CZU: 546.47 + 678.7 **https://doi.org/10.59295/sum1(171)2023_23**

POLIMERI ANALOGI DIN COPOLIMERI DE N-VINILPIROLIDONĂ GREFAT CU FTALOCIANINĂ DE ZINC

Stefan ROBU, Tamara POTLOG, Ion LUNGU, Petru BULMAGA
Universitatea de Stat din Moldova

Pavel TIULEANU
Universitatea de Chimie Tehnologică ,,D. I. Mendeleev”, Moscova, Rusia

Viorel PRISACARI, Veronica SAVA
Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie ,,N. Testemiţeanu

În lucrare este descrisă sinteza polimerilor analogi din N-vinilpirolidonă cu clorură de acriloil funcționalizați cu ftalocianină de zinc utilizând metoda Friedel-Crafts. Grefarea ftalocianinei de zinc la copolimerul de N-vinilpirolidonă s-a realizat la temperaturi joase (3-5 ºC), cu utilizarea catalizatorului $AlCl_3$ anhidru. Purificarea polimerilor noi s-a realizat prin precipitarea în apă. Analiza structurii chimice a polimer analogilor s-a realizat prin utilizarea spectroscopiei IR și UV/Vis. A fost evaluată activitatea antimicrobiană, *in vitro*, a copolimerilor grefați cu ftalocianină de zinc față de tulpinile microbiene ca *S. Aureus, E. Coli, Ps. Aeruginosa* și altele. S-a demonstrat că polimer analogii obținuți posedă activitate bactericidă relativ înaltă față de culturile *Ps. Aeruginosa, Pr. Vulgaris* în comparație cu furacilina sau clorhexidina, utilizate în calitate de substanțe de referință.

Cuvinte-cheie: *ftalocianina de zinc, N-vinilpirolidona, clorură de acriloil, absorbția luminii, proprietăți bactericide, culturi bactericide.*

SYNTHESIS OF WATER-SOLUBLE ANALOGS-POLYMERS OF POLY-N-VINYLPYROLIDONE GRAFTED WITH ZINC PHTHALOCYANINE

The paper describes the synthesis of polymer analogues of N-vinylpyrrolidone with acryloyl chloride functionalized with zinc phthalocyanine, by using the Friedel-Crafts method. The grafting of zinc phthalocyanine to N-vinylpyrrolidone copolymers was carried out at low temperatures (3-5 ºC), using the anhydrous $AlCl_3$ catalyst. The purification of the new polymers was carried out by sedimentation in water. The chemical structure of polymer analogues were performed by IR, UV/Vis spectroscopy. The bactericidal properties of the synthesized polymer analogs were studied. The antibacterial activity of grafted copolymers with zinc phthalocyanine was performed „*in vitro*”, with a series of bactericidal cultures such as *S. Aureus, E. Coli, Ps. Aeruginosa* and others. It has been shown that the obtained polymer analogs possess relatively high bactericidal activity against some cultures such as *Ps. Aeruginosa, Pr. Vulgaris* to the action of furacilin or chlorhexidines, used as controls.

Keywords: *zinc phthalocyanine, N-vinylpyrrolidone, acryloyl chloride, light absorption, bactericidal properties, bactericidal cultures.*

Introducere

Una dintre cele mai interesante grupe de compuși ai derivaților de porfirină, având în vedere proprietățile lor fizico-chimice, sunt ftalocianinele de zinc, molecule fotosensibile cunoscute pentru stabilitatea lor chimică excepțională și proprietăți de absorbție a radiației electromagnetice în domeniul IR al spectrului electromagnetic [1, 2]. Ftalocianinele metalelor de tranziție sunt atractive și pentru terapia fotodinamică (PDT), deoarece în urma absorbţiei unei cuante de energie luminoasă de către o moleculă de fotosensibilizator aflată în stare fundamentală, unul dintre cei doi electroni ai orbitalului periferic molecular suferă o tranziţie energetică urcând pe un orbital de energie superioară, dând naştere unei stări excitate. Un electron aflat pe un nivel superior se poate dezexcita prin relaxare vibraţională, fluorescenţă sau tranziţie inster-sistem, proces prin care o moleculă trece dintr-o stare excitată de tip singlet într-o stare excitată de tip triplet, după

