}$	$-4.435\ 10^{-5}$	0.1050	0.166
CME2(rouge)	0.209	0.0149	$1.026\ 10^{-4}$	$-4.019\ 10^{-5}$	0.1120	0.194
CME1 P2a	0.668	0.527	$7.4\ 10^{-5}$	$0.22\ 10^{-5}$	0.5975	0.141
CME2 P2c	0.674	0.527	$7.102\ 10^{-5}$	$0.22\ 10^{-5}$	0.6005	0.147
Figure 29 (Blue)	0.655	0.530	$3.98\ 10^{-5}$	$-4.18\ 10^{-5}$	0.5925	0.125
Figure 29 (red)	0.655	0.530	$3.98\ 10^{-5}$	$-4.18\ 10^{-5}$	0.5925	O.125

1.5. CARACTERIZAREA CM-urilor BAZATE PE Ni(II)-Salofen

Caracterizarea CME-urilor obținute s-a realizat prin studierea interacțiunii acestora cu soluții de concentrație cunoscută de ferocen în CH_3CN + 0,1 M TBAP sau cu electrolitul suport (CH_3CN + 0,1 M TBAP).

1.5.1. Caracterizarea CME-urilor bazate pe Ni(II)-Salofen prin sondă redox

Pentru realizarea sondei redox, se utilizează un sistem de două celule cu trei electrozi, așa cum este descris în capitolul 1.2. Într-una dintre celule există o soluție de Ni(II)-Salofen în CH3CN + 0,1 M TBAP cu concentrație cunoscută, iar în cealaltă o soluție de ferocen în CH3CN + 0,1 M TBAP. CME-urile obținute așa cum este descris în capitolul 1.4 au fost spălate cu acetonitril. După aceea, au fost transferate în celula cu soluție de ferocen în CH3CN + 0,1 M TBAP cu concentrație cunoscută. Voltamograma înregistrată a fost comparată cu cea a GC.

1.6. INVESTIGAȚIA ELECTROCHIMICĂ A 1,2,3,4-TETRAHIDROACRIDIN-9-CARBOXAMIDEI ÎN DIFERIȚI SOLVENȚI ORGANICI

Investigațiile electrochimice ale 1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-carboxamidei (MM1) au fost efectuate în doi solvenți organici, acetonitril și dimetilformamidă, utilizând trei metode: CV, DPV și RDE, oferind baza pentru înțelegerea proprietăților electrochimice ale altor tetrahidroacridine. Iar studiul în amestec al acestor solvenți ar putea fi soluția pentru a observa clar vârfurile atribuite compusului electroactiv în domeniul anodic, pentru a evita suprapunerea cu procesele cu solvent [124].

1.7. INVESTIGAȚIA ELECTROCHIMICĂ ȘI OPTICĂ ȘI CALCUL DFT PE DOUĂ TETRAHIDROACRIDINE

Noi studii electrochimice și optice au fost efectuate asupra 1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-carboxamidei și acidului 1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-carboxilic pentru a înțelege influența celor două grupări funcționale grefate în poziția 9 asupra comportamentului acestor tetrahidroacridine. Curbele CV, DPV și RDE ale acestora au fost examinate și comparate pentru a explica diferențele datorate substituției diferite a scheletului de tetrahidroacridină, ceea ce poate duce ulterior la proiectarea dimerilor corespunzători destinați utilizării farmaceutice [125].

CAPITOL 2.
ARTICOLE IN EXTENSO PUBLICATE CA REZULTATE ȘTIINȚIFICE ALE TEZEI DE DOCTORAT

CAPITOL 3.

3.. CONCLUZII GENERALE

Au fost sintetizate noi bis-tetrahidroacridine, iar structura lor a fost confirmată prin metode spectrale specifice și s-a efectuat un studiu electrochimic aprofundat. Au fost dezvoltate scheme de fragmentare în spectrometria de masă pentru dimeri.

