

2021

## PROGRAM DE CERCETARE 1

# PROIECTAREA MOLECULARĂ ASISTATĂ DE CALCULATOR.

*Coordonator:*

*Dr. Ing. Liliana Păcureanu, CS II*

*Programul cuprinde două proiecte de cercetare:*

**1.1. Studiul proprietăților biologice, toxicologice și tehnice ale compușilor organici prin chemometrie, metode cuanto-chimice, de modelare moleculară și tehnici QSAR/QSPR/QSTR.**

**1.2. Aplicații ale metodelor de modelare moleculară la liganzi activi pe proteine membranare și protein-kinaze**

*Obiectivele Programului*

- Modelarea prin tehnici QSAR, QSPR și de chimie computațională în domeniul unor compuși biologici activi de interes farmacologic și a unor compuși chimici cu proprietăți țintă dorite.
- Adaptarea strategiei și tehnicii de calcul moderne din domeniu și contribuții originale la metodică (PLS).
- Cercetări în domeniul tratării formale a spațiului chimic prin analiza în limitele formalismului funcționalei densitate a câmpului, potențialului și forței chimice.
- Construirea seturilor noi standard de validare pentru metodele de screening virtual și evaluarea performanțelor metodelor de *screening* virtual
- Obținerea unor modele de homologie 3D a unor receptori GPCR.
- Studii de andocare a liganzilor în situsul activ al modelelor 3D ale receptorilor
- Obținerea unor modele de farmacofori pentru agoniști sau antagoniști ai receptorilor GPCR, protein-kinaze, receptori nucleari, etc.
- Utilizarea tehnicilor de modelare moleculară pentru modelarea structurii moleculare și electronice a conformerilor de joasă energie ai liganzilor care fac parte din seriile de agoniști sau antagoniști propuse pentru studiu.
- Calcularea teoretică a unor proprietăți sterice, electronice și de hidrofobicitate care ar putea fi importante pentru activitatea biologică a liganzilor.
- Screeningul prospectiv al bazelor de date de compuși cu activitate biologică pentru detectarea de structuri cu noi potențială activitate biologică.
- Identificarea unor compuși bioselectivi cu schelet de tip flavonoidic din baze de date globale de activități biologice.
- Obținerea de seturi standard de inhibitori selectivi/neselectivi ai cistein kinazelor.
- Cartografierea librărilor de compuși, analiza și interpretarea rezultatelor.
- Investigarea assay-urilor confirmatorii din baza de date PubChem, identificarea hit-urilor frecvente, a inhibitorilor luciferazei, caracterizarea, modelarea lor și contruirea unor librării de compuși chimici utile la dezvoltarea și testarea metodelor de screening virtual.
- Investigarea impactului mutațiilor asupra modului de legare al liganzilor și implicit asupra conformației receptorului, cu evidențierea interacțiilor care care stabilizează conformația receptorului prin intermediul dinamicii moleculare.
- Estimarea afinității de legare a liganzilor pentru a prioritiza conformația preferată a receptorului.

- Identificarea unor proteine din clasa receptorilor cuplați cu proteine G (GPCR) care reprezintă potențiale ținte pentru insecticide.
- Repoziționarea computațională a medicamentelor pentru diferite ținte biologice.

*Stadiul actual al cunoștințelor în domeniu:*

Proiectarea moleculară asistată de calculator este denumirea folosită curent pentru un domeniu larg, care cuprinde chimia teoretică, chimia computațională, relațiile structură-proprietăți-activitate, modelarea moleculară, simularea interacțiunilor receptor-ligand. Pe lângă aceste domenii teoretice mai cuprinde și metode experimentale automatizate privind sinteza unui număr mare de derivați și screening-ul, rapid și în masă, privind afinitățile acestora pentru diferiți receptori – chimia combinatorială.

Construirea și utilizarea unor descriptori moleculari cu semnificație fizică apriorică, clar definită, este un element esențial pentru orice studiu QSPR și QSAR. Numai în acest mod pot fi puse clar în evidență efectele care intervin și natura factorilor responsabili de efectul biologic observat sau de proprietatea fizico-chimică măsurată, în acord cu natura forțelor intermoleculare relevante. Calculul computerizat, simplu și rapid, pentru orice tip de structuri moleculare, de la cele simple până la cele mai complexe, cu sute de mii de atomi, este un deziderat care poate fi astfel atins. În plus, deși procesul poate fi mai lung decât un an, implicând eforturi financiare și umane mult mai mari, putem face estimări în privința următoarelor aspecte:

1. Valorificarea (științifică și financiară a) modelului computerizat bazat pe metode originale, dezvoltarea și îmbunătățirea variantelor existente [1], util în cercetarea academică și industrială din domeniul proiectării substanțelor bioactive (drug design).
2. Construirea și interpretarea mecanismelor de interacțiune receptor biologic-ligand.
3. Detectarea unor structuri noi cu potențial biologic specificat, respectiv eliminarea moleculelor lipsite de interes aplicativ.

Scopul principal al acestui program este în primul rând adaptarea strategiei și a tehnicii de calcul moderne din domeniu, dar și contribuții originale la metodică (PLS) [1]. La fel de importantă este aplicarea tehnicilor din domeniul proiectării moleculare asistată de calculator la teme de interes pentru Institutul de Chimie: relații structură – coloranți – absorbție pe fibră, relații structură-activitate biologică în clasele unor substanțe potențial biologic active sintetizate în institut, contribuții la elucidarea unor mecanisme de reacții studiate în cadrul institutului, contribuții la modelarea moleculară și studii QSAR la liganzi cu proprietăți ecotoxice sau biomedicale și contribuții la relația structură - proprietăți pentru coloranți și combinații pentru coloane cromatografice cu proprietăți chirale.

La acestea se adaugă o serie de cercetări în domeniul tratării formale a spațiului chimic prin analiza în limitele formalismului funcționalei densitate a câmpului, potențialului și forței chimice.

Cheminformatica (sau chemoinformatica) este o știință relativ nouă care a evoluat din alte discipline mai vechi cum sunt chimia computațională, chemometrică, QSAR, informatica chimică, etc. și a luat naștere ca răspuns la problematica actuală îndreptată spre optimizarea diversității librăriilor chimice rezultate din sinteza combinatorială [2] și la prelucrarea a rezultatelor provenite din experimente de tip *High-Throughput Screening*. În ultimii ani s-au dezvoltat multe metode de investigare a diversității chimice, a similarității structurale, algoritmi de clasificare (supervizată - metode de învățare supervizată și nesupervizată - clusterizare) și selecție, anotarea librăriilor chimice, etc. S-au dezvoltat noi tehnologii pentru recunoașterea moleculelor lead-like și drug-like din cadrul librăriilor chimice. Un număr semnificativ de ținte biologice noi au fost identificate în cadrul proiectului Genomul Uman și prin tehnicile de biologie moleculară modernă. În cazul unor ținte biologice, cum sunt proteinele membranare este foarte dificil să se obțină informații structurale despre aceste proteine. Una dintre problemele esențiale este optimizarea structurală a compușilor ghid deoarece aproximativ 40% din structurile candidate sunt excluse din cadrul programelor de descoperire de medicamente din cauza problemelor legate de absorbție, distribuție, metabolism, excreție și toxicitate - ADMET.

Din acest motiv, noile strategii de descoperire de medicamente reprezintă o provocare pentru chemoinformaticieni în ceea ce privește: (i) extragerea informației pertinente dintr-un volum mare de date provenite din experimentele HTS; (ii) stabilirea profilului polifarmacologic al librăriilor chimice; (iii) elaborarea de metodologii *in silico*, eficiente pentru predicția proprietăților ADMETox; (iv) generarea de noi metodologi de evaluare a rezultatelor obținute cu ajutorul metodelor de screening virtual.

Metodologia de andocare ligand-receptor are o vechime de 35 de ani și își are originea în articolul lui Levinthal și colab. care urmăreau să prezică conformațiile hemoglobinei [3]. Andocarea moleculară a devenit tot mai mult utilizată pentru predicția afinității de legare a moleculelor cu potențial terapeutic, însă multe probleme au rămas nerezolvate cum sunt abordarea flexibilității moleculare, solvatarea, și nu în ultimul rând prezicerea corectă a afinităților de legare. Numărul mare de complecși în care receptorii umani sunt co-cristalizați cu diferiți liganzi și care au fost investigați cu ajutorul cristalografiei de raze X permit folosirea screening-ului virtual pentru evaluarea rapidă a energiei de legare dintre ligand și receptor. Funcțiile scor calculează energia de legare ligand-receptor însă în prezent există o serie de limitări în special cele datorate neglijării efectelor de solvatare și a celor entropice. În mod tradițional se consideră că puterea predictivă a tehnicilor de andocare este mai slabă decât a metodelor QSAR moderne.

Modelarea prin omologie, este metoda cea mai recunoscută și mai eficace de prezicere teoretică a structurilor proteice. În ciuda progresului pe care l-au înregistrat metodele *ab initio* în domeniul predicției structurale a proteinelor modelarea prin omologie (comparativă) rămâne singura metodă de încredere în prezicerea structurilor 3D proteice cu o acuratețe comparabilă cu cea a metodelor experimentale de rezoluție joasă. Se consideră că aminoacizii conservați și regiunile similare sunt consecințe ale relațiilor funcționale, structurale și evoluționare dintre secvențe. Modelarea prin omologie este cea mai eficientă cale pentru obținerea informațiilor necesare pentru proteinele de interes, modelele comparative putând fi de ajutor în identificarea situsurilor active (de legare), docarea liganzilor mici, design-ul mutațiilor pentru testarea ipotezelor privind funcțiile proteinei. Construirea de modele de homologie este facilitată de faptul că regiunea transmembranară a GPCR din clasa A este destul de bine conservată [4]. Acuratețea modelelor de homologie este limitată de nesiguranța cu care se pot modela loop-urile intra- și extra-celulare, care variază destul de mult în ceea ce privește lungimea, compoziția aminoacizilor, chiar și în cazul GPCR foarte asemănători.

În scopul analizelor ce urmăresc în special studiul activității biologice ale compușilor chimici, vor fi explorate baze de date publice ce cuprind cu metodelor chimiei computaționale și a cheminformaticii. Printre bazele de date mari ce stochează activități biologice, modul în care au fost obținute și structurile compușilor chimici se numără ChEMBLdb, PubChem, DrugCentral [5] etc. Compușii pot fi descriși cu ajutorul diversilor descriptori moleculari (bazați în funcție de situație pe structura bi- sau tri-dimensională a structurilor): fizico-chimici (MW, logP etc), amprente moleculare topologice (Morgan FingerPrints), descriptori farmacoforici (Pharmacophore Fingerprints) etc. Aceste sunt generate cu ajutorul programelor specializate: Chemaxon, OpenEye, Knime Platform, R statistical environment [6], PaDEL-Descriptor, etc. Metode de similaritate (Tanimoto, Dice etc), de învățare supervizată (e.g., *random forest*) și nesupervizată (de grupare sau *clustering*; e.g., Self-Organizing Maps [7]) folosesc acești descriptori pentru a căuta și prezice compuși cu activitate apropiată pe o țintă sau pe un grup de ținte-biologice. Pentru evaluarea rezultatelor (predicțiilor) se folosesc diferite metode și parametri ce pot cuantifica performanța metodologiei aplica în funcție de scopul studiului [8]. Astfel, se obțin seturi de compuși cu proprietăți dorite e.g., ColBioS-FlavRC, PubChemKinIna, seturi de modelare și studiu a inhibitorilor kinazici (9 nou) etc. Mai departe se pot izola proteine receptor a căror interacțiuni cu seturi mici (prezise) de compuși sunt supuse unor metode mai detaliate de analiză, e.g., andocare, dinamică moleculară etc. Este de dorit ca structurile proteinelor, accesate din baza de date RCSB PDB (PDB; <http://www.rcsb.org/pdb/>), să fie înainte evaluate (de exemplu pe baza parametrului Diffraction-Point Index, ce cuantifică

eroarea medie de poziție a atomilor din cristal) pentru alegerea celor mai potrivite structuri pentru analiza interacțiunilor cu liganzii. Sinergismul și complementaritatea metodelor chiminformatice pot confirma și accelera descoperirea unor compuși chimici noi relevante pentru industria farmaceutică.

Dinamica moleculară este o metodă a chimiei computaționale care studiază mișcarea atomilor și moleculelor, utilizând ecuațiile mișcării ale lui Newton, pentru a simula evoluția în timp a unui set de atomi care interacționează sau traiectorie. Aceste metode depind de descrierea modului de interacție al atomilor, definit prin câmpul de forte. Dinamica moleculară se aplică cu succes în proiectarea și descoperirea de materiale noi [9], rafinarea structurii tridimensionale a proteinelor și acizilor nucleici, precum și în studierea mișcării acestora cu scopul de a modela interacțiile cu alte molecule bioactive. În domeniul descoperirii de medicamente, metoda este folosită cu succes în proiectarea de medicamente pe baza structurii țintei biologice, proteina cu care molecula mica (small molecule) interacționează. Astfel, dinamica moleculară a fost utilizată cu succes pentru elucidarea modului de legare al moleculei active în situsul receptorial, în studii de andocare moleculară de volum ridicat pentru a genera o conformație a receptorului care diferă de cea disponibilă din structura de raze X și/sau ca filtru final pentru selectarea compușilor cu potențial pentru testarea biologică [10]. De asemenea, simulările de dinamică moleculară se aplică cu succes pentru studierea modificărilor conformaționale pe care ligandul le induce receptorului după legare precum și pentru a studia influența mutațiilor asupra conformației și implicit stabilității proteinei.

Dinamica moleculară este o metodă de calcul extrem de intensivă din punct de vedere computațional și din acest motiv consumatoare de timp. Pentru a obține rezultate valide din punct de vedere statistic durata simulărilor trebuie să aproximeze cinetica proceselor naturale.