care fie va ceda energia printr-un proces de fosforescenţă, fie va declanşa reacţii fotodinamice – reacţii succesive de oxidare-reducere, cu transfer de electroni sau protoni între moleculele participante sau - reacţii de transfer de energie între moleculele de fotosensibilizator în stare excitată de triplet şi oxigenul molecular, a cărui stare fundamentală are particularitatea de a avea o configuraţie de tip triplet şi care va fi transformat în oxigen singlet. Reacţiile fotochimice dau naştere speciilor reactive de oxigen: anion superoxid O^{2-}, radical hidroxil $OH^{\bullet}$ şi oxigen singlet $^1O_2$, acesta din urmă fiind extrem de agresiv şi considerat ca promotor distructiv al celulei tumorale [3, 4]. Această formă de oxigen este motivul activităţii biologice a fotosensibilizatorilor, deoarece, interacţionând chimic cu celula tumorală, devine un agent oxidativ cu o reactivitate care o depăşeşte semnificativ pe cea a stării standard de triplet [5].

În această lucrare o atenție deosebită se acordă problemei dizolvării ftalocianinei de zinc în solvenți acceptabili pentru practica medicală. Astfel, autorii [6,7] au reușit să solubilizeze ftalocianinele de fier și mangan în apă folosind polimeri solubili în apă precum poli-N-vinilpirolidona (PVP), sau polietilenglicol (PEG). Pentru aceasta, autorii [6] au dizolvat inițial ftalocianine de fier și mangan în acid sulfuric concentrat și apoi soluția a fost diluată cu o cantitate mică de dimetilformamidă, apoi amestecată cu o soluție diluată (2%) de poli-N-vinilpirolidonă. Soluția apoasă rezultată a fost utilizată pentru testarea proprietăților bactericide ale acestor metaloftalocianine.

Activitatea bactericidă a fost evaluată prin determinarea diametrului zonei de inhibiție a creșterii unor specii de bacterii [6]. Ftalocianinele au fost incorporate preliminar în o probă de agar-agar. S-a studiat efectul unui preparat bactericid asupra culturilor testate de S. Aureus, E. coli, precum și asupra altor culturi. Temperatura de testare – 37 ºC, perioada de incubare - 24 ore. Autorii [6] au propus o soluție practică de a crea, pe baza acestor preparate polimerice PVP: PcFe și PVP:PcMn, un remediu de control al gradului de contaminare a obiectelor cu aceste microorganisme.

În acest context, pentru a realiza sisteme polimerice solubile în apă fără utilizarea acizilor minerali (acid sulfuric sau clorhidric), s-au sintetizat noi preparate polimerice din copolimeri de N-vinilpirolidonă și clorură de acriloil, funcționalizați cu ftalocianina de zinc.

Partea experimentală

Este bine cunoscut faptul că poli-N-vinilpirolidona este bine solubilă în apă și nu este toxică [8]. Pe baza acestor considerații, s-a decis utilizarea copolimerilor de N-VP cu ftalocianina de zinc obținută prin substituția în inelul benzenic conform schemei de mai jos. Sinteza se realizează în două etape. În prima etapă, N-vinilpirolidona a fost copolimerizată cu clorură de acriloil (ClAC) prin mecanism radicalic în prezența inițiatorului de azo-bis-izobutironitril (AIBN), la o temperatură de 80 °C conform metodicii descriese în [9].

După aceasta, copolimerii ce conțin de la 5 la 15 mol% ClAC s-au supus reacției Friedel-Crafts conform schemei (fig. 1).

Sinteza copolimerului grefat (III) s-a realizat la temperaturi joase 3-5 ºC în prezența catalizatorului $AlCl_3$ anhidru. Concentrația de ftalocianină trebuia să fie identică cu concentrația clorurii de acriloil. După această etapă se obține un nou copolimer grefat cu ftalocianină de zinc. Randamentul reacției constituie circa 75%.

Rezultate și discuții

Cercetarea structurii chimice a produşilor sintetizaţi

Pentru a confirma structura chimică a produșilor sintetizați ftalocianina de zinc (a), inclusiv polimerii, polimer analogului III din ftalocianină de zinc (b), copolimerul II (NVP: ClAC) (c) s-au analizat prin intermediul spectroscopiei IR (Fig. 2).