Cei doi monomeri de tetrahidroacridine 1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-carboxamidă (**MM1**), 1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-carboxilic (**MM4**) au fost studiați electrochimic în diferiți solvenți, cu scopul de a înțelege influența prezenței grupărilor funcționale asupra comportamentului electrochimic al tetrahidroacridinelor. Experimentele electrochimice au fost extinse pentru a studia două noi bis-tetrahidroacridine, acidul 7,7′-(etan-1,2-diil)bis(2,3dihidro-1H-ciclopenta[b]chinolin-9-carboxilic) (**4a**) și acidul 7,7′(etan-1,2-diil)bis(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-carboxilic) (**4b**), pentru a le studia procesele anodice și

catodice. Acest studiu a relevat formarea de pelicule cu proprietăți diferite, cele din **4a** fiind pelicule conductoare, în timp ce cele din **4b** erau neconductoare. Acest ultim aspect ar putea fi legat de utilizarea lor în protecția anticorozivă. Investigațiile electrochimice și optice efectuate asupra a două tetrahidroacridine funcționalizate la poziția 9 a scheletului cu grupări carboxil și carboxamidă au permis evidențierea efectului acestor grupări funcționale asupra proprietăților compușilor selectați.

Studiul electrochimic a fost realizat prin voltametrie ciclică (CV), voltametrie diferențială pulsatorie (DPV) și voltametrie cu electrod cu disc rotativ (RDE) în acetonitril/dimetilformamidă în prezența percloratului de tetrabutilamoniu pentru diferite concentrații ale fiecărei ținte, la diferite rate de scanare și rate de rotație a electrodului.

Combinarea dintre analiza electrochimică și simulările DFT a permis identificarea efectului diferitelor structuri asupra scheletului de tetrahidroacridină, care afectează comportamentul electrochimic.

Caracteristicile proceselor electrodice stabilite prin CV și DPV au fost subliniate prin voltametrie RDE.

Au fost examinate diferențele observate între curbele înregistrate în cei doi solvenți (acetonitril și dimetilformamidă) și au fost propuse mecanisme de reducere și oxidare electrochimică. Coeficienții de difuzie pentru **MM1** și **MM4** au fost calculați folosind ecuația Randles-Sevcik.

Rezultatele studiilor electrochimice asupra **MM1** și **MM4** extind proprietățile cunoscute ale acestor compuși și oferă baza pentru înțelegerea proprietăților electrochimice ale altor tetrahidroacridine.

Studiul UV-Vis al acestor compuși a permis evaluarea proprietăților lor optice în diferiți solvenți.

Calculele DFT pentru cele două tetrahidroacridine au relevat că potențialul de ionizare și afinitatea electronică a compușilor acizi sunt mai mari decât cele pentru derivații de carboxamidă, împreună cu valoarea intervalului HOMO-LUMO (ΔE). Derivații de carboxamidă au un potențial electrostatic mai mic pe regiunile heteroatomilor, dar, în general, o mică diferență în reactivitate, comparativ cu derivații de acid.

Chiar dacă structura lor este destul de similară, cercetările și calculele au făcut posibilă evidențierea diferitelor proprietăți care pot fi utilizate în dezvoltarea de noi medicamente și inhibitori de coroziune.

Caracterizarea complexă a ligandului-L Salophen și a complexului său Ni(II) – Ni(II)-salofen (Ni(II)**L** - prin metode UV-Vis și electrochimice, CV, DPV și RDE a arătat că acest compus are potențialul de a construi electrozi modificați chimic (CME) pe baza acestui ligand pentru analiza HM-urilor.

H2**L** și Ni(II)**L** sintetizate și confirmate folosind metode spectroscopice (RMN, FT-IR, UV-Vis, spectroscopie de masă cu ionizare prin electrospray, analiză termogravimetrică și măsurători ale conductanței molare) au demonstrat că H2**L** acționează ca un ligand tetradentat și se coordonează cu metalul central prin intermediul atomilor de azot și oxigen.

Electropolimerizarea anodică utilizată pentru a forma pelicule albastre CME pe suprafețele electrozilor în întregul interval de potențial studiat fie prin scanare, fie prin electroliză cu potențial controlat (CPE) în domeniul anodic de potențial. O bună reproductibilitate în prepararea peliculei prin CPE a fost indicată prin cronoamperometrie.

