

# **NANOMATERIALE ȘI COMPUȘI BIOLOGIC ACTIVI: CARACTERIZARE *IN SILICO* ȘI EVALUAREA UTILIZĂRII ACESTORA ÎN DOMENIUL FARMACEUTIC**

## **REZUMAT**

Lucrarea de față este structurată în trei părți care includ (1) principalele realizări științifice elaborate după susținerea tezei de doctorat, (2) activitatea didactică desfășurată în cadrul catedrei de Chimie generală și anorganică și (3) propunerea de dezvoltare a carierei universitare. Activitatea științifică include următoarele domenii de cercetare: studiul nanomaterialelor pe bază de carbon și al precursorilor acestora; studiul diversilor antioxidanți cu structură polifenolică; evaluarea reactivității chimice. Modul de lucru se bazează în principal pe metodele chimiei computaționale, dar și pe metode experimentale precum extracția cu diferiți solvenți sau identificarea compușilor prin metode de analiză fizico-chimice.

O parte importantă a activității de cercetare o reprezintă caracterizarea nanomaterialelor și a precursorilor acestora, precum și utilizarea acestora în domeniul farmaceutic. Astfel, stabilitatea a cinci circulene a fost evaluată în funcție de energia totală și de valorile diferenței energetice HOMO-LUMO, calculate pentru structuri optimizate la niveluri de teorie HF și DFT. A fost cuantificat caracterul aromatic local al hidrocarburilor policiclice în cauză prin intermediul criteriului magnetic și geometric, și anume indicii NICS și HOMA. Au fost calculate proprietățile circulenelor coronen și sumanen din două fullerene teselate, iar rezultatele au fost comparate cu cele obținute pentru circulenele izolate. Evaluarea caracterului aromatic poate fi de ajutor în explicarea diferitelor aspecte legate de stabilitatea/reactivitatea acestor molecule. Datele obținute au sugerat că fullerenele teselate cu coronen și sumanen pot fi potențiali candidați pentru sinteza în laborator.

Un alt studiu a urmărit evaluarea proprietăților a trei circulene neplanare [4:6<sub>4</sub>], [7:6<sub>7</sub>] și [8:5<sub>8</sub>] la nivelul teoriei B3LYP/6-311+G(d,p). Din cauza lipsei unei definiții universale a caracterului aromatic, au fost folosite criterii magnetice, energetice și geometrice. Descriptori globali precum diferența HOMO-LUMO, exaltarea susceptibilității magnetice și indicele ASE concluzionează că „cel mai aromatic” dintre cei trei compuși este circulena [4:6<sub>4</sub>], urmat de [7:6<sub>7</sub>]. În schimb, entalpiile de formare arată o stabilitate mai mare a circulenei [7:6<sub>7</sub>], în timp ce descriptorii locali de aromaticitate conduc doar la diferențe nesemnificative între ciclurile exterioare ale circulenelor [4:6<sub>4</sub>] și [7:6<sub>7</sub>]. Toate criteriile utilizate în studiu sugerează antiaromaticitatea circulenei [8:5<sub>8</sub>].

Una dintre metodele prin care se pot ajusta proprietățile nanomaterialelor o reprezintă doparea cu heteroatomi. Astfel, au fost studiate efectele substituției unui (sau mai multor) atomi de carbon cu elemente din grupa a 15-a. A fost investigat posibilul

caracter aromatic al unei noi serii de heterobenzeni substituiți cu atomi de N, P, As, Sb și Bi. Valorile diferenței singlet-triplet arată că mai puțin stabili sunt heterobenzenii care conțin Sb și Bi și compușii acestora cu As, și anume (CH-Sb)<sub>3</sub>, (CH-Bi)<sub>3</sub>, (As-Sb)<sub>3</sub>, (As-Bi)<sub>3</sub>, (Sb-Bi)<sub>3</sub> și, de asemenea, heterobenzenii (N-P)<sub>3</sub> și (N-As)<sub>3</sub>. Dintre toți, (N-P)<sub>3</sub> și (N-As)<sub>3</sub> au fost clasificați ca având cel mai slab caracter aromatic. De asemenea, se remarcă o corelație între diferența HOMO-LUMO și indicele de electrofilitate global (diferența HOMO-LUMO mai mică, valori mai mari ale electrofilicității. Calculul descriptorilor globali ai reactivității a arătat că, după cum era de așteptat, o posibilă reacție de substituție electrofilă are loc la cel mai electronegativ heteroatom. Analiza NBO arată că, odată cu creșterea dimensiunii heteroatomilor, energia de stabilizare datorată interacțiunilor donor-acceptor scade.