1. Zhang Y, Lorsch B.A., Castetter S., Lambert W.T., Kister J., Wang N.X., Klittich C.J.R., Roth J., Sparks T.C., Loso M.R., Physicochemical property guidelines for modern agrochemicals, *Pest. Manag. Sci.* 74 (9), 1979-1991, **2018**.
2. López-Vallejo F., Nefzi A., Bender A., Owen J.R., Nabney I.T., Houghten R.A., Medina-Franco J.L., Increased Diversity of Libraries from Libraries: Chemoinformatic Analysis of Bis-Diazacyclic Libraries *Chem Biol Drug Des.*, 77(5), 328–342, **2011**.
3. Levinthal C., Wodak S.J., Kahn P., Dadvanian A.K., Hemoglobin Interaction in Sick Cell Fibers. I: Theoretical Approaches to the Molecular Contacts, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 72(4), 1330–1334, **1975**.
4. Jacobson K.A., Costanzi S., New Insights For Drug Design From The X-ray Crystallographic Structures of GPCRs, *Mol. Pharmacol.*, 82, 361–371, **2012**.
5. Ursu O., Holmes J., Knockel J., Bologa C.G., Yang J.J., Mathias S.L., Nelson S.J., Oprea T.I. DrugCentral: online drug compendium. *Nucleic Acids Res*, 45(D1), D932-D939, **2017**
6. *R Core Team R: A Language and Environment for Statistical Computing, version 3.2.3; The R Foundation: Vienna, Austria, 2015; <http://www.R-project.org/>,*  
molecular descriptors and fingerprints. *J Comput Chem*, 32(7), 1466-1474, **2011**
7. Kohonen T. Essentials of the self-organizing map. *Neural Netw*, 37, 52-65, **2013**
8. Avram S., Bora A., Halip L., Curpan R. Modeling Kinase Inhibition Using Highly Confident Data Sets. *J Chem Inf Model*, 58(5), 957-967, **2018**
9. Sinnott S.B., Brenner D.W. Three decades of many-body potentials in materials research. *MRS Bulletin*. **2012**, 37(5), 469–473.
10. Zhao H., Caflisch A. Molecular dynamics in drug design, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 91(1), 4-14.

*Rezultate scontate:*

- Obținerea unor relații cantitative structură – proprietăți - activități biologice și structură - reactivitate cu posibilitate de predicție în scop de proiectare de molecule cu proprietăți dorite.

- Obținerea de relații cantitative structură-toxicitate pentru proiectarea de noi compuși cu proprietăți îmbunătățite care să conducă la avantaje ecologice și economice prin împiedicarea penetrării compușilor toxici în mediu.
- Obținerea unor relații cantitative structură – proprietăți/activități biologice ale compușilor cu activitate agrochimică cu posibilitate de predicție în scop de proiectare de molecule cu proprietăți dorite.
- Descrierea formală a spațiului chimic cu posibilități de dezvoltare a unei teorii unitare a reactivității chimice, prin introducerea unor mărimi cantitative unitare: potențialul chimic, duritatea și forța chimică.
- Construirea seturilor noi de validare pentru metodele de screening virtual și evaluarea performanțelor metodelor de *screening* virtual
- Asamblarea unor librării de compuși chimici cu activitate biologică pe baza unor criterii prestabilite (acțiune farmacologică, selectivitate, compuși problematici identificați prin high throughput screening)
- Obținerea unor farmacofori care sa descrie caracteristicile relevante pentru inhibitia unor kinaze similare implicate in procese inflamatorii sau generarea diferitelor tipuri de cancer (colon, mamar, etc.).
- Studii de dinamică moleculară a modificărilor conformaționale pe care ligandul le poate induce receptorului, precum și influența mutațiilor asupra conformației receptoriale, atunci când ligandul ocupă situsul activ al receptorului.
- Estimarea afinității de legare a liganzilor, prioritizarea conformației preferate a receptorului.
- Identificarea receptorilor GPCR caracterizați având situs de legare primar similar cu receptorii orfani.
- Predicția capacității inhibitorii a unor liganzi și obținerea pofilelor kinazelor.
- Cartografierea unor librării de compuși.
- Repoziționarea computațională a medicamentelor pentru diferite ținte biologice.

#### *Modul de valorificare al rezultatelor*

Rezultatele cercetarilor vor fi publicate în primul rând în reviste cu IF cotate ISI:

- Rev. Roum. Chim. (cel puțin 10 lucrări)
- Rev. Chim. (Bucharest) (cel puțin 3 lucrări)
- Pharm. Res. (cel puțin 4 lucrări)
- Struct. Chem. (cel puțin 5 lucrări)
- Mol. Pharm. (cel puțin 3 lucrari)
- J. Chem. Inf. Comput. Sci. (cel puțin 3 lucrări)

*Durata:* 2017 – 2022

### **PROIECTUL DE CERCETARE 1.1:**

#### **STUDIUL PROPRIETĂȚILOR BIOLOGICE, TOXICOLOGICE ȘI TEHNICE ALE COMPUȘILOR ORGANICI PRIN CHEMOMETRIE, METODE DE CUANTO-CHIMICE, DE MODELARE MOLECULARĂ ȘI TEHNICI QSAR/QSPR/QSTR**

a) Coordonator:

**Dr. ing. Simona Funar-Timofei, CS I**

b) Colectiv de cercetare:

- Dr. Ramona Curpăn, CS II
- Dr. Liliana Halip, CS III
- Dr. Alina Bora, CS III
- Dr. Sorin Avram, CS III
- Dr. Ana Borota, CS III
- Dr. Crișan Luminița, CS III

- Dr. Cristian Neanu, CS III

Colaboratori externi:

- Prof. dr. Takahiro Suzuki, Natural Science Laboratory, Toyo University, Tokyo, Japonia
- Prof. Dr. Craig Jordan, Dr. Philipp Maximov, University of Texas MD Anderson Cancer Center, USA

### Scopul proiectului

Construirea și utilizarea unor descriptori moleculari cu semnificație fizică apriorică, clar definită, este un element esențial pentru orice studiu QSPR și QSAR. Numai în acest mod pot fi puse clar în evidență efectele care intervin și natura factorilor responsabili de efectul biologic observat sau de proprietatea fizico-chimică măsurată, în acord cu natura forțelor intermoleculare relevante. Calculul computerizat, simplu și rapid, pentru orice tip de structuri moleculare, de la cele simple până la cele mai complexe, cu sute de mii de atomi, este un deziderat care poate fi astfel atins. În plus, deși procesul poate fi mai lung decât un an, implicând eforturi financiare și umane mult mai mari, putem face estimări în privința următoarelor aspecte:

- a. Valorificarea modelului computerizat bazat pe metode originale, util în cercetarea academică și industrială din domeniul proiectării substanțelor bioactive (drug design).
- b. Identificarea și interpretarea mecanismelor de interacțiune receptor biologic-ligand.
- c. Detectarea unor structuri noi cu potențial biologic specificat, respectiv eliminarea moleculelor lipsite de interes aplicativ.
- d. Construirea, interpretarea mecanismelor structură-proprietăți ale coloranților, compușilor macromoleculari cu heteroatomi, medicamentelor, compușilor cu activitate agrochimică și ale altor compuși de interes în vederea prezicerii de noi compuși cu proprietăți îmbunătățite.

Scopul principal al acestui proiect este adaptarea strategiei și tehnicii de calcul moderne din domeniu la studiul proprietăților biologice, toxicologice și tehnice ale compușilor organici. La fel de importantă este aplicarea tehnicilor din domeniul proiectării moleculare asistate de calculator la teme de interes pentru Institutul de Chimie Timișoara: relații structură – coloranți – absorbție pe fibră/toxicitate, relații structură-proprietăți în clasele unor polimeri sintetizați în institut, contribuții la elucidarea unor mecanisme de toxicitate și la relația structură - proprietăți ale unor compuși macromoleculari, coloranți, compuși cu activitate agrochimică și alți compuși de interes, contribuții la modelarea moleculară și studii QSAR la liganzi cu proprietăți ecotoxice sau biomedicale.

Cercetările incluse în acest proiect vor face parte din colaborări cu teme de cercetare cu un caracter experimental din cadrul altor proiecte de cercetare din cadrul Institutului de Chimie Timișoara.

Prin studii QSAR privind toxicitatea coloranților, a intermediarilor acestora, a polimerilor și a unor medicamente se vor prevedea noi structuri de compuși cu toxicitate redusă.

Studiile QSAR se vor aplica compușilor agrochimici pentru a descoperi compuși care se leagă selectiv de receptori potriviți din speciile țintă și care să aibe proprietăți fizico-chimice potrivite pentru a atinge ținta atunci când sunt distribuite sub formă de spray pe câmpuri. Prin aplicarea metodologiei QSAR se va studia relația dintre structura acestor compuși și activitatea lor biologică, precum și toxicitatea acestora față de oameni, plante și alte animale. Se va urmări analiza proprietăților fizico-chimice și elementelor structurale care separă pesticidele de alte clase de substanțe chimice (produși naturali, compuși de sinteză, medicamente) și definesc tipurile de activitate agrochimică (ierbicide, insecticide, fungicide, etc). Se vor selecta compuși cu activitate pesticidă din diverse clase (ierbicide, fungicide, etc) utilizând metode de ligand-based și structure-based design. Vor fi studiate clase de compuși cu activitate agrochimică prin metode calitative și cantitative statistice și prin analiză multivariată.

Se vor utiliza studii de docare moleculară pentru studierea interacțiilor dintre compușii activi și aminoacizii situsului de legare al proteinei țintă, precum și pentru identificarea

conformațiilor bioactive acolo unde acestea nu au fost determinate experimental prin cristalografie de raze X.

Se vor elabora noi abordări și teorii privind mecanismele de acțiune ale fenomenelor biologice, termodinamice și toxicologie, precum și ale unor proprietăți tehnice ale compușilor incluși în acest proiect, care nu au fost studiate până în momentul de față.

Se va studia modul de interacție al unor modulatori selectivi sintetici, de tip trifeniletilenic (TPE), benzotiofenici, TTC-352 și BMI-135 cu receptorul estrogenic alfa în conformație nativă și mutantă pentru a elucida mecanismul de acțiune la nivel molecular al acestor compuși, precum și influența mutațiilor asupra conformației receptoriale, responsabile de rezistența indusă la terapiile antiestrogenice în cancerul mamar.

Vor fi identificați receptori care din perspectiva localizării lor în specii diferite să poată fi manipulați fie în vederea descoperii de noi medicamente, fie ca ținte pentru noi insecticide care vizează insectele vectori de transmitere a unor boli infecțioase.

Vor fi realizate modele structurale terțiare și cuaternare pentru diverse proteine cu rol de ținte terapeutice și/sau agrochimice pe baza cărora vor fi derivate informații importante privind structura și interacțiile dezirabile ale liganzilor cu acestea.

Vor fi realizate modele structurale terțiare și cuaternare pentru proteine cu rol de ținte agrochimice pe baza cărora vor fi derivate informații importante privind structura și interacțiile dezirabile ale liganzilor cu acestea.

Se vor analiza modificările structurale 3D induse de mutațiile de la nivelul situsului de acțiune (enzima ALS) al erbicidelor pentru care mai multe plante invazive au dobândit rezistență. Pe baza concluziilor obținute vor fi propuși noi compuși naturali ca potențiale erbicide care ar putea preveni problema rezistenței.

Se va proiecta o interfeță web și aplicații pentru accesul și gestionarea de la distanță a informației stocate în bazele de date prin utilizarea de interfețe și limbaje de programare specifice. Se va urmări validarea naturii diferiților liganzi și a interacțiunilor acestora, pentru înțelegerea preciziei interacțiunilor structurilor macromoleculare.

### Rezultate estimate:

#### Tema 1.1.1

- Prin studii QSTR privind toxicitatea unor compuși de interes se pot prevedea noi structuri de compuși cu toxicitate redusă. Se pot găsi noi clasificări ale compușilor studiați în funcție de toxicitatea acestora și noi modele pentru fiecare clasă de compuși studiați. Studii de tip structură-toxicitate pot conduce la o reducere globală a costului de lansare de noi compuși cu toxicitate redusă.
- Obținerea unor relații cantitative structură – proprietăți/activități biologice cu posibilitate de predicție în scop de proiectare de molecule cu proprietăți dorite.
- Obținerea unor relații cantitative structură – proprietăți/activități biologice ale compușilor cu activitate agrochimică cu posibilitate de predicție în scop de proiectare de molecule cu proprietăți dorite.
- Evaluarea riscului alimentar al reziduurilor de pesticide prin abordarea unei strategii inovative bazate pe metode chemometrice.
- Rezultatele obținute vor fi comunicate la manifestări științifice și publicate în reviste de specialitate.

#### Tema 1.1.2

- Analiza modului de legare al unor modulatori SERM, derivați benztiofenici și trifeniletilenici, în situsul activ al ER $\alpha$ , pentru a identifica interacțiile specifice responsabile pentru legarea compușilor.
- Studiul prin simulări de dinamică moleculară, stabilitatea sistemelor ligand-receptor ER și modificările conformaționale pe care liganzii le induc receptorului, responsabile de profilul biologic dual al acestor compuși.
- Studiul impactului mutațiilor asupra modului de legare al liganzilor și implicit asupra conformației receptorului, cu evidențierea interacțiilor care stabilizează conformația receptorului ER $\alpha$ .
- Analizeze modificările conformaționale pe care mutațiile le induc în structura receptorului și modul cum afectează interacția receptor-ligand.
- Estimarea afinitatii de legare a liganzilor pentru a prioritiza conformația preferată a receptorului ER $\alpha$ , agonistă sau antagonistă.
- Rezultatele obținute vor fi comunicate la manifestări științifice și publicate în reviste de specialitate.

### Tema 1.1.3

- Obținerea de modele structurale 3D pentru enzima acetolactat sintetază (ALS) din cadrul mai multor specii invazive.
- Evaluarea diferențelor stereochemice survenite în urma mutațiilor responsabile de rezistența buruienilor la erbicide și a rolului acestora.
- Virtual screening al unor biblioteci de compuși naturali pentru identificarea de noi erbicide ecologice.
- Diseminarea rezultatelor prin publicații în reviste de specialitate și prin comunicări la manifestări științifice.