Teste de activitate antimicrobiană și antifungică efectuate împotriva bacteriilor și fungilor la concentrații diferite, au demonstrat o bună activitate asupra mai multor bacterii Gram-negative.

Toate noutățile privind compușii studiați vor fi exploatate în continuare și extinse pentru a lărgi domeniul electrozilor modificați pentru aplicații biologice și anticorozive.

CAPITOL 4.

4. CONTRIBUȚII PERSONALE

1. Au fost sintetizate noi specii de bistetrahidroacridine, iar structura lor a fost confirmată prin mai multe metode spectrale: RMN, IR, UV-Vis, ESI-MS.

2. Au fost dezvoltate scheme de fragmentare în spectrometria de masă pentru dimeri.

3. Studiul electrochimic a fost efectuat prin voltametrie ciclică, voltametrie diferențială în impulsuri și voltametrie cu disc rotativ în acetonitril/dimetilformamidă în prezența percloratului de tetrabutilamoniu pentru diferite concentrații ale fiecărei ținte, la diferite rate de scanare și rate de rotație a electrodului. Combinarea analizei electrochimice cu simulări DFT a permis investigarea sistematică a efectului diferitelor structuri asupra scheletului de tetrahidroacridină, care afectează comportamentul electrochimic.

4. Investigarea electrochimică a 1.2.3.4-tetrahidroacridin-9-carboxamidei (MM1), efectuată în doi solvenți organici, acetonitril (ACN) și dimetilformamidă (DMF), în prezența percloratului de tetrabutilamoniu 0,1 M, a pus în evidență vârfurile de reducere și oxidare datorate proceselor electrochimice care au loc în timpul scanărilor de potențial.

5. Valorile potențialului și curentului pentru vârfurile principale au fost obținute utilizând voltametria ciclică și voltametria diferențială a impulsurilor, precum și variațiile acestora în funcție de concentrație și rata de scanare.

6. Voltametria cu electrod cu disc rotativ a subliniat caracteristicile proceselor confirmate. Diferențele observate între curbele înregistrate prin aceeași metodă electrochimică în cei doi solvenți au fost examinate și au fost propuse mecanisme de reducere și oxidare electrochimică pentru a explica procesele observate pe curbele experimentale.

7. Comportamentul MM1 în ACN este similar cu cel din DMF în domeniile catodice. În domeniile anodice se observă două vârfuri de oxidare în ACN și niciun vârf de oxidare în DMF. Diferențele observate pentru procesele care au loc în regiunile anodice se datorează limitei de potențial mai înguste a DMF în comparație cu ACN. Prin urmare, studiul proceselor de oxidare MM1 este posibil doar în ACN, deoarece fereastra de potențial a acestui solvent este mai largă.

8. Coeficienții de difuzie pentru MM1 calculați folosind ecuația Randles-Sevcik sunt favorabili pentru ACN în comparație cu DMF, fiind $4{,}61.82 \cdot 10^{-5}$ cm²/s și respectiv $0.82 \cdot 10^{-5}$ cm²/s.

9. Rezultatele studiilor electrochimice asupra MM1 extind proprietățile cunoscute ale acestui compus și oferă baza pentru înțelegerea proprietăților electrochimice ale altor tetrahidroacridine. Amestecul de solvenți ar putea fi soluția pentru a vedea clar vârfurile atribuite compusului electroactiv în domeniul anodic, pentru a evita suprapunerea cu procesele solventului. 10. Investigațiile electrochimice și optice efectuate asupra a două tetrahidroacridine funcționalizate la poziția 9 a scheletului cu grupări carboxil și carboxamidă au permis evidențierea efectului acestor grupări funcționale asupra proprietăților compușilor selectați.

11. Studiul electrochimic efectuat prin trei metode conduce la concluzii similare privind reactivitatea acidului 1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-carboxilic și a 1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-carboxamidei. Curbele înregistrate prin RDE au evidențiat diferențele dintre acestea în comparație cu cele înregistrate prin CV și DPV. Cu toate acestea, curbele DPV au permis obținerea valorilor potențialelor unde au loc procesele de oxidare și reducere, fiind în bună concordanță cu potențialele găsite prin CV. Fiecare metodă s-a dovedit a fi obligatorie pentru caracterizarea electrochimică a acestor tetrahidroacridine.