După cum rezultă din Fig. 2, în spectrul IR al polimer analogului se constată apariția unei noi benzi de absorbție, la frecvență $\nu = 1720$ cm^{-1}, caracteristice grupării carbonil, cât și dispariția și creșterea unor vibrații, de exemplu, $\nu = 841$ cm^{-1}, caracteristică a legăturii C-Cl. O parte din grupările de clorură acidă intră în reacții de substituție în ciclul benzenic, iar grupările libere sunt hidrolizate în timpul reprecipitării polimer analogului în apă. În spectrul IR al copolimerului NVP:ClAC-PcZn, există benzi de absorbție caracteristice PcZn pur la $\nu = 1000$-1500 cm^{-1} și la $\nu = 2000$-2200 cm^{-1}. Compoziția chimică a polimer analogilor obținuți poate fi confirmată și prin capacitatea lor de a se dizolva în apă, ceea ce este foarte important pentru utilizarea lor și în practica terapiei fotodinamice și în alte domenii ale medicinei.

Fig. 1. Schema de sinteză a polimer analogului N-VP cu clorură de acriloil, grefat cu ftalocianină de zinc.

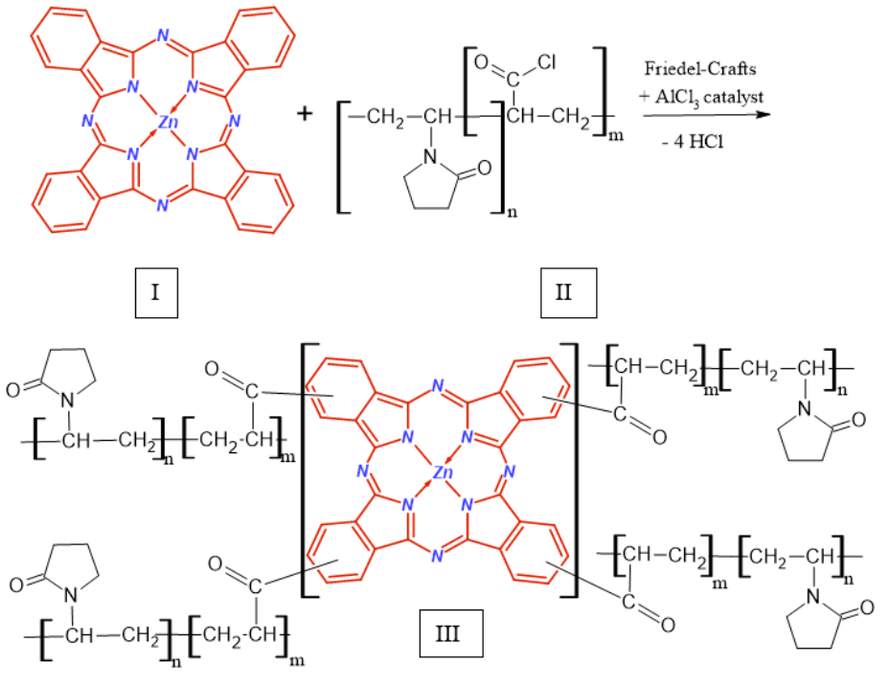


Fig. 2. Spectre IR: a – ftalocianină de zinc, b – copolimer N-VP:ClAC-PcZn, c – NVP: ClAC.

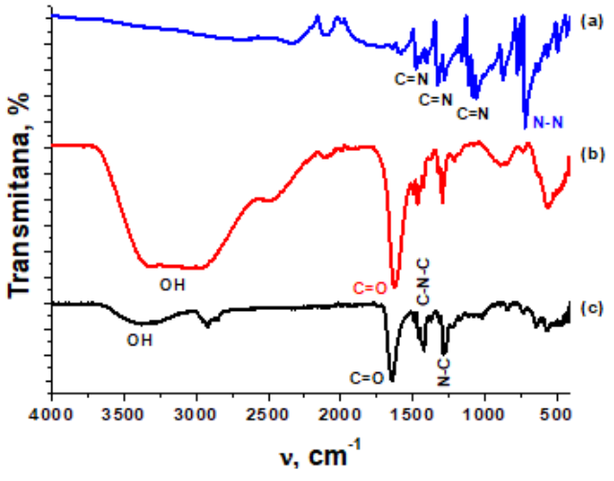
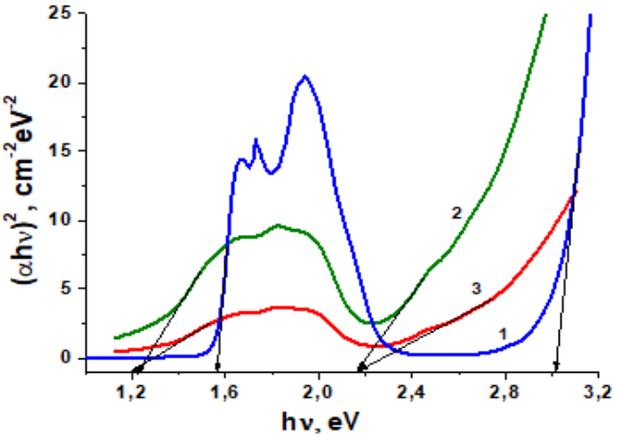