### Tema 1.1.4

- Actualizarea indicatorului DPI calculat cu ecuațiile Cruickshank și Blow la întreaga baza de date PDB (~ 160.000 proteine).
- Propunerea de soluții pentru reducerea procentului de eroare la calcularea DPI (pentru ~ 22% din proteinele din PDB, DPI nu poate fi calculat cu informațiile depozitate în fișierele .pdb).
- Prelucrarea și evaluarea rezultatelor prin compararea indicatorilor DPI și QI.
- Propunerea de criterii pentru alegerea cristalelor pentru chimia computațională.
- Rezultatele obținute vor fi comunicate la manifestări științifice și publicate în reviste de specialitate.

### ***Tema 1.1.1 Studiul proprietăților toxicologice și tehnice ale compușilor organici prin chemometrie, metode cuanto-chimice, de modelare moleculară și tehnici QSPR/QSTR***

#### Stadiul actual al cunoștințelor în domeniu:

Relațiile cantitative structură-proprietăți (QSPR) corelează structura chimică cu o mare varietate de proprietăți fizice, chimice, biologice (inclusiv biomedicale, toxicologice, ecotoxicologice) și tehnologice (cum este temperatura de vitrifiere a polimerilor, concentrații micelare critice ale agenților tensioactivi) [1]. Corelări adecvate pot fi utilizate în predicția de proprietăți eventual nemăsurate încă ale compușilor ori chiar nesintetizați. Metodele tip QSAR sunt utilizate și ca instrumente de precizie a toxicității acute a compușilor chimici atunci când datele experimentale sunt puține sau inexistente [2]. Analizele QSAR aplicate în toxicologie au



în general două scopuri: 1) de a determina cât mai precis caracteristica structurală moleculară care este legată de producerea unui efect toxic specific și 2) definirea căilor prin care alterarea structurii moleculare și astfel toate proprietățile unui compus influențează potențialul toxic.

Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară (EFSA) a raportat că peste 97% din probele de alimente monitorizate conțin niveluri ale reziduurilor de pesticidelor care se situează sub limitele legale. Reziduurile pot apărea în alimente, fără a depăși nivelurile aprobate. Dispozițiile legale pot conduce la subevaluarea sau supraestimarea riscurilor actuale cauzate de pesticidele cele mai puțin toxice, pentru un grup de subpopulație specific. Astfel, colectarea de informații suplimentare despre pesticide este necesar să fie adusă permanent la zi, sau reevaluată, pentru a fi în acord cu standardele științifice și legale în vigoare. Există puține informații privind aplicarea metodelor chemometrice pentru determinarea riscului pesticidelor în alimente [3, 4]. O astfel de abordare poate conduce la identificarea, evaluarea și minimizarea riscurilor pentru sănătatea oamenilor și mediu cauzate de reziduurile pesticidelor.

Există puține studii privind influența factorilor structurali ai compușilor cu acțiune agrochimică asupra activității lor biologice. Probabilitatea de a descoperi acești compuși cu activitate eficientă care să se lege de receptorul potrivit din speciile țintă ar crește dacă s-ar alege compuși cu parametri fizico-chimici adecvați pentru transportul până la situsul de acțiune [5].

Aplicarea chimiei informatice ('cheminformatics') și a tehnicilor de data mining pentru a determina caracteristicile de 'lead-like' ale unor compuși este întâlnită mai ales în domeniu medicamentelor și mai puțin în domeniul pesticidelor. Au fost publicate studii care au analizat spațiul chimic al pesticidelor și distribuția proprietăților lor fizico-chimice [6]. Metodele de 'screening' virtual pentru selectarea de noi compuși cu activitate agrochimică fac parte integrală din strategia de identificate a "hiturilor" în cercetarea din industria agrochimică. Au fost publicate relativ puține studii care descriu în detaliu acest proces și prezintă exemple clare ale impactului utilizării metodelor de 'screening' virtual în domeniul pesticidelor [5].

Neonicotinoidele constituie una din cele mai noi clase importante de insecticide (celelalte clase sunt: hidrocarburi clorate, compuși organofosforici, metilcarbamați și piretroidele). Ele reprezintă un sfert din piața mondială de insecticide [7]. Neonicotinoidele acționează ca agoniști selectivi la receptorii nicotiniци de acetilcolină ai insectelor [8]. Între neonicotinoide și receptorii nicotiniци de acetilcolină ai insectelor au fost observate interacțiunile electrostatice și punțile de hidrogen ca fiind importante pentru selectivitatea acestor compuși. Studiul influenței caracteristicilor structurale ale acestor compuși asupra activității insecticide poate aduce informații utile privind structuri noi de insecticide neonicotinoidice cu activitate agrochimică îmbunătățită.

1. Katritzky A.R., Kuanar M., Slavov S., Hall C.D., Karelson M., Kahn I., Dobchev D.A., Quantitative Correlation of Physical and Chemical Properties with Chemical Structure: Utility for Prediction, *Chem. Rev.* 110, 5714-5789, 2010.
2. Gramatica P., Cassani S., Roy P.P., Kovarich S., Yap C.W., Papa E., QSAR Modeling is not "Push a Button and Find a Correlation": A Case Study of Toxicity of (Benzo-)triazoles on Algae, *Mol. Inform.* 31(11-12), 817-835, 2012.
3. Renwick A.G., Pesticide residue analysis and its relationship to hazard characterisation (ADI/ARfD) and intake estimations (NEDI/NESTI), *Pest. Manag. Sci.* 58, 1073-1082, 2002.
4. Kim J.H., Is it Possible to Predict the ADI of Pesticides using the QSAR Approach?, *J. Environ. Health Sci.* 38(6), 550-560, 2012.
5. Hao G., Dong Q., Yang G., A comparative study on the constitutive properties of marketed pesticides. *Mol. Inform.* 30, 614-622, 2011.
6. Zhang Y, Lorsbach B.A., Catterer S., Lambert W.T., Kister J., Wang N.X., Klittich C.J.R., Roth J., Sparks T.C., Loso M.R., Physicochemical property guidelines for modern agrochemicals, *Pest. Manag. Sci.* 74 (9), 1979-1991, 2018.
7. Tomizawa M., Kagabu S., Casida J. E., Receptor Structure-Guided Neonicotinoid Design, *J. Agric. Food Chem.*, 59, 2918-2922, 2011.

8. Jeschke P., Nauen R., Beck M. E., Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonists: A Milestone for Modern Crop Protection, *Angew. Chem. Int. Ed.* 52, 2–24, **2013**.

Lucrări publicate în ultimii 5 ani în domeniul temei:

1. Crisan L., Ilescu S., Funar-Timofei S., Structure-flammability relationship study of phosphoester dimers by MLR and PLS, *Polimeros*, 26(2), 129-136, **2016**.
2. Funar-Timofei S., Borota A., Crisan L., Combined molecular docking and QSAR study of fused heterocyclic herbicide inhibitors of D1 protein in photosystem II of plants, *Mol. Div.*, 21(2), 437–454, **2017**.
3. Crisan L., Ilescu S., Iliu G., Funar-Timofei S., Quantitative Structure-Property Relationship Modelling of Phosphoric Polyester Char Formation, *Fire Mater.*, 43, 101–109, **2019**.
4. Crisan L., Borota A., Suzuki T., Funar-Timofei S., An approach to identify new insecticides against *Myzus persicae*. *In silico* study based on linear and non-linear regression techniques, *Mol. Inform.*, 38, 1800119, **2019**.
5. Bora A., Suzuki T., Funar-Timofei S., Neonicotinoid insecticide design: molecular docking, multiple chemometric approaches, and toxicity relationship with Cowpea aphids, *Environ. Sci. Pollut. Res.* 26, 14547–14561, **2019**.
6. Rădulescu-Grad M. E., Visa A., Milea M. S., Lazău R. I., Popa S., Funar-Timofei S., Synthesis, spectral characterization, and theoretical investigations of a new azo-stilbene dye for acrylic resins, *J. Mol. Struct.* 1217, Article number: 128380, **2020**.

***Tema 1.1.2. Modelarea interacției receptorului estrogenic alfa cu diverși modulatori selectivi, implicați în tratamentul cancerului mamar***

Stadiul actual al cunoștințelor în domeniu:

Cancerul mamar este patologia diagnosticată cel mai frecvent în rândul femeilor și al doilea cel mai răspândit tip de cancer la nivel mondial. În 2018, au fost diagnosticate la nivel mondial peste 2 milioane de cazuri noi de cancer de sân [1]. De asemenea, în 2018 au fost raportate 627000 decese cauzate de acest tip de cancer, reprezentând aproximativ 15% din decesele provocate de cancer în rândul populației feminine [2]. Aceste cifre indică o provocare majoră pentru cercetare, și anume înțelegerea mecanismelor de acțiune la nivel molecular ale substanțelor medicamentoase folosite terapeutic, în vederea descoperirii de noi molecule pentru terapii mai sigure și mai eficiente.

Dezvoltarea cancerului mamar este reglată de receptorul estrogenic alfa ( $ER\alpha$ ), membru al familiei receptorilor nucleari [3] și în majoritatea cazurilor este dependentă de estradiol, ligandul endogen al  $ER\alpha$ . Tratamentul de elecție în cancerul mamar se bazează pe terapia antihormonală, care constă în principal din administrarea de antagoniști ai  $ER\alpha$ , cel mai cunoscut reprezentat al clasei fiind tamoxifenul [4]. Dar, în timp se instalează rezistența la tratament, datorată în parte mutațiilor punctuale ale receptorului  $ER\alpha$  exprimat în celulele canceroase. Totuși, mecanismele la nivel molecular nu sunt pe deplin înțelese și elucidate [5]. Se cunosc numeroase clase de modulatori selectivi cu moleculă mică ai  $ER\alpha$  (selective estrogen-receptor sintetic modulators, SERM) care acționează ca agoniști și/sau antagoniști ai receptorului. Derivații trifeniletilenici (TPE) [6,7] și benzotiofenici [8], reprezintă astfel de clase pentru care mecanismul de interacțiune la nivel molecular nu este pe deplin cunoscut și nu se cunosc modificările conformaționale pe care le induce receptorului, după legarea ligandului în situs.

Pornind de la aceste observații, ne propunem să utilizăm metodele chimiei computaționale, e.g. andocare și dinamică moleculară pentru a studia compuși de tip SERM cu profil dual, agonis/antagonist, pentru receptorul  $ER\alpha$ . Va fi investigat modul de legare pentru diverși compuși SERM, e.g. derivați trifeniletilenici și benzotiofenici, în situsul activ al receptorului  $ER\alpha$  în conformația nativă și implicit modificările conformaționale pe care ligandii le induc receptorului, responsabile de acțiunile biologice observate. De asemenea, vom studia

influența la nivel molecular a mutațiilor punctuale responsabile de rezistența la tratament, de exemplu Tyr537Ser, asupra receptorului ER $\alpha$  în complex cu antagoniști cunoscuți, e.g. tamoxifen comparativ cu agoniști și compuși SERM cu profil dual și vom încerca să descifrăm mecanismul molecular prin care se induce această rezistență.

1. World Cancer Research Fund, <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/breast-cancer-statistics>.
2. World Health Organization, <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>.
3. Green S., Walter P., Kumar V., Krust A., Bornert J., Argos P., Chambon P., Human oestrogen receptor cDNA: sequence, expression and homology to v-erb-A, *Nature* **1986**, 320, 134–139.
4. Jordan V.C. Tamoxifen: a most unlikely pioneering medicine. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, 2, 205–213.
5. Jordan V.C., Curpăn R., Maximov P.Y. Estrogen receptor mutations found in breast cancer metastases integrated with the molecular pharmacology of selective ER modulators. *JNCI-J. Natl. Cancer Inst.* **2015**, 107(6), djv075.
6. Maximov P.Y., Myers C.B., Curpăn R.F., Lewis-Wambi J.S., Jordan C.V., Structure-function relationships of estrogenic triphenylethylenes related to endoxifen and 4-hydroxytamoxifen, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 3273-3283.
7. Maximov P.Y., Fernandes D.J., McDaniel R.E., Myers C.B., Curpăn R.F., Jordan V.C. Influence of the length and positioning of the antiestrogenic side chain of endoxifen and 4-hydroxytamoxifen on gene activation and growth of estrogen receptor positive cancer cells, *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 4569–4583.
8. Molloy M.E., White B.E., Gherezghiher T., Michalsen B.T., Xiong R., Patel H., Zhao H., Maximov P.Y., Jordan V.C., Thatcher G.R., Tonetti D.A., Novel selective estrogen mimics for the treatment of tamoxifen-resistant breast cancer, *Mol. Cancer Ther.* **13**, 2515-2526, **2014**.

Lucrări publicate in ultimii 5 ani in domeniul temei:

1. Maximov P.Y., Fernandes D.J., McDaniel R.E., Myers C.B., Curpăn R.F., Jordan V.C. Influence of the length and positioning of the antiestrogenic side chain of endoxifen and 4-hydroxytamoxifen on gene activation and growth of estrogen receptor positive cancer cells, *J. Med. Chem.* **57**, 4569–4583, **2014**.
2. Jordan V.C., Curpăn R., Maximov P.Y. Estrogen receptor mutations found in breast cancer metastases integrated with the molecular pharmacology of selective ER modulators. *JNCI-J. Natl. Cancer Inst.* **107(6)**, djv075, **2015**.
3. Fan P., Maximov P.Y., Curpăn R.F., Abderrahman B., Jordan V.C. The molecular, cellular and clinical consequences of targeting the estrogen receptor following estrogen deprivation therapy. *Mol. Cell. Endocrinol.* **418**, 245-263, **2015**.
4. Maximov P.Y., Abderrahman B., Fannig S.W., Sengupta S., Fan P., Curpan R.F., Quintana Rincon D.M., Greenland J.A., Rajan S.S., Greene G.L., Jordan V.C. Endoxifen, 4-hydroxytamoxifen and an estrogenic derivative modulate estrogen receptor complex mediated apoptosis in breast cancer. *Mol. Pharmacol.* **94(2)**, 812-822, **2018**.
5. Abderrahman B., Maximov P.Y., Curpăn R.F., Hanspal J.S., Fan P., Xiong R., Tonetti D.A., Thatcher G.R.J., Jordan V.C. Pharmacology and molecular mechanisms of clinically relevant estrogen estrogenic and estrogen mimic BMI-135 for the treatment of endocrine-resistant breast cancer. *Mol. Pharmacol.* **98(4)**, 364-381, **2020**.