12. Studiul UV-Vis al acestor compuși a permis calcularea coeficienților lor de extincție.

13. Calculele DFT pentru cele două tetrahidroacridine au relevat că potențialul de ionizare și afinitatea electronică a acidului sunt mai mari decât cele pentru derivatul de carboxamidă MM1, împreună cu valoarea diferenței HOMO-LUMO (ΔE). Derivatul de carboxamidă prezintă un potențial electrostatic mai mic pe regiunile heteroatomilor, dar, în general, o ușoară diferență în reactivitate, comparativ cu derivatul de acid MM4.

14. Gama de tetrahidroacridine explorată până în prezent este extinsă la dimerii acestora, sinteza și proprietățile noilor dimeri de tetrahidroacridină: acidul 7,7′-(etan-1,2-diil)bis(2,3dihidro-1H-ciclopenta[b]chinolin-9-carboxilic) (4a) și acidul 7,7′(etan-1,2-diil)bis(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-carboxilic) (4b).

15. Compușii sintetizați au fost caracterizați, iar structura lor a fost confirmată prin analize spectrale. 16. Prin calcule DFT, principalii parametri de reactivitate au fost stabiliți și s-a demonstrat că compusul 4a este mai reactiv decât 4b. Compusul 4a are cea mai mică valoare Eg de 4,18 eV, comparativ cu compusul 4b, care are o valoare Eg mai mare de 4,38 eV. Acest lucru indică faptul că compusul 4a este mai puțin stabil și mai reactiv decât compusul 4b.

17. Studiul electrochimic a permis evaluarea potențialului la care au loc procesele de oxidare sau reducere pentru ambii compuși. În cazul compusului 4a, au fost evidențiate două procese anodice nedifuzive, care pot fi atribuite formării peliculei pe suprafața electrodului, în timp ce la scanarea catodică au loc procese reversibile.

18. În cazul compusului 4b, cele trei procese anodice sunt difuzive, la fel ca primul proces catodic.

19. Comparația dintre 4a și 4b arată că 4a este mai reactiv la formarea peliculei și poate fi utilizat în astfel de aplicații.

20. În cazul compusului 4b, procesele de reducere ar putea duce la formarea de pelicule neconductoare. Toate aceste pelicule vor fi examinate în continuare pentru protecția împotriva coroziunii.

21. Chiar dacă structura lor este destul de similară, cercetările și calculele au făcut posibilă evidențierea diferitelor proprietăți care pot fi utilizate în aplicații specifice, cum ar fi dezvoltarea de noi medicamente și inhibitori de coroziune.

22. Examinarea detaliată a curbelor obținute prin diferite metode de investigare electrochimică a adus informații complementare și a permis stabilirea potențialelor unor procese cu posibile aplicații de interes: formarea de pelicule cu caracteristici conductive (la potențialul de 0,3V pentru compusul 4a) sau izolatoare (la 0,6V pentru compusul 4a). Compusul 4b poate forma pelicule neconductoare la potențiale destul de negative (în jur de -2,5V). 23. O explorare aprofundată a bazei Schiff libere N,N'-Bis-(2-hidroxibenzilidene)-benzen-1,2-diaminei (H2L) și a complexului său Ni(II) (Ni(II)L) a fost efectuată pentru a găsi aplicații mai largi, încă neexplorate.

24. Caracterizarea complexă a ligandului Salofen-L și a complexului său Ni(II) - Ni(II)-salofen (Ni(II)L) - prin metode UV-Vis și electrochimice, voltametrie ciclică (CV), voltametrie diferențială cu impulsuri (DPV) și voltametrie cu electrod cu disc rotativ (RDE).

25. Investigarea Ni(II)-salofen prin metode electrochimice (CV, DPV, RDE) și UV-Vis a arătat că acest compus are potențialul de a construi senzori electrochimici pentru analiza HM-urilor folosind electrozi modificați chimic (CME) pe baza acestui ligand. Potențialele anodice în jurul valorii de 1,4 V s-au dovedit a fi favorabile pentru depunerea peliculei, deoarece procesele care au loc la acest potențial s-au dovedit a fi... ireversibil.