Un alt studiu care a urmărit efectele substituției atomilor de carbon cu azot a analizat stabilitatea și proprietăților unor aza-fulerene. Astfel, au fost studiați o serie de diaza-derivați ai coronenului, o circulenă cu caracter aromatic și au fost propuse structurile unor noi aza-fulerene. Pe baza rezultatelor anterioare privind stabilitatea și caracterul aromatic al heterobenzenilor substituiți cu elemente din grupa 15, au fost luate în considerare cele trei tipuri de diaza-substituții: 1,2; 1,3; și 1,4.

Evaluarea aromaticității precursorilor nanomaterialelor (și anume, hidrocarburi aromatice policiclice și heterofulerene) oferă o bună caracterizare în ceea ce privește stabilitatea și proprietățile magnetice și geometrice ale acestora. Influența poziției heteroatomilor în structurile policiclice, care poate fi evaluată prin metode teoretice, este o informație valoroasă pentru sinteza viitoare a acestor compuși. Au fost investigate aspecte geometrice, energetice și magnetice privind aromaticitatea diaza-coronenilor și a aza-fulerenelor derivate. Conform criteriilor geometrice, cel mai pronunțat caracter aromatic este atribuit aza-derivaților 1,3-substituiți și 1,4-substituiți. De asemenea, modelul de substituție influențează puternic stabilitatea și proprietățile acestor compuși. Prezența atomilor de N numai în ciclurile exterioare pare să conducă la o mai bună conservare a aromaticității coronenului (1,2-aza-substituție și 1,3-aza-substituție).

Nanomaterialele pot fi utilizate ca sisteme de livrare eficiente a diferiților compuși biologic activ. Un alt studiu a urmărit capacitatea rombanelor, o clasă nouă de nanostructuri, de a fi utilizați ca sisteme de livrare pentru indometacin și derivații acestuia. S-au utilizat metode ale chimiei computaționale pentru a analiza interacțiunile dintre nanostructuri și compuși biologic activi. A fost efectuat un studiu de andocare a cinci liganzi (indometacin și patru derivați ai acestuia) pe 13 structuri noi din clasa rombanelor, cu scopul de a determina posibila utilizare a rombanelor ca sisteme de livrare a medicamentelor. Conform afinităților de legare calculate pentru complexii liganzi-rombelani, există patru structuri care au dat rezultate similare cu cele obținute pentru complexul de referință ligand-fulerenă C<sub>60</sub>. Pentru primul ligand, indometacin, cel mai mare raport rombelan/C<sub>60</sub> este de 0.89 și este atribuit C-rbl\_360. În ceea ce privește al doilea ligand (derivat I1), s-a obținut un raport îmbunătățit de 0.96 atât pentru C-rbl\_360, cât și pentru C-rbl\_420. Ada-rbl\_240 a dat cea mai bună afinitate de legare pentru liganzii I2 și I3 (0.96 și respectiv 0.93), în timp ce complexul C-rbl\_420-I4 are o afinitate egală de legare la complexul C<sub>60</sub>-I4. Rezultatele sugerează că structurile rombanelor care sunt caracterizate printr-o

diferență HOMO-LUMO mai mică sunt cele mai favorizate pentru valori mai mari ale afinității de legare la derivații indometacinului.

Un alt studiu a investigat proprietățile a cinci porfirine substituite cu grupări amino, hidroxil, fluor, aminoetil și hidroxietyl, în vederea utilizării acestora ca fotosensibilizatori în terapia fotodinamică. În acest sens, au fost calculate o serie de proprietăți, cum ar fi diferența dintre stările de energie singlet și triplet, polarizabilitatea, momentul dipolului, coeficientul de partiție și parametri sterici. Apoi, o serie de nanostructuri de tip rombanelic au fost investigate ca posibile sisteme de livrare pentru aceste porfirine substituite. Cele mai scăzute valori ale energiilor de legare au fost obținute pentru porfiringa fluorosubstituită (PHR\_III), care se datorează cel mai probabil caracterului său hidrofob. Cele mai bune rezultate au fost obținute pentru porfirinele caracterizate de cele mai mici valori ale suprafeței accesibile solventului, valori scăzute ale ovalității și caracter hidrofob. Ca urmare, studiile noastre viitoare vor fi îndreptate către proiectarea și investigarea unor porfirine care să prezinte caracteristicile menționate anterior. În ceea ce privește rombelanii, compușii care au dat cele mai bune rezultate în interacțiunea cu porfirinele sunt caracterizați de valorile cele mai mari ale energiei orbitalului molecular de frontieră LUMO. Trebuie menționat că șase din cei șapte rombelani investigați au dat rezultate mai bune decât fulerena C<sub>60</sub>.