### ***Tema 1.1.3. Studii in silico de potență și toxicitate a medicamentelor și compușilor agrochimici pe baza interacțiilor chimico-biologice***

#### ***Stadiul actual al cunoștințelor în domeniu:***

Se poate vorbi despre o aplicabilitate la scară largă a tehnicilor computaționale în aria descoperirii de noi medicamente [1]. Metodele computaționale sunt aplicate mai ales în fazele timpurii ale acestui proces, când eforturile de cercetare de bază vizează descifrarea biologiei asociate bolii, prioritizarea țintelor medicamentoase, precum și identificarea și optimizarea entităților chimice noi pentru intervenții terapeutice.

O implicare de mai mică anvergură a tehnicilor computaționale a fost remarcată în domeniul agrochimiei [2]. Aceasta se datorează probabil în primul rând faptului că industria agrochimică își găsește noii compuși activi prin tehnici in vivo, multe ținte moleculare pentru pesticide nefiind la ora actuală încă cunoscute. Totuși, aceste metode in silico sunt capabile să ghideze pașii inovativi ai cercetării, oferind de exemplu soluții pentru screening-ul și detectarea mutațiilor rezistente, precum și pentru evaluarea impactului mutațiilor genetice asupra legării erbicidelor [3].

Având în vedere că aproximativ 34% din producția globală a culturilor este afectată datorită buruienilor se poate spune că acestea reprezintă o amenințarea majoră pentru securitatea alimentară. Rezistența la erbicide este capacitatea moștenită a unei plante de a supraviețui și de a se reproduce după expunerea la o doză de erbicid letală în mod normal pentru tipul sălbatic. Creșterea cronologică a rezistenței buruienilor la nivel global împreună cu creșterea numărului erbicidelor pentru care rezistența este dobândită [4] consolidează nevoia găsirii de noi mijloace pentru depășirea acestor probleme spinoase.

Până la ora actuală există relativ puține studii privind subiectul modelării rezistenței la erbicide. Aceste articole au în general o abordare de nișă, concentrându-se doar pe câte un situs de acțiune, o singură specie și/sau 1-2 erbicide [3, 5].

În acest context, prin tema de față ne propunem modelarea computațională a modului de acțiune al erbicidelor asupra biotipurilor susceptibile/rezistente pentru speciile invazive, în primul rând al speciilor cu un mare impact negativ, (de ex. *Ambrosia* spp., *Artemisia* spp., – specii care cauzează probleme de sănătate, etc.), iar în al doilea rând al celor care au dezvoltat rezistență la mai mult decât un singur situs de acțiune. Acest studiu va constitui o investigație pe scară largă a modului de acțiune al erbicidelor, colectând și manipulând date chemoinformatică pentru construirea modelelor teoretice. Pentru înțelegerea diferențelor structurale 3D survenite în urma mutațiilor care induc rezistență, în cadrul receptorilor de interes vor fi generate modele de omologie care vor fi implicate ulterior în screening-ul virtual al unor baze de compuși naturali cu scopul identificării de noi compuși ecologici cu potențial erbicid împotriva speciilor invazive vizate.

1. Aminpour M., Montemagno C., Tuszynski J.A., An Overview of Molecular Modeling for Drug Discovery with Specific Illustrative Examples of Applications. *Molecules* 24, E1693, **2019**.
2. Neshich I.A.P., Nishimura L., de Moraes F.R., Salim J.A., Villalta-Romero F., Borro L., Yano, I.H., Mazoni I., Tasic L., Jardine J.G., Neshich G., Computational biology tools for identifying specific ligand binding residues for novel agrochemical and drug design, *Curr. Protein Pept. Sci.* 16, 701-717, **2015**.
3. Li Y., Netherland M.D., Zhang C., Hong H., Gong P., In silico identification of genetic mutations conferring resistance to acetohydroxyacid synthase inhibitors: A case study of *Kochia scoparia*. *Plos One* 14, e0216116, **2019**.
4. Heap I., The International Survey of Herbicide Resistant Weeds. Online. Internet. Monday, November 10, **2020**. Available [www.weedscience.org](http://www.weedscience.org).
5. Choe M., Choe W., Lee I., Wu M., Liu S., Computational analysis of mutated AHAS in response to sulfonylurea herbicides, *Weed Res.* 55, 359-369, **2015**.

Lucrări publicate in ultimii 5 ani in domeniul temei:

1. Bora A.<sup>#</sup>, Crisan L.<sup>#</sup>, Borota A.<sup>#</sup>, Funar-Timofei S.\*<sup>#</sup>, Iliu G.\*<sup>#</sup>, Ecotoxicological QSAR Modeling of Organophosphorus and Neonicotinoid Pesticides, Chapter 21, pag. 513-544 In Ecotoxicological QSARs. Methods in Pharmacology and Toxicology, Roy K. (Ed.), Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature **2020**, 830 p., ISSN 1557-2153, ISBN 978-1-0716-0149-5,
2. Borota A.\*<sup>#</sup>, Avram S., Curpan R., Bora A., Varga D., Halip L., Crisan L.\*<sup>#</sup>, In silico studies on smoothed human receptor and its antagonists in search of anticancer effects, *J. Serb. Chem. Soc.*, **85**, 335-346, **2020**.
3. Crisan L.<sup>#</sup>, Borota A.<sup>#</sup>, Suzuki T., Funar-Timofei S., An Approach to Identify New Insecticides Against Myzus Persicae. In Silico Study Based on Linear and Non-Linear Regression Techniques, *Mol. Inform.*, **38**, 1800119, **2019**.
4. Borota A., Funar-Timofei S., Bora A., Curpan R., Homology model for Tribolium castaneum smoothed receptor as potential target for pesticides, *Rev. Roum. Chim.*, **63**, 759-764, **2018**.
5. Funar-Timofei S., Borota A.\*<sup>#</sup>, Crisan L.\*<sup>#</sup>, Combined molecular docking and QSAR study of fused heterocyclic herbicide inhibitors of D1 protein in photosystem II of plants, *Mol. Div.*, **21**, 437-454, **2017**.

**Tema 1.1.4. Dezvoltarea, implementarea și testarea de aplicații pentru explorarea și analiza unor librării chimice**

Stadiul actual al cunoștințelor în domeniu:

Descoperirea și dezvoltarea de medicamente noi este asistată în toate etapele de metode ale chimiei computaționale. Una din cele mai importante aplicații este explicarea activităților biologice prin interacțiunile dintre compușii chimici activi (potențiale medicamente) și proteinele-tintă. Astfel pot fi folosite metode chiminformatice bazate pe structura complexului protein-ligand: andocare, dinamica moleculară, generarea de modele de farmacofori tridimensionali, etc. Odată cu extinderea Protein Data Bank (PDB) (170.172 în noiembrie 2020) [1], este inevitabil ca unele dintre modelele depozitate să conțină informații insuficiente sau chiar eronate. Aceste structuri suboptimale au din păcate un impact negativ asupra cercetării biomedicale, calitatea datelor experimentale (ex.: structura proteinei sau a complexului protein-ligand) fiind esențială pentru aplicarea cu succes a metodelor cheminformatice. Un indicator prin care poate fi evaluată calitatea în ansamblu a structurilor PDB este DPI (Diffraction-component Precision Index). DPI estimează atât eroarea de poziție  $|r|$  cât și cea de coordonate  $|x|$ , fiind un parametru util în alegerea structurii potrivite pentru metodele de andocare. [2]. Ecuația care calculează indicatorul DPI este Cruickshank\_DPI [3]. Fișierul PDB conține informații privitoare la calitatea datelor experimentale (ex. rezoluție, completitudine), dar și diverși indicatori ai calității structurii rezultate, cum ar fi factorii R și R<sub>free</sub>. Cum însă nu toate structurile conțin toți parametrii necesari pentru calcul, există ecuații ce aproximează Cruickshank\_DPI. [4]. Un alt indicator global, ce evaluează calitatea structurii macromoleculare în ansamblul ei a fost propus recent de Shao et al. El a folosit setul de indicatori de calitate dezvoltat de PDB [5] ce acum însoțesc fiecare depunere de structuri cristalografice, pentru a propune Q1 (rezultat ca medie procentuală) ca fiind un indicator simplu și accesibil pentru evaluarea calității structurii macromoleculare în ansamblul ei [6]. Brzezinski et al au evaluat în 2020 întreaga bază de date PDB utilizând „Q1” pentru a analiza evoluția cronologică a calității structurilor macromoleculare de raze X depozitate în PDB și pentru a analiza calitatea structurilor în corelație cu nivelul factorului de impact al revistelor în care au fost publicate respectivele structuri. [7]. În acest studiu ne propunem: (i) reevaluarea întregii baze de date PDB cu indicatorul DPI (Cruickshank și Blow) și aplicarea unor soluții pentru îmbunătățirea procentului de proteine pentru care DPI poate fi calculat. În prezent, din cauza informațiilor

insuficiente sau chiar eronate din PDB, pentru ~ 22% din proteine nu a fost posibilă obținerea unei valori DPI; (ii) Analiza comparativă a celor 2 indicatori globali de evaluare a calitatii structurilor macromoleculare (DPI și QI), aplicat întregii baze de date PDB. Rezultatele studiului vor avea utilitate în înțelegerea preciziei interacțiunilor structurilor macromoleculare și vor ajuta cercetătorii din domeniul chimiei computaționale implicați în „drug discovery” să valideze natura diferitelor liganzi și a interacțiunilor acestora și să selecteze cei mai potriviți complecși proteina-ligand pentru analiza interacțiunilor.

- [1]. RCSB Protein Data Bank (PDB), <http://www.rcsb.org/>
- [2]. Gurusaran M., Shankar M., Nagarajan R., Helliwell J.R., Sekar K., Do we see what we should see? Describing non-covalent interactions in protein structures including precision, *IUCrJ*. 1, 74-81, **2014**.
- [3]. Cruickshank, D.W.J., Remarks about protein structure precision, *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 55, 583–601, **1999**.
- [4]. Blow, D.M., Rearrangement of Cruickshank's formulae for the diffraction-component precision index, *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 58, 792–797, **2002**.
- [5] Read RJ, Adams PD, Arendall WB, Brunger AT, Emsley P, Joosten RP, Kleywegt GJ, Krissinel EB, Lutheke T, Otwinowski Z et al., A new generation of crystallographic validation tools for the Protein Data Bank. *Structure* 19, 1395–1412, **2011**.
- [6] Shao C, Yang H, Westbrook JD, Young JY, Zardecki C & Burley SK (2017) Multivariate analyses of quality metrics for crystal structures in the PDB archive. *Structure* 25, 458–468.
- [7] Brzezinski, D., Dauter, Z., Minor, W. And Jaskolski, M., On the evolution of the quality of macromolecular models in the PDB. *FEBS J*, 287, 2685-2698, **2020**. doi:10.1111/febs.15314.

*Teme incluse în anul 2021 în proiect:*

Trim.	Obiective	Activități	Cercetători
<b>Tema 1.1.1 Studiul proprietăților toxicologice și tehnice ale compușilor organici prin chemometrie, metode cuantochimice, de modelare moleculară și tehnici QSPR/QSTR</b> <b>Coordonator: Dr. Simona Funar-Timofei, CS I</b>			
Faza 1 Trim 1	1. Crearea unei baze de date de literatură pentru insecticide active față de afide.	1.1. Studiu de literatură privind activitatea insecticidă față de afide a pesticidelor. 1.2. Crearea unei baze de date de compuși și de date experimentale de activitate insecticidă față de afide. 1.3. Alegerea unei serii de insecticide în vederea efectuării unui studiu de QSAR. 1.4. Analiza conformațională a compușilor aleși.	- Dr. Ing. Simona Funar-Timofei CS I - Dr. Ana Borota CS III - Dr. Sorin Avram CS III - Dr. Luminița Crișan CS III - Dr. Alina Bora CS III  <i>Colaboratori externi:</i> - Prof. Dr. Takahiro Suzuki Natural Science Laboratory, Toyo University, Tokyo, Japonia
Faza 2 Trim 2	2. Studiu QSAR aplicat unor insecticide active	2.1. Calculul descriptorilor structurali ai insecticidelor alese.	

	față de afidele <i>Aphis craccivora</i> de fasoliță ( <i>Vigna unguiculata</i> ). prin metode de regresie liniare.	2.2. Evaluarea cantitativă a activității insecticide prin aplicarea metodei regresiei liniare multiple (MRL). 2.3. Evaluarea cantitativă a activității insecticide prin aplicarea metodei proiecțiilor în structuri latente prin metoda celor mai mici pătrate (PLS). 2.4. Alegerea de modele robuste statistic și predictive pe baza mai multor criterii statistice de validare internă și externă.	
Faza 3 Trim 3	3. Modelarea toxicității față de animale și a ecotoxicității pesticidelor prin metode chemometrice.	3.1. Studiu de literatură în vederea creării unei baze de date de toxicități acute a pesticidelor față de animale. 3.2. Alegerea unei serii de pesticide și calculul parametrilor structurali ai acestora pentru modelarea toxicității acute față de mamifere. 3.3. Analiza calitativă și cantitativă a datelor toxicologice alese și a parametrilor structurali calculați prin analiza componentelor principale și metode statistice.	
Faza 4 Trim 4	4. Determinarea impactului pesticidelor asupra sănătății umane prin metode chemometrice.	4.1. Studiu de literatură pentru crearea unei baze de date toxicologice de referință referitor la expunerea pe termen lung a pesticidelor asupra sănătății umane. 4.2. Alegerea unei serii de pesticide și calculul parametrilor structurali ai acestora pentru modelarea dozei acute de referință a pesticidelor. 4.3. Analiza calitativă a datelor toxicologice alese și a parametrilor structurali prin analiza componentelor principale.	
<b>Tema 1.1.2. Modelarea interacției receptorului estrogenic alfa cu diverși modulatori selectivi, implicați în tratamentul cancerului mamar</b> <b>Coordonator: Dr. Ramona Curpan, CS II</b>			
Faza 1 Trim 1	1. Generarea sistemelor receptor-ligand pentru diverși liganzi SERM.	1.1. Identificarea și extragerea structurilor proteice din baza de date PDB. 1.2. Analiza și prelucrarea structurilor pentru andocare moleculară. 1.3. Generarea structurilor mutante ale ER $\alpha$ și pregătirea structurilor pentru andocare moleculară.	- Dr. Liliana Halip CS III - Dr. Ana Borota CS III  Colaboratori externi: - Prof. Dr. Craig Jordan, Dr. Philipp Maximov, University of Texas MD Anderson Cancer Center, USA
Faza 2	2. Studiarea modului de	2.1. Pregătirea structurilor liganzilor	