26. H2L și Ni(II)L au fost sintetizate și confirmate folosind metode spectroscopice (RMN, FT-IR, UV-Vis, spectroscopie de masă cu ionizare prin electrospray, analiză termogravimetrică și măsurători ale conductanței molare). Aceste analize au demonstrat că H2L acționează ca un ligand tetradentat și se coordonează cu metalul central prin atomii de azot și oxigen.

27. Pentru comportamentul electrochimic al H2L și Ni(II)L, investigațiile în domeniile de scanare anodice și catodice au fost efectuate folosind tehnici DPV, CV și RDE pentru a găsi noi detalii pentru aplicații viitoare. Ni(II)L a prezentat un transfer ireversibil de electroni și procese controlate prin difuzie redox în scanările anodice.

28. Electropolimerizarea anodică a fost utilizată pentru a forma electrozi modificați chimic (CME). Rezultatele acestor procese de electropolimerizare au fost pelicule albastre pe suprafețele electrozilor în întregul interval de potențial studiat. Acestea au fost obținute fie prin scanarea potențialului în domeniul anodic, fie prin electroliză cu potențial controlat (CPE).

29. Cronoamperometria a indicat o bună reproductibilitate în prepararea peliculei prin CPE. Testele electrochimice ale CME-urilor au arătat o stabilitate excelentă și o creștere a intensităților curentului după transferul în soluții de ferocen.

30. H2L și Ni(II)L au fost testate pentru activitatea lor antimicrobiană împotriva bacteriilor și fungilor la diferite concentrații, demonstrând activități bune asupra mai multor bacterii Gram-negative, precum și un efect antifungic.

31. Toate noutățile privind compușii studiați vor fi exploatate în continuare și extinse pentru a lărgi domeniul electrozilor modificați pentru aplicații bio

CAPITOL 5.

5. DISEMINAREA REZULTATELOR

5.1. ARTICOLE PUBLICATE

(A) Lista articolelor publicate de interes major pentru teza de doctorat

A1.F.A. Ngounoue Kamga, M.M. Hrubaru, O. Enache, E. Diacu, C. Draghici, E.-M. Ungureanu, Ni (II)-Salophen—Comprehensive Analysis on Electrochemical and Spectral Characterization and Biological Studies, Molecules, 2023, 28 (14), 5464.

A2.M.-M. Hrubaru, C. Draghici, F. A. Ngounoue Kamga, E. Diacu, C. E.ThankGod, A. C. Ekennia, , E.-M. Ungureanu ,Experiments and Calculation on New N,N-*bis*-Tetrahydroacridines, *Molecules* **2024**,*29*(17), 4082;doi.org/10.3390/molecules29174082.

A3.M.-M. Hrubaru, F. A. Ngounoue Kamga, N. Murat, A. Stefaniu, E.-M. Ungureanu, E. Diacu, Electrochemical and optical investigation and dft calculation on two tetrahydroacridines, U.P.B. Sci. Bull., Series B, Vol. 86, Iss. 2, 2024.

A4. F. A. Ngounoue Kamga, M.-M. Hrubaru, N. Murat, C. Draghici, M.-R. Bujduveanu, E.-M. Ungureanu, E. Diacu, Electrochemical investigation on 1,2,3,4-tetrahydroacridine-9-carboxamide in different organic solvents, U.P.B. Sci. Bull., Series B, Vol. 86, Iss. 1, 2024. ISSN 1454-2331.

5.2. PARTICIPATION IN INTERNATIONAL CONFERENCES

C1. M.-M. Hrubaru, M. R. Bujduveanu, E.-M. Ungureanu, C. Draghici, E. Bartha, E. DIACU, *Studies on tetrahydroacridines to investigate possible application in Alzheimer disease treatment,* Symmetry 2023 - The 4th International Conference on Symmetry, Barcelona.

C2. 1. M.-M. Hrubaru, A. Vasile (Corbei), A. Stefaniu, E.-M. Ungureanu, *Density functional, theory-based electrochemical models for tetrahydroacridines*, International *Conference CHIMIA 2024* "NEW TRENDS. IN APPLIED CHEMISTRY", Oral presentation , May 30th - June 1st,*2024,* Constanta. Oral presentation.