Într-un alt studiu au fost caracterizate mai multe fulerene dopate cu atomi de azot, derivate din structura fulerenei C<sub>24</sub>. Proprietățile a șapte compuși cu formula generală C<sub>22</sub>N<sub>2</sub> și C<sub>20</sub>N<sub>4</sub> au fost investigate și comparate cu cele corespunzătoare pentru fulerena C<sub>24</sub>. Rezultatele au arătat că modelul de substituție influențează semnificativ proprietățile energetice, geometrice și magnetice ale fulerenelor. Calculele au fost efectuate folosind setul de bază 6-311G+, fiind folosite atât metodele Hartree-Fock, cât și DFT (funcțională B3LYP). Analiza orbitalilor moleculari de frontieră poate fi considerată un bun indicator al reactivității globale a unui compus. Unul dintre descriptorii bazați pe aceste energii este diferența dintre energia HOMO și LUMO, care poate fi reglată prin intermediul atomilor dopanți sau al grupărilor funcționale. Prezentul studiu și-a propus să investigheze influența numărului și poziției atomilor de azot asupra valorilor diferenței HOMO-LUMO. Rezultatele arată că s-au obținut diferențe HOMO-LUMO mai mari, asociate cu o reactivitate mai scăzută și o stabilitate mai mare, pentru fulerenele C<sub>24</sub>, 1a, 3a și 1b. S-a demonstrat că valorile calculate prin metoda HF sunt semnificativ mai mari decât cele obținute prin metoda DFT. Această diferență este o consecință a energiilor LUMO calculate la nivelul teoriei B3LYP/6-311G+. Aceeași ierarhie a fost obținută pentru potențialul chimic. Energiile orbitalilor moleculari de frontieră arată că prezența atomilor de azot duce la scăderea energiei orbitalilor HOMO și creșterea energiei orbitalilor LUMO, în comparație cu C<sub>24</sub>. De asemenea, diferența singlet-triplet a fost calculată ca parte a studiului proprietăților generale ale fulerenelor, pentru a evalua toate influențele posibile ale substituției cu atomi de azot și pentru a le lua în considerare pentru proiectarea de noi nanomateriale.

Au fost efectuate și studii de andocare moleculară pentru verificarea posibilității utilizării a fulerenelor C<sub>24</sub> dopate cu azot ca sisteme de livrare pentru două medicamente antivirale cu structură de adamantan. De asemenea, au fost calculați câțiva parametri

sterici ai fullerenelelor. Fullerenele  $C_{22}N_2$  se caracterizează prin valori similare ale ovalității și suprafeței accesibile solventului, indiferent de modelul de substituție. Influența majoră a numărului și poziției atomilor de azot a fost observată asupra valorilor coeficientului de partiție. Afinitățile de legare calculate arată că cele mai bune rezultate au fost obținute pentru fullerenele hidrofoabe 1a, 1b și  $C_{24}$ . Interacțiunile ligand-receptor au fost de tip „atoms-in close-contact”, cu ligandul (medicamentul derivat de adamantan) orientat spre partea fullerenelelor constând din atomi de carbon. Conform rezultatelor, s-au obținut afinități de legare mai mari sau egale (comparativ cu  $C_{24}$ ) pentru două dintre fullerenele studiate. Se poate afirma că cele mai bune afinități pentru medicamentele derivate din adamantan s-au obținut pentru fullerenele hidrofoabe, substituite cu doi atomi de azot și o diferență HOMO-LUMO mai mare. Dintre cei doi liganzi investigați, s-au obținut rezultate mai bune pentru rimantadină, compus caracterizat prin valori mai mari ale suprafeței accesibile solventului și un caracter hidrofob mai pronunțat decât cel al amantadinei.