Trim 2	legare a liganzilor investigați în situsul receptorului ER $\alpha$ .	<p>pentru andocare moleculară.</p> <p>2.2. Andocarea rigidă și flexibilă a liganzilor în situsul de legare al receptorului ER<math>\alpha</math>.</p> <p>2.3. Evaluarea modelelor pentru identificarea conformației potrivite a receptorului.</p>	
Faza 3 Trim 3	3. Pregătirea sistemelor nativ/mutant ER $\alpha$ -SERM.	<p>3.1. Solvatarea sistemelor ligand-receptor pentru structurile native și mutante.</p> <p>3.2. Echilibrarea sistemelor solvate.</p> <p>3.3 Rularea simulărilor de dinamică moleculară pentru sistemele echilibrate.</p>	
Faza 4 Trim 4	4. Analiza traiectoriilor rezultate din dinamica moleculară.	<p>4.1. Verificarea calității simulărilor prin monitorizarea energiilor de-a lungul traiectoriilor.</p> <p>4.2. Monitorizarea parametrilor structurali: RMSD, distanțe, unghiuri, contacte, etc.</p> <p>4.3. Clusterizarea traiectoriilor pentru identificarea conformațiilor reprezentative.</p> <p>4.4. Analiza comparativă a traiectoriilor pentru conformațiile native și mutante.</p>	

***Tema 1.1.3. Studii in silico de potență și toxicitate a medicamentelor și compușilor agrochimici pe baza interacțiilor chimice-biologice.***

**Coordonator: Dr. Ana Borota, CS III**

Faza 1 Trim 1	1. Extragerea datelor despre specii, mutații și erbicide implicate în procesul de rezistență la inhibarea acetolactat sintetazei (ALS)	<p>1.1. Identificarea speciilor de plante invazive care suferă mutații inducătoare de rezistență erbicidă la nivelul enzimei ALS.</p> <p>1.2. Analiza și clasificarea biotipurilor rezistente în funcție de tipul și numărul de mutații survenite.</p> <p>1.3. Extragerea din „baza de date internațională a buruienilor rezistente la erbicide” și din literatura de specialitate a tuturor erbicidelor cunoscute pentru care a fost dobândită rezistența.</p>	<p>- Dr. Ana Borota CS III</p> <p>- Dr. Ing. Simona Funar-Timofei CS I</p> <p>- Dr. Liliana Halip CS III</p> <p>- Dr. Luminița Crișan CS III</p> <p>- Dr. Ramona Curpan CS II</p> <p>- Dr. Alina Bora CS III</p>
Faza 2 Trim 2	2. Generarea structurilor 3D pentru enzimele ALS	2.1. Identificarea celor mai potrivite proteine șablon pentru a fi utilizate în realizarea modelelor de omologie pentru enzimele ALS.	



		2.2. Realizarea aliniilor secvențiale țintă-șablon cu ajutorul programelor Blast și T-Coffee. 2.3. Construirea modelelor 3D pentru proteinele ALS în varianta mutată și sălbatică.	
Faza 3 Trim 3	3. Andocarea moleculară în modelele de omologie obținute	3.1. Evaluarea calitativă a modelelor de omologie realizate. 3.2. Rafinarea și îmbunătățirea calității structurilor proteice acolo unde este cazul. 3.3. Andocarea setului cunoscut de erbicide pentru care buruienile au dobândit rezistență. 3.4 Andocarea unei noi biblioteci de compuși naturali.	
Faza 4 Trim 4	4. Definierea caracteristicilor structurale diferențiale pentru variantele ALS mutate și cele sălbatică	4.1. Compararea, analiza și interpretarea rezultatelor andocării în variantele ALS mutate și sălbatică. 4.2. Propunerea unor noi compuși ecologici cu potențial erbicid. 4.3. Diseminarea rezultatelor cercetării.	

**Tema 1.1.4 Dezvoltarea, implementarea și testarea de aplicații pentru explorarea și analiza unor librării chimice**

**Coordonator: Dr. Cristian Neanu, CS III**

Faza 1 Trim 1	1. Pregătirea seturilor de date din structurile de cristale	1.1. Extragerea și prelucrarea bazei de date cu structuri macromoleculare RCSB PDB. 1.2. Identificarea parametrilor experimentali lipsa (sau eronați) care cauzează erori la obținerea DPI.	-Dr. Cristian Neanu CS III - Dr. Sorin Avram CS III - Dr. Liliana Halip CS III - Dr. Ramona Curpăn CS II
Faza 2 Trim 2	2. Generarea indicatorilor DPI pentru RCSB PDB	2.1. Aplicarea unui algoritm de calcul al DPI la întreaga bază de date. 2.2. Identificarea unor soluții pentru obținerea DPI în situațiile în care formulele Cruickshank și Blow nu dau rezultate. 2.3. Aplicarea soluției propuse la proteinele cu eroare la calcularea DPI.	
Faza 3 Trim 3	3. Evaluare indicatori DPI și QI. Analize comparative.	3.1. Evaluarea bazei de date proteice cu DPI. 3.2. Evaluarea bazei de date proteice cu QI. 3.3. Compararea calitatii structurilor de raze X depozitate în PDB prin cei 2 indici.	

Faza 4 Trim 4	4. Identificarea unor criterii pentru alegerea cristalelor pentru chimia computațională	4.1. Studiu comparativ ai indicatorilor DPI si Ql. 4.2. Analize de similaritate si corelare între cei 2 indici. 4.3. Identificarea unor criterii pentru alegerea cristalelor pentru chimia computațională.	
------------------	---	--	--

**PROIECTUL DE CERCETARE 1.2**  
**APLICAȚII ALE METODELOR DE MODELARE MOLECULARĂ LA LIGANZI**  
**ACTIVI PE PROTEINE MEMBRANARE ȘI PROTEIN-KINAZE**

**Coordonator:**

**-Dr. Liliana Păcureanu, CS II**

*Colectiv de cercetare:*

- Dr. Liliana Halip, CS III
- Dr. Alina Bora, CS III
- Dr. Sorin Avram, CS III
- Dr. Luminița Crișan, CS III
- Dr. Ramona Curpăan, CS II
- Dr. Ana Borota, CS III
- Chim. Daniela Varga, CS

*Colaboratori externi:*

- Prof. Tudor Oprea, University of New Mexico, Albuquerque, USA
- Dr. Cristian Bologna, University of New Mexico, Albuquerque, USA
- Dr. Costin-Ioan Popescu, Institutul de Biochimie al Academiei Române

*Scopul proiectului:*

Chemoinformatica un domeniu născut din comasarea a doua științe chimia și tehnologia informaticii îmbină teoria, modelarea computațională cu rezultatele experimentale. Implementarea experimentelor de capacitate înaltă (high-throughput screening- HTS) a condus deja la progresul cunoșterii în domeniu în ceea ce privește căile de semnalizare celulară, fiziologie celulară și rețele metabolice. În ciuda acestor realizări în domeniul chimiei biologice, ceea ce lipsește în prezent este o înțelegere globală a modului în care moleculele mici (small molecules) afectează sistemele biologice. În SUA Molecular Library Initiative (MLI), a condus la obținerea unui număr impresionant de date biologice pe diverse sisteme biologice pentru sute de mii de molecule mici, care sunt accesibile public în baza de date PubChem creând oportunitatea de a integra datele chimice cu vasta informații relevante din punct de vedere biologic. Introducerea instrumentelor chemoinformatică pot facilita integrarea spațiului chimic și biologic al unor baze de date sau rețele biologice prin înțelegerea sistematică a modului în care moleculele mici interacționează cu sistemele biologice. Chemoinformatica, se axează pe utilizarea metodelor de analiza a informațiilor din bazele de date din domeniul chimie biologice. Deși s-au consemnat progrese considerabile în ultimii ani, este necesară perfecționarea, adaptarea și dezvoltarea continuă a acestor metode pentru o valorificare superioară a informațiilor existente în bazele de date cum este de exemplu PubChem. Chemoinformatica este

implicata deja in situatiile decizionale ce se intalnesc in procesul de descoperire de medicamente și este de asemenea aplicată din ce în ce mai mult pentru profilarea *in silico*.

Unul din domeniile de aplicatie a metodelor chiminformatice este clasificarea receptorilor GPCR cu scopul de a obține perechi de receptori orfani-caracterizați având anumite caracteristici similare [1]. Clasificarea receptorilor GPCR se va realiza cu ajutorul rețelelor neurale cu auto-organizare (SOM, Self-Organizing Maps) folosind informația din situsul primar de legare al receptorilor GPCR (situs ortosteric) [2]. Astfel, pe baza structurilor GPCR elucidate experimental, se vor defini descriptorii de tip fingerprint care descriu proprietățile esențiale ale aminoacizilor (mărime, volum, polaritate, etc) [3]. Vecinătățile receptorilor orfani vor fi explorate ulterior pentru a propune liganzi potential activi pe receptorii orfani.

Datorită proprietăților lor fizico-chimice sau biologice, mulți reprezentanți flavonoidici sunt considerați ca manifesta selectivitate scăzută în rândul diferitelor ținte proteice sau afectează rezultatele testărilor de înaltă performanță (HTS) [4]. Detectarea compușilor naturali cu structură de tip flavonoid care să manifeste proprietăți apropiate de cele ale unui medicament folosind puncte de activitate (*AP – activity points*). În acest sens se vor explora bazele de date Reaxys și ChEMBL cu scopul de a selecta molecule bioactive care conțin schelul chimic de tip flavonoidic [5].

Design-ul inhibitorilor covalenti pentru cistein-kinaze cu selectivitate corespunzatoare si toxicitate redusa este foarte atractiva, dar reprezinta o mare provocare. In literatura exista deja un volum semnificativ de informatii referitoare la efectul therapeutic, modul de legare, tintele biologice ale acestor inhibitori, insa proiectarea moleculara propriu-zisa se realizeaza in functie de caracteristicile structurale specifice ale kinazei [6]. Pe de alta parte alegerea gruparii reactive (warehouse), pozitia de substitutie, reactivitatea sa influenteaza foarte mult modul de legare [7]. Astfel, din testele de mare capacitate pentru profilarea kinazelor nu rezulta numai o librarie de compusi tintita pe o anumita kinaza, dar ofera posibilitatea de a elabora o strategie axata pe polifarmacologie multi-targetata, ceea ce sugereaza faptul ca polifarmacologia centrata pe maladie poate deveni o strategie precisa si eficienta [8,9]. De aceea vom investiga semnăturile biologice ale inhibitorilor covalenți prin cartografierea spațiului chimic comun al protein kinazelor care posedă cisteină potential target-abilă în situs. Modelarea reactivității compușilor chimici se va face cu ajutorul metodelor cuantice, urmarind proprietatile "warehouse"-urilor care se leagă de situsul kinazei și menținerea proprietăților drug-like.

În ultimii ani au fost dezvoltate o serie de modele matematice cu scopul de identifica compuși chimici ce pot lega selectiv kinaze [10]. Au fost folosite date de activitate extrase din baze de date publice, e.g., ChEMLdb [11], etc, pentru a învăța și testa modele predicție [10].

În acest studiu vom folosi modele dezvoltate in KIPv1 pentru a prezice profilul kinomic al compușilor chimici cuprinși în ChEMBL db (:1,600,000 compuși). Astfel se va crea o hartă a activităților compușilor biologici activi în coordonatele unei importante părți a kinomului uman. Acestea vor servi la ghidarea testărilor către compuși cu un profil kinomic dorit pentru obținerea unui efect farmacologic maxim însoțită de o toxicitate redusă. O altă utilitate va fi proiectarea librărilor chimice de dimensiune redusă pentru determinări de tip *kinase-profiling*, i.e., testare unui număr mic de compuși pe o parte reprezentativă a kinomului. Analiza rezultatelor va indica capacitatea medicamentelor deja existente de a ținti protein-kinase în scopul atribuirii unor noi indicații (*drug-repurposing*). În esență rezultatele acestui studiu pot aduce contribuții semnificative la progresul domeniului descoperirii și dezvoltării de medicamente.

Având în vedere costurile și ritmul lent al descoperirii de noi medicamente, repositionarea medicamentelor aprobate pentru a trata atât bolile comune, cât și cele rare, devine tot mai atractivă deoarece costurile totale de dezvoltare sunt mai mici și termenele de dezvoltare mai scurte [12,13]. Au fost avansate diverse abordări bazate pe informatii experimentale și pentru identificarea medicamentelor care pot fi repositionate, inasa aparitia unor provocări majore nu poate fi evitata [14,15]. Identificarea unor modalități inovatoare prin care aceste situatii pot fi abordate pentru a detecta potențialul inherent de reproiectare al medicamentului [16].