C3. N. Murat, A.-G. Brotea, M.-M. Hrubaru, E.-M. Ungureanu, *Chemically modified electrodes based on azulen-1-yl-2-phenyloxazol-5(4H)-one for heavy metal analysis*, Poster, Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering, RICCCE 23, Mamaia, 4 - 7 September, 2024.

C4. M.-F. Ticulescu, A. Burlacioc, M.-M. Hrubaru, F. Aurelien Ngounoue Kamga, E. Diacu, E.-M. Ungureanu, *Chemicaly modified electrodes based on several azulenyl-phenyloxazolone for Cu(II) analysis* , International *Conference CHIMIA 2024*"New trends. in applied chemistry", May 30th- June 1st, *2024,* Constanta.

C5. F. A. Ngounoue Kamga, M.-M. Hrubaru, O. Enache, E. Diacu, C. Draghici, V. Tecuceanu, E.-M. Ungureanu, S. Nkemone, P. Teke Ndifon, *Electrochemical study of nickel(II) complex with N2O2 Schiff base derived from N,N'-bis-(2-hydroxybenzylidene)-*

benzene-1,2-diamine, Poster, 74th Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry, 3 - 8 september 2023, Lyon, France.

C6. M.-M. Hrubaru, L. Mărunțescu, L. Pintilie, A. Stefaniu, C. D. Badiceanu, C. Draghici, E.-M. Ungureanu, *Electrochemical and biological studies of bis tetrahydroacridine derivatives,* poster, 9th, Regional Symposium on Electrochemistry - South-East Europe, Novi Sad, Serbia, June 3-7, 2024.

C7. M.-M. Hrubaru, C. Draghici, F. A. Ngounoue Kamga, R. Isopescu, E. Diacu, C. E.ThankGod, H. Louis, A. C. Ekennia, A. Stefaniu, E.-M. Ungureanu, *Experiments and calculation on new n,n-bis-tetrahydroacridines*, Oral presentation, 9th Regional Symposium on Electrochemistry - South-East Europe, Novi Sad, Serbia, June 3-7, 2024.

C8**.** M.-M. Hrubaru, A. Stefaniu, A. Vasile, F. A. Ngounoué Kamga, E.-M. Ungureanu, E. Diacu, *Electrochemistry and DFT calculation on tetrahydroacridines*, Oral presentation, Symposium S12 - Molecular Platforms and Electrochemistry for a Sustainable Society of the 75th Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry in Montreal; August 2024.

REFERINȚE SELECTATE

[2.] Chiron, J.; Galy, J.-P. Reactivity of the Acridine Ring: A Review. Synthesis **2004**, 3, 313–325.

[4.] Wiseman, A.; Sims, L.A.; Snead, R.; Gronert, S.; Maclagan, R.G.A.R.; Meot-Ner, M. Protonation Energies of 1−5-Ring PolycyclicAromatic Nitrogen Heterocyclics: Comparing Experiment and Theory. J. Phys. Chem. A **2015**, 119, 118–126.

[5.] Chen, H. Application of fluorescence energy transfer system in biochemistry analysis-research on testing DNA with acridineorange-neutral red (NR) as fluorescence probe. HYYIFM **2000**, 12, 164–168.

[11]. Song, B.; Li, M.; Imerhasan, M. Synthesis and Application of Acridine Derivatives. Chin. J. Org. Chem. **2018**, 38, 594–611.

[13.] Sahiba, N.; Sethiya, A.; Soni, J.; Agarwal, S. Acridine-1,8-diones: Synthesis and Biological Applications. ChemistrySelect **2021**, 6,2210–2251.

[26]. Belmont, P.; Bosson, J.; Godet, T.; Tiano, M. Acridine and acridone derivatives, anticancer properties and synthetic methods:Where are we now? Anticancer Agents. Med. Chem. **2007**, 7, 139–169.