Fig. 3. Dependenţa (αhν)²=f(hν) pentru: 1 - ftalocianină pură; 2 - soluţie de copolimer ftalocianinic în apă de 3%; 3 – soluţie de copolimer de 1%



Din spectrele de absorbție în UV-Vis ale ftalocianinei pure (a), soluțiilor de copolimer ftalocianină de 1 % (b) și 3 % (c) se observă o bandă largă de absorbție ce se extinde de la 500 până la 850 nm, care crește considerabil odată cu majorarea concentrației ftalocianinei de zinc în polimer analog.

Un interes deosebit prezintă regiunea de la 400 nm la 1000 nm, care corespunde benzii Q. Valorile benzii optice interzise au fost estimate folosind dependența $(\alpha h\nu)^2 = f(h\nu)$ prin extrapolarea părții liniare a marginii de absorbție la intersecție cu axa energiei, așa cum se arată în fig. 3. Valorile estimate ale benzii interzise în regiunea vizibilă a probelor de soluții apoase de copolimer cu o concentrație de 1% și 3% au fost relativ mai mici în comparație cu ftalocianina de zinc pură. Astfel, studiile optice au demonstrat prezența unei tranziții directe, a cărei valoare depinde de concentrația copolimerului de ftalocianină în apă.

Studiul proprietăților antimicrobiană

Activitatea antimicrobiană a compușilor sintetizați a fost studiată *in vitro* prin metoda diluțiilor în serie [10]. Rezultatele testărilor bactericide ale polimer analogului ftalocianinic NVP:ClAC-PcZn sunt prezen-

tate în tabelul 1. Pentru claritate, acestea au fost comparate cu preparate bactericide bine cunoscute, cum ar fi furacilina și clorhexidina. După cum rezultă din tabel, activitatea bactericidă a noului polimer analog NVP:ClAC-PcZn nu este cu mult inferioară decât al furacilinei și clorhexidinei.

Tabelul 1. Indicii bactericizi ai CMB pentru copolimerul ftalocianinic N-VP:ClAC-PcZn (90:10 mol%).

Preparate	Microorganisme (culturi bacteriene), µg/mL				
	S. aureus (t. 209)	*E. faecalis (t. ATCC 19433)*	*E. coli (t. ATCC 25922)*	*Ps. Aerugi-nosa (t. ATCC 27853)*	*Pr. vulgaris (t. HX 19222)*
Polimer analog NVP-ClAC- ZnPc cu 10% conținut masic de ZnPc	~300	75	110	75	80
Furacilina	38	89	58	>300	>300
Clorhexidina	125	115	230	>300	>300

Preparatul nou prezintă activitate bactericidă față de *P. aeruginosa*, precum și *P. vulgaris*. Pentru aceste culturi bacteriene, în special pentru *P. aeruginosa*, furacilina și clorhexidina sunt practic inactive. Indicii bactericizi prezentați în tabelul 1 denotă că copolimerii furacilinei cu NVP-ClAC- ZnPc manifestă activitate împotriva tuturor bacteriilor și microorganismelor enumerate în tabel.

Concluzii

A fost efectuată funcționalizarea ftalocianinei de zinc cu copolimerul N-vinilpirolidonă și clorură de acriloil prin metoda Friedel-Crafts, cu un randament de circa 75%.

Rezultatele studiului cu metoda spectrofotometrică UV-Vis în intervalul de lungimi de undă 500 - 1000 nm, demonstrează sensibilitatea fotodinamică a acestor materiale.

Polimer analogii ftalocianinici sintetizați prezintă activitate antimicrobiană semnificativă pentru *P. aeruginosa*, *P. vulgaris* și alte culturi bacteriene.