1. Ngo T., Kufareva I, Coleman J.L.J., Graham R.M., Abagyan R., Smith N.J., Identifying ligands at orphan GPCRs: current status using structure-based approaches. *Br. J. Pharmacol.* 173(20),2934-2951, **2016**.
2. Wacker D, Stevens RC, Roth BL. How Ligands Illuminate GPCR Molecular Pharmacology. *Cell* 170(3), 414-427, **2017**.
3. Laschet C, Dupuis N, Hanson J. The G protein-coupled receptors deorphanization landscape. *Biochem Pharmacol.* 153, 62-74, **2018**.
4. Tapas A.R., Sakarkar D.M., Kakde R.B., Flavonoids as nutraceuticals: a review. *Pharm. Res.* 7, 1089-1099, **2008**.
5. Avram S.I., Pacureanu L.M., Bora A., Crisan L., Avram S., Kurunczi L., ColBioS-FlavRC: a collection of bioselective flavonoids and related compounds filtered from high-throughput screening outcomes, *J. Chem. Inf. Model.*, 54(8), 2360-2370, **2014**.
6. Zhao, Z., Bourne P.E., Progress with covalent small-molecule kinase inhibitors, *Drug Discov. Today* 3(3), 727-735, **2018**.
7. Jackson, P.A. Widen J.C., Harken D.A., Brummond K.M. Covalent modifiers: a chemical perspective on the reactivity of alpha,beta-unsaturated carbonyls with thiols via hetero-Michael addition reactions. *J. Med. Chem.* 60, 839–885, **2017**.
8. Hu, Y., Kunimoto R., Bajorath J., et al. Mapping of inhibitors and activity data to the human kinome and exploring promiscuity from a ligand and target perspective. *Chem. Biol. Drug Des.* 89, 834–845, **2017**.
9. Backus, K.M. Correia B.E., Lum K.M., Forli S., Horning B.D., González-Páez G.E., Hatterjee S., Lanning B.R., Teijaro J.R., Olson A.J., Wolan D.W., Cravatt B.F. Proteome-wide covalent ligand discovery in native biological systems. *Nature* 534, 570–574, **2016**.
10. Bora A., Avram S., Ciucanu I., Raica M., Avram S. Predictive Models for Fast and Effective Profiling of Kinase Inhibitors. *J. Chem. Inf. Model.*, 56(5), 895-905, **2016**.
11. Papadatos G., Gaulton A., Hersey A., Overington J.P. Activity, assay and target data curation and quality in the ChEMBL database. *J. Comput. Aided Mol. Des.*, 29(9), 885-896, **2015**.
12. Oprea T.I., Bauman J.E., Bologna C.G., Buranda T., Chigaev A., et al. Drug Repurposing from an Academic Perspective. *Drug Discov. Today Ther. Strateg.* 8, 61–69, **2011**.
13. Brown A.S., Patel C.J. Data Descriptor: A standard database for drug repositioning. *Scientific Data* 4, 170029, **2017**.
14. Baker N.C., Ekins S., Williams A.J., Tropsha A. A bibliometric review of drug repurposing. *Drug Discov. Today* 23, 661-672, **2018**.
15. Cha Y., Erez T., Reynolds I.J., Kumar D., Ross J., Koytiger G., Kusko R., Zeskind B., Risso S., Kagan E., Papapetropoulos S., Grossman I., Laifenfeld D. Pharma Perspective on Drug Repurposing. *Br. J. Pharmacol.* 175, 168-180, **2018**.
16. Guney E., Menche J., Vidal M., Barábasi A.L. Network-based *in silico* drug efficacy screening. *Nature Commun.*, 1033, 1-13, **2016**.

Rezultate estimate:

Tema 1.2.1

- Determinarea tiparului de aminoacizi ai proteinelor G responsabil pentru cuplarea cu receptorii GPCR;
- Clasificarea filogenetica GPCR pe baza fragmentelor intracelulare;
- Identificarea zonelor de contact receptor GPCR - proteină G;
- Clasificarea receptorilor GPCR pe baza zonei de contact dintre aceștia și proteinele G

#### Tema 1.2.2 :

- Identificarea și selectarea pe baza criteriilor stabilite țintele biologice și medicamentele aprobate care sunt implicate în activitatea virală și inflamatorie;
- Verificarea, filtrarea, standardizarea, optimizarea structurilor chimice selectate;
- Derularea unui *screening* virtual asupra bibliotecii (lor) de date de compuși cu activitate biologică, folosind ligandul/liganzii șablon;
- Calcularea proprietăților farmacocinetice (ADME) și toxicologice pentru compușii rezultați din *screeningul* virtual;
- Andocarea compușilor prioritizați din *screeningul* virtual și calculul de proprietăți ADME/Tox în situsul proteinei selectate;
- Analiza rezultatelor prin comparație cu structura/structurile șablon;
- Rezultatele vor fi comunicate la manifestări științifice și publicate în reviste de specialitate.

#### Tema 1.2.2 :

- Actualizarea bazei de date de inhibitori covalenti;
- Evaluarea selectivității inhibitorilor covalenti;
- Proiectarea unor schelete moleculare cu potențiala afinitate crescută față de proteina țintă;
- Optimizarea computațională a afinității inhibitorilor covalenti proiectați.

#### Tema 1.2.4:

- Construirea setului de date medicament – boală;
- Construirea setului de date medicament – țintă biologică;
- Construirea setului de date țintă biologică – boală;
- Proiectarea mecanismelor de acțiune pentru reacții adverse ale medicamentelor.

#### Tema 1.2.5:

- Evaluarea computațională a medicamentelor aprobate și a celor retrase de pe piață, inclusiv a medicamentelor experimentale, investigaționale și a metaboliților;
- Alcătuirea unei baze de date de medicamente repoziționate;
- Investigarea medicamentelor aprobate și a celor retrase de pe piață, inclusiv a medicamentelor experimentale, investigaționale și a metaboliților pe domenii terapeutice;
- Compararea și analiza statistică a proprietăților medicamentelor aprobate, a celor retrase și a celor repoziționate.

### **Tema 1.2.1 – Clasificarea receptorilor GPCR pe baza zonei de contact dintre aceștia și proteinele G**

#### Stadiul actual al cunoștințelor în domeniu:

Pentru cercetarea academică și industria farmaceutică, receptorii cuplați cu proteine G (GPCR) constituie una din cele mai atrăgătoare clase de ținte biologice datorită numărului foarte mare de procese patologice și fiziologice în care sunt implicați precum și a diversității stimulilor la care răspund (moleculă mică, peptide, hormoni, stimuli senzoriali, etc). Odată cu decodarea genomului uman s-au identificat circa 800 de gene aparținând receptorilor GPCR [1], dintre care aproximativ 400 de receptori au relevanță farmacologică, restul fiind receptori senzoriali și de miros. Datorită implicației pe care o au pentru industria farmaceutică, receptorii GPCR cu relevanță farmacologică au fost intens studiați și caracterizați. Cu toate acestea, pentru aproximativ 100 receptori GPCR nu s-a identificat ligandul natural (endogen), ei fiind cunoscuți sub numele de receptori GPCR orfani (oGPCR) [2]. Prin cunoașterea/identificarea ligandului unui receptor orfan se aduc contribuții semnificative la înțelegerea mecanismului de reglare al

transmisiei celulare, dar mai ales la identificarea și caracterizarea semnificației biologice a oGPCR, oferindu-se astfel noi direcții de cercetare în procesul de descoperire al medicamentelor. Oportunitățile de cercetare fără precedent create în acest domeniu sunt cu atât mai atrăgătoare cu cât receptorii oGPCR au un ansamblu larg de potențiale aplicații clinice. Una din metodele experimentale clasice de identificare a unui ligand endogen pentru un receptor orfan, este farmacologia inversă, cu ajutorul căreia au fost identificați cu succes aproximativ 30 liganzi endogeni (îndeosebi de natura peptidică) pentru receptorii orfani. În ultimii ani s-a constatat o scădere dramatică a ratei de deorfanizare GPCR [3], principalele motive fiind absența unor proteine specifice asociate cu receptorii GPCR din sistemele celulare, necesare pentru exprimarea funcțională a receptorilor precum și timpul foarte îndelungat necesar unor astfel de testări. În plus, pentru că tehnica se bazează pe folosirea unor librării comerciale de compuși, există posibilitatea ca liganzii căutați să nu fie incluși în teste. În întâmpinarea acestor probleme vin metodele computaționale care pot complementa cu succes experimentele de laborator [4]. Studiile întreprinse în acest scop urmăresc în principal patru direcții: i) identificarea liganzilor pe baza similarității secvențiale între receptori, ii) identificarea liganzilor prin intermediul motivelor structurale conservate, iii) identificarea liganzilor prin evaluarea înruderii filogenetice a proteinelor, iv) identificarea liganzilor prin screening virtual bazat pe similaritatea liganzilor [5,6].

Tema de față propune aplicarea unor metode chiminformatică pentru clasificarea receptorilor GPCR cu scopul de a obține perechi de receptori orfani-caracterizați având anumite caracteristici similare. Clasificarea receptorilor GPCR se va realiza cu ajutorul informațiilor despre interfața dintre fragmentul intracelular GPCR și proteina G specifică. Cuplarea primară a receptorilor GPCR se realizează cu ajutorul a patru familii de proteine Galfa, codate de 16 gene. Prin urmare, receptori provenind din familii diferite pot recunoaște același tipar de aminoacizi din proteinele G, rezultând astfel că aceștia interacționează cu seturi distincte de aminoacizi [7]. Combinarea rezultatelor de la clasificarea GPCR pe baza situsului ortosteric cu cele obținute de la clasificarea GPCR pe baza interfeței de contact cu proteina G ajută la găsirea rapidă a unor receptori similari (caracterizați) înrudiți cu receptorii orfani.

1. Venter JC., Adams MD., Myers EW., Li PW., Mural R.J. et al The sequence of the human genome. *Science*, 291, 5507, 1304-1351, **2001**.
2. Huang ES. Predicting ligands for orphan GPCRs. *Drug Discov. Today*, 10(1), 69-73, **2005**.
3. Chung S., Funakoshi T., Civelli O. Orphan GPCR research. *Brit. J. Pharmacol.*, 153(Suppl. 1) S339-S346, **2008**.
4. Jiang Z., Zhou Y. Using silico methods predicting ligands for orphan GPCRs. *Curr. Protein & Pept. Sci.*, 7(5) 459-464, **2006**.
5. Ngo T., Kufareva I, Coleman J.L.J., Graham R.M., Abagyan R., Smith N.J., Identifying ligands at orphan GPCRs: current status using structure-based approaches. *Brit. J. Pharmacol.*, 173(20), 2934-2951, **2016**.
6. Wacker D, Stevens RC, Roth BL. How Ligands Illuminate GPCR Molecular Pharmacology. *Cell*, 170(3), 414-427, **2017**.
7. Flock T, Hauser AS, Lund N, Gloriam DE, Balaji S, Babu MM, Selectivity determinants of GPCR–G-protein binding. *Nature*, 545(7654), 317-322, **2017**.

#### Lucrări publicate în ultimii 5 ani în domeniul temei:

1. Curpăn R., Halip L., Borota A., Mracec M., Mracec M, Modeling of dexmedetomidine conformers and their interactions with alpha2 adrenergic receptor subtypes. *Struct. Chem.*, 27(3), 871-881 **2015**
2. Chigaev A., Smagley Y., Haynes M.K., Ursu O., Bologa C.G., Halip L., Oprea T., Waller A., Carter M.B., Zhang Y., Wang W., Buranda T., Sklar LA, FRET detection of

- lymphocyte function-associated antigen-1 conformational extension *Mol. Biol. Cell.*, 26(1), 43-54 **2015**
- Halip L., Curpăn R., Borota A., Bora A., Insight the binding site of human melatonin MTR1A receptor *Rev. Roum. Chim.*, 60(2-3), 213-218 **2015**
  - Avram S., Curpan R., Bora A., Neanu C., Halip L., Enhancing Molecular Promiscuity Evaluation Through Assay Profiles *Pharm Res*, 35(11), 240 **2018**
  - Avram S., Curpan R., Halip L. Bora A., Oprea T.I., Off-patent drug repositioning, *J. Chem. Inf. Model*, [10.1021/acs.jcim.0c00826](https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00826), **2020**.

### ***Tema 1.2.2. Proiectarea de compuși noi eficienți în tratarea infecțiilor virale și/sau inflamatorii***

#### ***Stadiul actual al cunoștințelor în domeniu:***

Medicamentele antivirale disponibile vizează 3 grupuri principale de virusuri: herpetic, hepatită și virusurile gripale [1]. Conform clasificării Baltimore, se cunoaște un număr de 26 de familii de virus și specii din care face parte și familia Coronaviridae care cuprinde (i) virusul sindromului respirator acut sever și (ii) sindrom respirator acut sever - coronavirus 2 (SARS-CoV-2) care a provocat *Coronavirus disease 2019* (COVID-19), extins la nivel mondial și în continuă desfășurare [2,3]. Deoarece virusurile sunt conținute în celule, cercetătorilor le este greu să dezvolte medicamente antivirale, inclusiv vaccinuri.

Remdesivir este singurul medicament aprobat de FDA care tratează COVID-19 [4] fără a se cunoaște alte vaccinuri sau tratamente specifice, ci doar unele medicamente reutilizate cu rezultate parțial satisfăcătoare (hidroxicloroquina) [5]. În acest context, oamenii de știință lucrează intens la conceperea de vaccinuri noi, eficiente și protocoale „salvatoare”, bazate pe medicamente anti-inflamatorii și antivirale comercializate cu indicații pentru alte boli sau folosind resurse naturale. Resurse naturale capabile să inhibe proteaza SARS-CoV-2 (*SARS-CoV-2 main protease (Mpro)*), principala cauză a bolii COVID-19, sunt și flavonoizii care se găsesc în semințe oleaginoase, fructe, flori, și legume reprezentând o parte vitală a dietei umane, ceea ce crește ușurința folosirii lor în tratarea diverselor boli [6]. Inhibarea proteinei *Mpro* poate ajuta la descoperirea de inhibitori noi care ar conduce la dezvoltarea unei terapii eficiente împotriva SARS-CoV-2. O tehnică computațională avantajoasă, pentru dezvoltarea a unui tratament antiviral eficient reducând timpul de lucru, costul aprobării științifice și legale a unui medicament nou datorită cunoașterii profilurilor farmacocinetice [7] este re poziționarea medicamentelor (*drug repurposing*). Acest proces este susținut de existența (i) bazelor de date de compuși cu informații biologice DrugCentral, DrugBank, SPECS, etc., (ii) baza PDB cu informații despre structura 3D a proteinelor, și (iii) programele de calculare a proprietăților farmacocinetice și toxicologice: Qikprop, SwissADME, OSIRIS, pkCSM, etc. Validarea rezultatelor se realizează atât (i) computațional cât și (ii) experimental prin teste *in vitro*, *in vivo* și experimente pe animale.