[32].Wang, X.-X.; Xie, F.; Jia, C.-C.; Yan, N.; Zeng, Y.-L.; Wu, J.-D.; Liu, Z.-P. Synthesis and biological evaluation of selective histone deacetylase 6 inhibitors as multifunctional agents against Alzheimer's disease. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *225*, 113821

[48].Gabriel, I. 'Acridines' as New Horizons in Antifungal Treatment. *Molecules* **2020**, *25*, 1480.

[58].Sondhi, S.M.; Rajvanshi, S.; Singh, N.; Jain, S.; Lahoti, A.M. Heterocyclic Inflammation Inhibitors. *Cent. Eur. J. Chem.* **2004**, *2*, 141–187. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]

[68].Goni, L.K.M.O.; Mazumder, M.A.J.; Tripathy, D.B.; Quraishi, M.A. Acridine and Its Derivatives: Synthesis, Biological, and Anticorrosion Properties. *Materials* **2022**, *15*, 7560.

[73].Rasool, A.; Basha, B.; Elmushyakhi, A.; Hossain, I.; ur Rehman, A.; Ans, M. Tuning the optoelectronic properties of acridine-triphenylamine (ACR-TPA) based novel hole transporting material for high efficiency perovskite and organic solar cell. *J. Mol. Graphics Modell.* **2023**, *123*, 108526.

[74].Adad, A.; Hmammouchi, R.; Lakhlifi, T.; Bouachrine, M. Theoretical investigation on the optoelectronic properties of low-band-gap acridine and carbazole derivatives for photovoltaic devices. *Chem. Pharm. Res.* **2013**, *5*, 26–33.

[81].Seo, J.-A.; Jeon, S.K.; Lee, J.Y. Acridine derived stable host material for long lifetime blue phosphorescent organic light-emitting diodes. *Org. Electron.* **2016**, *34*, 33–37.

[92]. *S. V. Niementowski*, "Synthesen der Chinolinderivate". Chemische Berichte. **vol. 27**, no. 2, 1894, pp. 1394–1403 https://doi:10.1002/cber.18940270242

[93]. *W.Pfitzinger*, Chinolinderivate aus Isatinsaure", in J.Prakt. Chem., **vol. 33**, no, 2, 1886, pp.100.

[96]. (a) *J. Zhang, J. R. Lakowicz*, "Enhanced Luminescence of Phenyl-phenanthridine Dye on Aggregated Small Silver Nanoparticles", in J. Phys. Chem. B., **vol. 109**, 2005, pp. 8701–8706. https://doi.org/10.1021/jp046016j; (b) *N. Tka, M.A.H Ayed, M.B Braiek, M. Jabli, N. Chaaben, K. Alimi, S. Jopp, P. Langer*, "2,4-Bis(arylethynyl)-9-chloro-5,6,7,8-tetrahydroacridines: synthesis and photophysical properties", in Beilstein J Org Chem., **vol. 17**, 2021, pp. 1629-1640 https://doi: 10.3762/bjoc.17.115 ; (c) *N. Tka, M.A.H. Ayed, M.B. Braiek, M. Jabli, P. Langer*, Synthesis and investigation on optical and electrochemical properties of 2,4-diaryl-9-chloro-5,6,7,8-tetrahydroacridines, *Beilstein J. Org. Chem.* **2021,** *17,* 2450–2461. https://doi.org/10.3762/bjoc.17.162

[110] Djebbar-Sid, S.; Benali-Baitich, O.; Deloume, J.P. Synthesis, characterization, electrochemical behaviour and catalytic activity of manganese(II) complexes with linear and tripodal tetradentate ligands derived from Schiff bases. Transit. Met. Chem. **1998**, 23,443–447.

[113]. Kuder, J.E.; Gibson, H.W.; Wychick, D. Linear free energy relations. III. Electrochemical characterization of salicylaldehyde anils.J. Org. Chem. **1975**, 40, 875–879.

[115] Fry, A.J.; Reed, R.G. Electrochemical reduction of imines in dimethylformamide. J. Am. Chem. Soc. **1969**, 91, 6448–6451.