Referințe:

1. DOTOVA, O., IUZHATOVA, O., SOLOVYOVA, I., NEGRINOVSKY, V., LUKYASNETS, E., KALTYA, O. Water-soluble manganese phthalocyanines. In: *Porphyrines and Phtalocyanines*, 2013, Nr.17, p. 881-888.
2. МАЙЗЛИШ, В., ШАПОШНИКОВ, Т., СНЕГИРЕВА, Ф., КОЛЕСНИКОВА, Е., СМИРНОВ, Р. Синтез и свойства макрогетероциклических соединений с атомами азота в бензольных кольцах изоиндольных фрагментов. В: *Изв. Вузов. Химия и химическая технология,* 1990, Nr. 33, с.70-74.
3. УДАРЦЕВА, О., ЛОБАНОВ, А., АНДРЕЕВА, Е., ДМИТРИЕВА, Г., МЕЛЬНИКОВ, М., БУРАВКОВА, Л. Фотофизические свойства и фотодинамическая активность нанокомпозитных фталоцианинов алюминия. В: *Биофизика*, 2014, Nr. 6, с.1051-1060.
4. KRASNOVSKY, A. Photodynamic action and singlet oxygen. In: *Biophysics,* 2004, Nr. 49(2), p. 305–321.
5. MARTUSEVICH, A., PERETYAGIN, S., MARTUSEVICH, A. Features of the action of singlet oxygen and ozone on lipoperoxidation processes and the antioxidant system of rat blood and tissues. In: *Sovrem. Technol. Med.* 2012, Nr. 2, p.1057 –1066.
6. ЛОБАНОВ, А., ВАСИЛЬЕВ, С., КОНОНЕНКО, А., БАННИКОВА, Д., БРИТОВА, С., САВИНОВА, Е., ГОРШЕНЕВ, В., ЗАИКОВ, Г., ВАРФОЛОМЕЕВ, С. Комплексы фталоцианинов железа и марганца с полимерами. Агрегационные свойства и биоцидная активность. В: *Вестник Казанского технологического университета,* 2015, Nr. 2, с. 111-113.
7. ГОРБУНОВА, М. Прикладные аспекты химии N-винилпирролидона и его полимеров. В: *Вестник Пермского научного центра*, 2012, Nr. 1, с. 17-21.
8. TIULEANU, P., ROBU, S., RUSNAC, R., POTLOG, T., FURTUNA, V., PRISACARI, V. // Proceedings of the 4th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering, Proceedings of ICNBME-2019, 2019, p. 727-730.

9. POTLOG, T., LUNGU, I., TIULEANU, P., ROBU, S. Photophysical Properties of Linked Zinc Phthalocyanine to Acryloyl Chloride:N-vinylpyrrolidone Copolymer In: *Polymers,* 2021, Nr. 13(24), p. 4428.
10. ПЕРШИН, Г. Методы экспериментальной химиотерапии. В: *Медцина,* 1971, p. 357-359.

Date despre autori:
Stefan ROBU, dr., cercetător științific superior în LCȘ Materiale Organice/Anorganice în Optoelectronică; Universitatea de Stat din Moldova.
E-mail: s.v.robu@mail.ru
ORCID: 0000-0002-9804-5543

Tamara POTLOG, dr., cercetător științific coordonator în LCȘ Materiale Organice/Anorganice în Optoelectronică; Universitatea de Stat din Moldova.
E-mail: tpotlog@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1243-9371

Ion LUNGU, doctorand, Școala doctorală Științe Fizice și Inginerești, cercetător științific stagiar în LCȘ Materiale Organice/Anorganice în Optoelectronică, Universitatea de Stat din Moldova.
E-mail: ionlungu.usm@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7117-672X

Petru BULMAGA, dr., cercetător științific superior în LCȘ Materiale Organice/Anorganice în Optoelectronică, Universitatea de Stat din Moldova.
E-mail: pbulmaga@mail.ru
ORCID: 0000-0003-0141-4902

Pavel TIULEANU**,** doctorand, Departamentul Chimie Organică, Universitatea de Chimie Tehnologică „D. I. Mendeleev”, Moscova, Rusia.
E-mail: capitainvrungel@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0811-8858

Viorel PRISACARI**,** dr. hab., Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițeanu”.
E-mail: viorel.prisacari@usmf.md
ORCID: 0000-0002-8694-2327

Veronica SAVA, dr., Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițeanu”.
e-mail: veronica.sava@usmf.md
ORCID: 0000-0002-9137-4205

Prezentat la 20.12.2022