Obiectivul principal al temei prezente este detectarea de compuși noi, prin reutilizarea medicamentelor existente sau dezvoltarea unor medicamente noi care să manifeste proprietăți apropiate de cele ale unui medicament folosit în tratarea bolilor cu caracter viral și/sau inflamator. Studiul de literatură va permite detectarea țintelor biologice și a medicamentelor aprobate în bolile virale și/sau inflamatorii, iar moleculele selectate vor fi verificate, filtrate, standardizate, și optimizate având ca rezultat identificarea moleculei șablon și/sau a listei de compuși folosită în experimentele de *screening* virtual. Compușii astfel selectați vor fi supuși calculului de proprietăți farmacocinetice și toxicologice, iar candidații prioritizați se vor andoca molecular în situsul activ al țintelor biologice. Candidații prioritizați prin protocolul de lucru aplicat vor fi propuși pentru testare la nivel experimental ca opțiuni terapeutice posibile în tratarea bolilor virale și/sau inflamatorii.

1. Razonable R.R. Antiviral drugs for viruses other than human immunodeficiency virus. *Mayo Clin Proc.* 86(10), 1009-1026, **2011**.
2. COVID-19 World Map. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/global-covid-19/world-map.html>.
3. Acter T., Uddin N., Das J., Akhter A., Choudhury T.R., Kim S. Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2) as Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a global health emergency, *Sci. Total Environ.* 730, 138996, **2020**.
4. FDA approves first treatment for COVID-19, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>, **2020** (accessed on 10 Oct 2020).
5. Arshad S., Kilgore P., Chaudhry Z.S., Jacobsen G., Wang D.D., Huising K., Brar I., Alangaden G.J., Ramesh M.S., McKinnon J.E., O'Neill W., Zervos M., Ford H., *Int. J. Infect. Dis.* 97, 396-403, **2020**.
6. Panche, A.N.; Diwan, A.D.; Chandra, S.R.; Flavonoids: an overview, *J. Nutr. Sci.* 5, e47, **2016**.
7. Jourdan J.-P., Bureau R., Rochais C., Dallemagne P. Drug repositioning: a brief overview, *J. Pharm. Pharmacol.*, 72, 1145–1151, **2020**.

Lucrări publicate în ultimii 5 ani în domeniul temei:

1. Bora A., Păcureanu L., Crișan L. In Silico study of some natural flavonoids as potential agents against COVID-19: Preliminary Results, *Proceedings of the 24th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry, 15 November – 15 December, 2020*, Sciforum Electronic Conference Series, <https://sciforum.net/conference/ecsoc-24>, sciforum-039467, **2020**.
2. Avram S., Curpan R., Halip L., Bora A., Oprea T. I. Off-Patent drug repositioning. *J. Chem. Inf. Model.* **2020**. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00826>.
3. Avram S., Bologa C.G., Holmes J., Bocci G., Wilson T.B., Nguyen D.T., Curpan R., Halip L., Bora A., Yang J.J., Knockel J., Sirimulla S., Ursu O., Oprea T.I. DrugCentral 2021 supports drug discovery and repositioning. *Nucleic Acids Res.*, **2020**. doi: 10.1093/nar/gkaa997.
4. Bora A., Avram S., Crisan L., Borota A., Halip L., Păcureanu L. Structural, electronic properties and pharmacological profile evaluations of some natural flavonoids, *The 11th Edition of the Symposium New trends and strategies in the chemistry of advanced materials with relevance in biological systems, technique and environmental protection*, 06-07 June, **2019**, Timișoara, Romania, Book of abstracts, ISSN: 2065-0760, pag. 95, P63.
5. Avram S., Bora A., Halip L., Curpăn R. Modeling kinase inhibition using highly confident data sets, *J. Chem. Inf. Model.* 58(5), 957-967, **2018**.
6. Bora A., Avram S., Borota A., Curpăn R., Halip L., Theoretical study of some 7,8-dihydroxyflavone analogues as tropomyosin-related kinase b agonists, *Rev. Roum. Chim.* 63(5-6), 525-531, **2018**.

**Tema 1.2.3. Profilul de selectivitate al inhibitorilor cistein - kinazelor**

Stadiul actual al cunoștințelor în domeniul:

În ultimii ani, în urma unor eforturi inovatoare, au fost aprobați de către FDA patru inhibitori covalenți pentru kinaze, afatinib (2013, EGFR și HER2), ibrutinib (2013, BTK), osimertinib (2015, EGFR) și neratinib (2017, EGFR și HER2) reprezentând o nouă generație de inhibitori țărștați care se anticipează ca vor depăși problemele ridicate de rezistența la medicamente.

Mai mult de 50 compuși covalenți sunt pe piața sau în stadiile avansate ale testelor clinice, în timp ce dezvoltarea unor capete reactive care interacționează covalent cu cisteina permit modularea precisă a reactivității [1]. Zhao et al. [2] a prioritizat primele cinci poziții pentru



cisteinele disponibile pentru facilitarea proiectării inhibitorilor covalenti. Design-ul inhibitorilor covalenti pentru cistein-kinaze cu selectivitate corespunzătoare și toxicitate redusă este foarte atractivă, dar reprezintă o mare provocare. În literatura există deja un volum semnificativ de informații referitoare la efectul terapeutic, modul de legare, țintele biologice ale acestor inhibitori, însă proiectarea moleculară propriu-zisă se realizează în funcție de caracteristicile structurale specifice ale kinazei [2]. În afara de toxicitatea potențială și legarea în afara țintei, un alt dezavantaj al inhibitorilor covalenti este dependența eficienței lor de un singur aminoacid în situsul kinazei receptor care poate suferi mutații pentru a eluda inhibiția. Pentru a depăși problema rezistenței dobândite la acțiunea inhibitorului o strategie realistă o constituie dezvoltarea inhibitorilor duali care țintesc pe lângă kinaza țintă și a doua kinaza care intervine în maladia respectivă [3]. O proiectare moleculară precisă a inhibitorilor covalenti pentru cistein-kinaze este facilitată de existența bazelor de date globale. Aceste date pot fi utilizate pentru validarea selectivității pentru etapa de optimizare deoarece conțin date experimentale rezultate din testarea paralelă a multor kinaze și a unui număr mare de compuși [4]. Astfel, din testele de mare capacitate pentru profilarea kinazelor nu rezultă numai o librărie de compuși țintită pe o anumită kinaza, dar oferă posibilitatea de a elabora o strategie axată pe polifarmacologie multi-targetată, ceea ce sugerează faptul că polifarmacologia centrată pe maladiile poate deveni o strategie precisă și eficientă [5,6].

Profilul de selectivitate va fi investigat utilizând un set de inhibitori de kinaze downloadați din bazele de date ChEMBL și Drug Central. Dezvoltarea de inhibitori covalenti pentru cistein kinaze pleacă de la inhibitorii noncovalenti reversibili care prezintă elemente de recunoaștere optimizate pentru a obține o afinitate ridicată și specificitate rezonabilă de care se atașează un capăt reactiv potrivit, urmată de o optimizare iterativă a scheletului, substituenților și elementelor de legătură, precum și a reactivității intrinsece a capătului reactiv. Datorită faptului că metodele computaționale de exemplu andocarea covalentă și protocoalele de screening virtual sunt mai puțin mature metodele mai costisitoare cum sunt mecanica cuantică/mecanica moleculară (QM/MM)-sunt mult mai promițătoare, dar sunt limitate la baze de compuși mai mici [7].

1. Sutanto F., Konstantinidou M., Dömling A. Covalent inhibitors: a rational approach to drug discovery, *RSC Med. Chem.*, **2020**, DOI: 10.1039/d0md00154f
2. Zhao, Z., Bourne P.E., Progress with covalent small-molecule kinase inhibitors, *Drug Discov. Today* 3(3), 727-735, **2018**.
3. Liu W., Ghosh A.K., Samanta I., Mondal A., Covalent Inhibition in Drug Discovery, *ChemMedChem*, 14(9), 889-906, **2019**.
4. Zhao, Z. Xie L., Xie L., Bourne P.E., Delineation of polypharmacology across the human structural kinome using a functional site interaction fingerprint approach. *J. Med. Chem.* 59, 4326–4341, **2016**.
5. Hu, Y., Kunitomo R., Bajorath J., et al. Mapping of inhibitors and activity data to the human kinome and exploring promiscuity from a ligand and target perspective. *Chem. Biol. Drug Des.* 89, 834–845, **2017**.
6. Backus, K.M. Correia B.E., Lum K.M., Forli S., Horning B.D., González-Páez G.E., Hatterjee S., Lanning B.R., Teijaro J.R., Olson A.J., Wolan D.W., Cravatt B.F. Proteome-wide covalent ligand discovery in native biological systems. *Nature* 534, 570–574, **2016**.
7. Gehringer M., Covalent Inhibitors: Back On Track? *Future Med. Chem.* 12(15), 1363-1368, **2020**.

#### Lucrări publicate în ultimii 5 ani în domeniul temei:

1. Crisan L., Avram S., Kurunczi L., Pacureanu L. Partial Least Squares Discriminant Analysis and 3D Similarity Perspective Applied to Analyze Comprehensively the Selectivity of Glycogen Synthase Kinase 3 Inhibitors *Mol. Inf.*, 39(6), 1900142, **2020**.

2. Pacureanu L., Avram S., Crisan L. Comprehensive investigation of selectivity landscape of glycogen synthase kinase-3 inhibitors. *J. Biomo. Struct. Dyn.*, 1-20, **2020**, <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1747544>.
3. Oniga S.D., Pacureanu L., Stoica C.I., Palage M.D., Crăciun A., Rusu L.R., Crisan E.L., Aranicu C., COX Inhibition Profile and Molecular Docking Studies of Some 2-(Trimethoxyphenyl)-Thiazoles *Molecules* 22, 1507, **2017**.
4. Crisan L., Avram S., Pacureanu L., Pharmacophore-based screening and drug repurposing exemplified on glycogen synthase kinase-3 inhibitors. *Mol Divers.* 21(2), 385-405, **2017**
5. Crisan L., Borota A., Bora A., Pacureanu L. Diarylthiazole and diarylimidazole selective COX-1 inhibitors analysis through pharmacophore modeling, virtual screening, and DFT-based approaches, *Struct. Chem.*, 30, 2311–2326, **2019**.
6. Pacureanu L., Avram S., Bora A., Kurunczi L., Crisan L. Portraying the selectivity of GSK-3 inhibitors towards CDK-2 by 3D similarity and docking, *Struct. Chem.*, 30(3), 911-923, **2019**

#### ***Tema 1.2.4. Studiul translațional al medicamentelor și identificarea compușilor biologici activi***

##### *Stadiul actual al cunoștințelor în domeniu*

Majoritatea medicamentele aprobate de agențiile Food and Drug Administration (FDA; <https://www.fda.gov/home>) și European Medicines Agency (EMA; <https://www.ema.europa.eu/en>) au un mecanism de acțiune (MA) bine definit molecular responsabil de acțiunea terapeutică pentru vindecarea diverselor afecțiuni cronice și acute [1]. Totodată, compușii medicamentoși sunt și foarte activi biologic fiind capabili să se lege de un număr mare de proteine [2] din corpul uman și să blocheze sau să activeze diferite căi biochimice în celule, provocând reacții adverse ce însoțesc efectul terapeutic. Pentru majoritatea medicamentelor aceste MA sunt neelucidate. Înțelegerea la nivel molecular a reacțiilor adverse ale medicamentelor poate ajuta la stabilirea unor tratamente mai eficiente, terapie individualizată, evitarea interacțiunilor medicamentoase și descoperirea de noi indicații pentru diverse afecțiuni [3].

Scopul acestui studiu este de a identifica noi MA moleculare pentru reacții adverse și indicații ale medicamentelor. Pentru aceasta ne vom folosi de perechile medicament - boală, medicament - țintă moleculară și țintă moleculară - boală, documentate științific, prin suprapunerea elementelor comune, două-câte-două, și formarea tripletelor medicament-țintă moleculară-boală. Acestea vor genera noi ipoteze ce leagă medicamentul de boală (indicație sau reacție adversă) prin ținte moleculare.

Vom apela la baza de date DrugCentral (<http://drugcentral.org>) [4] pentru extragerea de date legate de medicament - boală și medicament - țintă moleculară, și la NHGRI-EBI Catalog of human genome-wide association studies (GWAS; <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) [5] pentru obținerea relațiilor boală-gene (ce exprimă proteine țintă). Pentru identificarea eficientă și completă a termenilor medicali vom apela la dicționare medicale consacrate (Medical Dictionary for Regulatory Activities - MedDRA; <https://www.meddra.org/>) și SNOMED (<http://www.snomed.org/>) ce oferă sinonime, precum și la nume alternative pentru gene/proteine conform UniProt KB (<https://www.uniprot.org/>). Un pas esențial îl reprezintă stabilirea unui set de reacții adverse de încredere, pentru ca studiul apelează la date FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) care reprezintă o sursă bogată, puțin explorată, dar ce poate conține erori.

Explorarea acestei noi metodologii de explicare a MA moleculare ale reacțiilor adverse ale medicamentelor are avantajul că se bazează pe rezultate științifice deja obținute dar încă necorelate între ele. Rezultatele studiului pot avansa în mod considerabil dezvoltarea de noi medicamente, mai sigure prin evitarea reacțiilor adverse.