[122] Isse, A.A.; Gennaro, A.; Vianello, E. Electrochemical carboxylation of arylmethyl chlorides catalysed by [Co(salen)][H2salen =N,N0-bis(salicylidene)ethane-1,2-diamine]. J. Chem. Soc. Dalton Trans. **1996**, 8, 1613–1618.

[123] Soroceanu, A.; Bargan, A. Advanced and Biomedical Applications of Schiff-Base Ligands and Their Metal Complexes: A Review.Crystals **2022**, 12, 1436.

[124.] Madalina Marina HRUBARU, Francis Aurelien NGOUNOUE KAMGA, Nathanael MURAT, Constantin DRAGHICI, Magdalena-Rodica BUJDUVEANU, Eleonora-Mihaela UNGUREANU, Elena DIACU, ELECTROCHEMICAL INVESTIGATION ON 1,2,3,4-TETRAHYDROACRIDINE-9-CARBOXAMIDE IN DIFFERENT ORGANIC SOLVENTS, U.P.B. Sci. Bull., Series B, Vol. 86, Iss. 1, 2024. ISSN 1454-2331.

[125].Madalina Marina HRUBARU, Francis Aurelien NGOUNOUE KAMGA, Nathanael MURAT, Amalia STEFANIU, Eleonora-Mihaela UNGUREANU, Elena DIACU, ELECTROCHEMICAL AND OPTICAL INVESTIGATION AND DFT CALCULATION ON TWO TETRAHYDROACRIDINES, U.P.B. Sci. Bull., Series B, Vol. 86, Iss. 2, 2024.

[126].Madalina-Marina Hrubaru, Constantin Draghici ,Francis Aurelien Ngounoue Kamga ,Elena Diacu ,ThankGod C. Egemonye ,Anthony C. Ekennia , Eleonora-Mihaela Ungureanu, Experiments and Calculation on New N,N-*bis*-Tetrahydroacridines, *Molecules* **2024**, *29*(17), 4082; https://doi.org/10.3390/molecules29174082.

[127].FA Ngounoue Kamga, MM Hrubaru, O Enache, E Diacu, C Draghici, Ungureanu Mihaela, Ni (II)-Salophen—Comprehensive Analysis on Electrochemical and Spectral Characterization and Biological Studies, Molecules, 2023, 28 (14), 5464.

[129].Hrubaru, M.M.; Badiceanu, C.D.; Ekennia, A.C.; Okafor, S.N.; Enache, C.; Tarko, L.; Tecuceanu, V.; Maganu, M. Synthesis, Spectral Characterization and Molecular Docking

Studies of Novel Benzidin-*bis*-tetrahydroacridine Analogues. *Rev. Chim.* **2020**, *71*, 163–181.

[135].Lovrić, M, Osteryoung, J. Linear Scan Voltammetry at Rotating Disk Electrodes. *J Electroanal Chem Interfacial Electrochem,* **1986**, *197*, 63–75, doi.org/10.1016/0022-0728(86)80140-1.

[136] Hehre, W.J. *A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*; Wavefunction, 2003; ISBN 189066118X.

[137] Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Phys Rev B* **1988**, *37*, 785–789, doi:10.1103/PhysRevB.37.785.

[138] Edwards, G.A.; Bergren, A.J.; Porter, M.D. 8 - Chemically Modified Electrodes. In *Handbook of Electrochemistry*; Zoski, C.G., Ed.; Elsevier: Amsterdam, 2007; pp. 295–327 ISBN 978-0-444-51958-0.

[**140**] Feizi, H.; Shiri, F.; Bagheri, R.; Singh, J.P.; Chae, K.H.; Song, Z.; Najafpour, M.M. The application of a nickel(II) Schiff base complex in water oxidation: The importance of nanosized materials. Catal. Sci. Technol. **2018**, 8, 3954–3968.

[**141**] Tomczyk, D.; Bukowski,W.; Bester, K. Redox processes in the solution of Ni(II) complex with salen type ligand and in the polymer films. Electrochim. Acta **2018**, 267, 181–194.

[**142**]. Peverari, C.R.; David-Parra, D.N.; Barsan, M.M.; Teixeira, M.F.S. Mechanistic study of the formation of multiblock _-conjugated metallopolymer. Polyhedron **2016**, 117, 415–421.