Un alt studiu s-a ocupat de investigarea proprietăților de posibili fotosensibilizatori ale unor ftalocianine de fier, nichel și zinc. În acest sens, au fost calculate mai multe proprietăți precum valoarea diferenței HOMO-LUMO, momentul de dipol, lungimea de undă maximă, rezultatele sugerând că toți compușii investigați au proprietățile unui bun fotosensibilizator. Referitor la influența metalului central asupra proprietăților compușilor studiați, se poate afirma că energiile orbitalilor moleculari de frontieră HOMO și LUMO sunt foarte puțin influențate de tipul metalului central; ca urmare, parametri globali de reactivitate globală au valori similare pentru același tip de substituție, indiferent de metal. De asemenea, s-a observat că metalul central influențează parametri sterici ai ftalocianinelor; o lungime de legătură mai mare N-Fe (1.97 Å, comparativ cu 1.88 Å pentru Ni-N și Zn-N) a condus la valori diferite ale suprafeței accesibile Connolly și volumului Connolly exclus solventului pentru Fe-ftalocianine, comparativ cu Ni- și Zn-ftalocianinele. Principala influență asupra proprietăților metalo-ftalocianinelor rezultă din prezența substituenților. Diferențele sunt subliniate în valorile calculate ale descriptorilor de reactivitate. Prezența grupărilor metil conduce la energii mai mari pentru orbitalii HOMO și LUMO, în timp ce compușii amino-substituiți sunt caracterizați prin energii mai mici (ambele în comparație cu metalo-ftalocianine nesubstituite). O altă parte a studiului s-a ocupat de interacțiunile dintre fiecare metalo-ftalocianină și patru fullerene constând din 52 de atomi (fulerena  $C_{52}$  și trei fullerene dopate cu atomi izovalenți de azot și fosfor) ca posibile sisteme de livrare. Toate cele patru fullerene studiate au condus la obținerea celor mai bune afinități pentru Ni- și Zn-ftalocianinele substituite cu grupări metil.

Un alt domeniu de cercetare îl reprezintă studiul compușilor naturali cu caracter antioxidant. Astfel, a fost efectuat un studiu *ab initio* (HF/6-31G) pentru a evalua capacitatea antioxidantă a cianidinei, delfinidinei și malvidinei. Parametrii termodinamici (BDE, IP, PA, ETE) care caracterizează cele trei mecanisme posibile de captare a radicalilor liberi au fost calculați pentru fiecare dintre grupările hidroxil ale antocianidinelor considerate. Proprietățile electronice calculate ale antocianidinelor arată un caracter antioxidant mai pronunțat al grupărilor –OH din ciclul B fenolic B al cianidinei, delfinidinei și malvidinei.

De asemenea, proprietățile antioxidante a șase flavonoli au fost investigate la nivel teoretic HF/6-311+G(d,p), folosind drept solvent etanolul. Au fost luate în considerare toate cele trei mecanisme antioxidante HAT, SET-PT și SPLET, fiind calculați parametrii termodinamici corespunzători BDE (entalpia de disociere a legăturii), IP (potențialul de ionizare), PA (afinitatea pentru proton) și ETE (electron transfer enthalpy). Conform rezultatelor obținute pentru parametrul termodinamic BDE, un caracter antioxidant îmbunătățit este prezentat de grupările 3-OH, urmate de grupările hidroxil grefate pe nucleul benzenic B. Rezultate similare au fost obținute pentru funcțiile Fukui condensate, calculate pentru un atac radical. Rezultatele sugerează reactivitatea crescută atât a grupurilor 3-OH, cât și a grupelor OH de pe ciclul B în cazul unui mecanism radicalic (în special a flavonolilor care prezintă o configurație de tip catecol). În ceea ce privește valorile calculate ale potențialului de ionizare IP, prezența unui număr mai mare de grupări OH pe ciclul B duce la creșterea activității antioxidante. În ceea ce privește valorile afinității pentru proton PA, când există două grupe OH în poziție catecolică (fisetină, gosipetină și miricetină), una dintre ele se caracterizează printr-o valoare scăzută a afinității pentru proton PA, în timp ce cealaltă grupare OH prezintă caracterul cel mai puțin acid dintre grupele hidroxil ale flavonolilor.

Un alt studiu a urmărit caracterizarea printr-o serie de parametri sterici a șase antociani sub diverse influențe de pH-ul mediului: cationi de flaviliu, semicetali și baze chinoidale. De asemenea, au fost analizate interacțiunile acestora cu alfa-, beta- și gama-ciclodextrine, în vederea evaluării posibilității de încapsulare. În ceea ce privește influența descriptorilor formei moleculare, rezultatele au arătat că există trei antociani care sunt favorizați: cianidin-3-O-rutinozida, malvidin-3-O-glucozida și delfinidin-3-O-rutinozida. Toate aceste structuri sunt caracterizate printr-un număr mai mare de atomi acceptori și donori în formarea de legături de hidrogen. O altă proprietate specifică acestor trei compuși este suprafața accesibilă solventului Connolly aflată în intervalul 700-750 Å<sup>2</sup>, în timp ce volumul exclus solventului are valori în domeniul 390-460 Å<sup>3</sup>. Ovalitatea este similară pentru cele trei specii: 1.498, 1.505 și, respectiv, 1.526. Rezultatele andocării moleculare arată că afinitatea antocianilor investigați pentru α-ciclodextrină este mult mai scăzută decât cele corespunzătoare β- și γ-ciclodextrinelor. Acest lucru se datorează dimensiunii relativ mari a celor șase antociani, care permite doar o includere parțială în molecula gazdă în cazul α-ciclodextrinei. De asemenea, se poate observa că antocianidin-3-rutinozidele sunt favorizate pentru formarea complexelor de incluziune cu ciclodextrinele. Doar două antocianidin-3-O-glucozide, și anume oenina și miricetina, au cele mai mari afinități de legare față de β-ciclodextrină (sub formă de cation flaviliu și bază chinoidală (tautomer 1) - oenina și bază chinoidală (tautomer 2)- mirtilina). Calculul sarcinilor atomice Mulliken a arătat că formarea legăturilor de hidrogen este influențată în mare parte de aspecte geometrice, și nu de sarcinile atomice. Nu există diferențe semnificative în ceea ce privește valorile obținute pentru beta- și respectiv gama-ciclodextrine. Ținând cont de faptul că beta-ciclodextrinele sunt mai puțin costisitoare decât derivații lor gama, se poate spune că beta-ciclodextrinele reprezintă o alegere optimă ca moleculă gazdă pentru acești compuși.

Un alt capitol este dedicat studiului reactivității chimice, în special a compușilor heterociclici. Unul dintre aceste studii s-a ocupat cu investigarea tautomerismului tiol-tionă în acidul 2-(5-mercapto-1,3,4-tiadiazol-2-il)tioacetic. Constanta de aciditate a fost calculată folosind două metode teoretice: una bazată pe reacții izodesmice, iar cealaltă a folosit două cicluri termodinamice. Rezultatele conduc la concluzia că, în soluție apoasă, tautomerul dominant este forma de tiol a acidului 2-(5-mercapto-1,3,4-tiadiazol-2-il)tioacetic). O altă serie de cicluri termodinamice a fost utilizată pentru calculul potențialului de electrod al cianidinei. S-a determinat o valoare de 0.414 V pentru potențialul de electrod al celui mai stabil conformer al cianidinei. Compararea cu rezultatele experimentale duce la o eroare de calcul de 0.1 V, care este atribuită subevaluării energiilor libere calculate în cadrul modelului de calcul folosit. Un alt studiu a urmărit evaluarea reactivității tiosemicarbazonei 5-nitrofuran-2-carboxaldehidei, compus utilizat drept ligand în obținerea diversilor complecși metalici. Este binecunoscut faptul că un complex metalic rezultă din interacțiunile dintre orbitalii de frontieră HOMO ai ligandului și orbitalii LUMO ai metalului. În acest sens, s-a făcut o estimare a orbitalilor HOMO ai ligandului considerat, și anume tiosemicarbazona 5-nitrofuran-2-carboxaldehidei. Orbitalii moleculari de frontieră HOMO apar localizați în principal la atomul de sulf, rezultatele fiind confirmate și de valorile funcției Fukui, care indică atomul de sulf ca fiind cel atomul cu cel mai important caracter donor de electroni al compusului investigat. Un alt studiu a urmărit investigarea caracterului donor de electroni a zece derivați de bis-benzazol- piridină și bis-benzazol-triazină și posibila lor utilizare ca liganzi. Funcțiile Fukui (calculate pentru un atac electrofil) au arătat că reactivitate mai mare au atomul de azot  $sp^2$  (sau atomul de azot „piridinic”) al benzimidazolului și, respectiv, benzotiazolului. Descriptorii de reactivitate globală au condus la concluzia că, cei mai eficienți liganzi sunt derivații de bis-benzimidazol-piridină.

În completarea activității științifice, teza prezintă și activitatea didactică și profesională a autoarei. Activitatea didactică este centrată pe prezentarea materialelor elaborate pentru studenți, coordonarea activității de voluntariat VADA în cadrul disciplinei, precum și activitatea de îndrumare a studenților la manifestări științifice specifice și elaborarea lucrărilor de licență. Activitatea profesională prezintă parcursul academic al autoarei, împreună cu sumarizarea rezultatelor cercetării. Este prezentat și planul de dezvoltare a carierei universitare, care include și noile direcții de cercetare propuse de către autoare.