1. Avram S, Halip L, Curpan R, Oprea T.I., Novel drug targets in 2019. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 19, 300-308, 2020.
2. Avram S, Curpan R, Bora A, Neanu C, Halip L. Enhancing Molecular Promiscuity Evaluation Through Assay Profiles. *Pharm Res.*, 35, 240-251, 2018.
3. Avram S, Curpan R, Halip L, Bora A, Oprea TI. Off-patent drug repositioning. *J. Chem. Inf. Model.* 2020. doi:10.1021/acs.jcim.0c00826
4. Avram S, Bologna CG, Holmes J, Bocci G, Wilson TB, Nguyen D-T, et al. DrugCentral 2021 supports drug discovery and repositioning. *Nucleic Acids Res.* 2020. doi:10.1093/nar/gkaa997
5. Buniello A, MacArthur JAL, Cerezo M, Harris LW, Hayhurst J, Malangone C, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acids Res.*, 47, D1005–D1012, 2019.

Lucrări publicate pe ultimii 5 ani in domeniul temei:

1. Avram S, Halip L, Curpan R, Oprea TI. Novel drug targets in 2019. *Nat Rev. Drug. Discov.* 19, 300-308, 2020.
2. Avram S, Curpan R, Bora A, Neanu C, Halip L. Enhancing Molecular Promiscuity Evaluation Through Assay Profiles. *Pharm. Res.*, 35, 240-251, 2018.
3. Avram S, Curpan R, Halip L, Bora A, Oprea TI. Off-patent drug repositioning. *J. Chem. Inf. Model.* 2020. doi:10.1021/acs.jcim.0c00826
4. Avram S, Bologna CG, Holmes J, Bocci G, Wilson TB, Nguyen D-T, et al. DrugCentral 2021 supports drug discovery and repositioning. *Nucleic Acids Res.* 2020. doi:10.1093/nar/gkaa997

***Tema 1.2.5 Repoziționarea computațională a unor medicamente identificarea de compuși naturali pentru noi scopuri terapeutice***

Stadiul actual al cunoștințelor în domeniul:

Bolile cronice necesită un tratament pe tot parcursul vieții. Prin urmare, medicamentele trebuie să fie sigure și bine tolerate de către organism pentru perioade lungi de timp. Pornind de la premisa că produsele naturale au fost încă din cele mai vechi timpuri și sunt și la ora actuală surse de ingrediente active pentru medicină, cu ajutorul tehnicilor computaționale vom continua studiile de identificare a unor compuși naturali considerați mai puțin toxici și mai eficienți pentru aceste maladii.

Repoziționarea medicamentelor [1-3] poate fi o strategie viabilă de descoperire a unor noi indicații terapeutice pentru medicamente aprobate sau aflate în diferite stadii clinice, care nu sunt în sfera de aplicare a indicației medicale originale. Această strategie a oferit de-a lungul anilor un avantaj prin reducerea costurilor aducerii pe piață a unui medicament. Pentru a aduce un medicament nou pe piață estimările sunt de aproximativ 2-3 miliarde de dolari, iar pentru un medicament repoziționat costurile se situează în jurul valorii de 300 milioane de dolari. De asemenea, timpul necesar estimat pentru aducerea pe piață a unui medicament nou este foarte lung de aproximativ 10-15 ani [2]. Prin urmare, procesul de repoziționare a medicamentelor este de interes pentru mediul academic și industrial deoarece timpul și costurile asociate se reduc considerabil. Acest fapt se datorează cunoașterii prealabile și conformității profilurilor de siguranță și a farmacocineticii medicamentelor candidate la repoziționare [4, 5]. În decursul acestui an, 2020, au fost depuse eforturi substanțiale de cercetare pentru a veni cu o soluție viabilă care ar putea fi utilă pentru combaterea COVID-19, o povară globală asupra sistemului de sănătate la nivel mondial. Bazele de date de medicamente aprobate DrugBank (<https://go.drugbank.com/>) și DrugCentral (<https://drugcentral.org/>), Drug Hunter (<https://drug-hunter.com/>) dar și cele de compuși naturali, SPECS (<https://www.specs.net/>) și IBS (<https://www.ibscreen.com/>) vor fi studiate în detaliu. În cadrul acestei teme ne propunem extragerea informațiilor chimice și biologice pertinente pentru țintele și medicamentele aprobate

sau care se găsesc în diferite stadii clinice prin abordarea *in-silico*. Inițial se va realiza o analiza a țintelor biologice, a datelor de activitate biologica existente și a spațiului chimic descris de inhibitorii proteinelor ținta selectate. Se vor construi modele teoretice valide și predictive care să poată prezice candidații pentru medicamente care sunt compatibili cu proteinele tinta asociate cu maladiile cronice. De asemenea, se vor aplica metode de screenig virtual bazate pe ligand și/sau pe structură în vederea revalorificării computaționale prin re poziționare a unor medicamente aprobate. COVID-19 este tratat în prezent cu medicamente antiinfecțioase, cum ar fi medicamente antimalarice (clorochină, hidroxiclorochină), medicamente antivirale (remdesivir, saquinavir, favipiravir, lopinavir, ribavirină, și oseltamivir) și anumite medicamente imunosupresoare, cum ar fi tocilizumab [6]. Pornind de la structura remdesivirului care a devenit primul tratament COVID-19 care primește aprobarea FDA (22 octombrie 2020), dar și de la structura celor 43 de medicamente folosite în testele clinice - tratamente experimentale încă neaprobate pentru COVID-19 (<https://go.drugbank.com/covid-19>) vom aplica tehnicile *in silico* adecvate pentru a prezice potențiali candidați în lupta cu această boală [7, 8].

1. Jourdan J.-P., Bureau R., Rochais C., Dallemagne P. Drug repositioning: a brief overview, *J. Pharm. Pharmacol.*, 72, 1145–1151, **2020**.
2. Park K., A review of computational drug repurposing, *Transl. Clin. Pharmacol.* 27, 59-63, **2019**.
3. Hage-Melim L.I.D.S., Federico L.B., de Oliveira N.K.S., Francisco V.C.C., Correia L.C., de Lima H.B., Gomes S.Q., Barcelos M.P., Francischini I.A.G., da Silva C.H.T.P. Virtual screening, ADME/Tox predictions and the drug repurposing concept for future use of old drugs against the COVID-19, *Life Sci.* 256, 117963, **2020**.
4. Hema Sree G.N.S., Saraswathy G.R., Muraharia M., Krishnamurthya M. An update on Drug Repurposing: Re-written saga of the drug's fate, *Biomed. Pharmacother.* 110, 700–716, **2019**.
5. Karaman B, Sippl W. Computational Drug Repurposing: Current Trends. *Curr Med Chem.* 26(28), 5389-5409, **2019**.
6. Muchtaridi M., Fauzi M., Ikram N.K.K., Gazzali A.M., A. Wahab H.A., Natural Flavonoids as potential Angiotensin-Converting Enzyme 2 Inhibitors for Anti-SARS-CoV-2. *Molecules*, 25, 3980, **2020**.
7. FDA approves first treatment for COVID-19, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>, **2020**.
8. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., Shi Z., Hu Z., Zhong W., Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell. Res.* 30, 269-271, **2020**.

Lucrări publicate pe ultimii 5 ani din domeniul temei:

1. Crisan L., Avram L., Kuruniczi L., Pacureanu L. Partial Least Squares Discriminant Analysis and 3D Similarity Perspective Applied to Analyze Comprehensively the Selectivity of Glycogen Synthase Kinase 3 Inhibitors, *Mol. Inf.*, 39, 1900142, **2020**.
2. Pacureanu L., Avram S., Crisan L. Comprehensive investigation of selectivity landscape of glycogen synthase kinase-3 inhibitors, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 1-20, **2020**. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1747544>
3. Crisan L., Borota A., Bora A., Pacureanu L. Diarylthiazole and diarylimidazole selective COX-1 inhibitors analysis through pharmacophore modeling, virtual screening, and DFT-based approaches, *Struct. Chem.*, 30, 2311–2326, **2019**.

4. Pacureanu L., Avram S., Bora A., Kurunczi L., Crisan L. Portraying the selectivity of GSK-3 inhibitors towards CDK-2 by 3D similarity and docking, *Struct. Chem.*, 30(3), 911-923, **2019**.
5. Crisan L., Varga D., Avram S., Pacureanu L. Application of 2D and 3D Similarity Methods to GSK-3 Benchmarking Validation Dataset Including Selective and Nonselective Inhibitors, *Rev. Roum. Chim*, 63(11), 1083-1091, **2018**.
6. Crisan L., Avram S., Pacureanu L. Pharmacophore based screening and drug repurposing exemplified on Glycogen Synthase Kinase-3 inhibitors, *Mol. Diver.*, 21, 385-405, **2017**.

Teme incluse in anul 2020 în proiect:

Trim.	Obiective	Activități	Cercetători
<b>Tema 1.2.1 Clasificarea receptorilor GPCR pe baza zonei de contact dintre aceștia și proteinele G</b> <b>Coordonator: Dr. Liliana Halip, CSIII</b>			
Faza 1 Trim 1	1. Determinarea tiparului de aminoacizi ai proteinelor G responsabil pentru cuplarea cu receptorii GPCR.	1.1 Studiu de literatură și documentare privind cuplarea receptorilor GPCR cu proteinele G. 1.2. Extragerea informației despre fragmentele de proteine G responsabile de cuplarea cu receptorii GPCR 1.3 Alinierea secvențială a proteinelor G. 1.4 Stabilirea tiparelor pentru cuplarea cu receptorii GPCR	Dr. Liliana Halip, CS III Dr. Ramona Curpăn, CS II Dr. Ana Borota, CS III Dr. Alina Bora, CS III Dr. Sorin Avram, CS III  <i>Colaboratori externi:</i> Universitatea New Mexico School of Medicine, Albuquerque, USA (Prof. Dr. Tudor I. Oprea, Dr. Cristian G. Bologna).
Faza 2 Trim 2	2. Clasificarea filogenetică a fragmentelor intracelulare a receptorilor GPCR.	2.1 Delimitarea zonei intracelulare din alinierea GPCR. 2.2 Obținerea alinierii zonei intracelulare a receptorilor GPCR umani. 2.3 Generarea matricilor de similaritate și distanță. 2.4. Clusterizarea ierarhică a fragmentelor intracelulare GPCR	
Faza 3 Trim 3	3. Atribuirea zonelor de contact dintre receptor GPCR și proteina G	3.1 Identificarea proteinei G specifice fiecărui receptor GPCR 3.2 Estimarea zonelor de contact cu proteina G pentru fiecare receptor uman 3.3 Ansamblarea informației despre zona de contact receptor GPCR-proteină G	
Faza 4 Trim 4	4. Clasificarea receptorilor GPCR pe baza descriptorilor interfetei receptor GPCR-proteina G	4.1. Generarea unor descriptori pentru zona de contact 4.2. Obținerea unor modele de clasificare 4.3 Evaluarea performanțelor modelelor obținute	
<b>Tema 1.2.2. Proiectarea de compuși noi eficienți în tratarea infecțiilor virale și/sau inflamatorii</b> <b>Coordonator: Dr. Alina Bora, CSIII</b>			

Faza 1 Trim 1	1. Studiu de literatură în vederea stabilirii protocolului de lucru	1.1. Identificarea țintelor biologice cu implicare virală și/sau inflamatorie 1.2. Căutare medicamente aprobate cu rol viral și/sau inflamator 1.3. Stabilirea criteriilor de selecție a compușilor și/sau structurii șablon și țintelor biologice	Dr. Sorin Avram CS III Dr. Liliana Păcureanu CS II Dr. Luminița Crișan CS III Dr. Liliana Halip CS III Dr. Ramona Curpăn CS II  Colaboratori externi: University of Mexico School of Medicine, Albuquerque, USA (Prof. Dr. Tudor I. Oprea, Dr. Cristian G. Bologa).
Faza 2 Trim 2	2. Definitivarea setului de compuși și/sau structurii(lor) șablon și a țintelor biologice	2.1. Compilarea setului de compuși și/sau a structurii șablon și a țintelor biologice folosite în procesul de andocare 2.2. Selectarea librăriei(ilor) de compuși utilizate pentru <i>screeningul</i> virtual 2.3. Pregătirea librării(lor) de compuși și a structurilor de start (verificare, filtrare, standardizare, optimizare, etc)	
Faza 3 Trim 3	3. Căutari de similaritate bazate pe lingand	3.1. <i>Screening</i> virtual aplicat librării(lor) de date selectate, folosind ligandul șablon 3.2. Prezicerea proprietăților farmacocinetice (ADME) și toxicologice pentru compușii prioritizați 3.3. Evaluarea rezultatelor în urma prezicerii proprietăților ADME/Tox prin comparație cu structura/structurile șablon	
Faza 4 Trim 4	4. Andocarea moleculară a compușilor prioritizați sau a medicamentelor repoziționate	4.1. Andocarea moleculară a compușilor prioritizați din <i>screeningul</i> virtual și calculul de proprietăți ADME/Tox 4.2. Analiza rezultatelor de andocare moleculară prin comparație cu structura(ile) șablon, cu posibilitatea repoziționării acțiunii vechi a unui compus pentru o nouă terapie 4.3. Diseminarea rezultatelor	
<b>Tema 1.2.3. Profilul de selectivitate al inhibitorilor cistein - kinazelor</b> <b>Coordonator: Dr. Liliana Păcureanu, CS II</b>			
Faza 1 Trim 1	1. Actualizarea bazei de date de inhibitori covalenti	1.1. Investigarea spațiului chimic al inhibitorilor covalenti, inclusi in bazele de date ChEMBL si Drug	Dr. Luminița Crișan CS III Dr. Sorin Avram CS III Dr. Alina Bora CS III

		Central. 1.2. Clasificarea lor in functie de grupele reactive si de scheletele moleculare (Bemis-Murko frameworks).	<i>Colaboratori externi:</i> Dr. Costin Ioan Popescu Institutul de Biochimie al Acadmiei Romane
Faza 2 Trim 2	2. Evaluarea selectivitatii inhibitorilor covalenti	2.1. Actualizarea criteriilor de selectivitate 2.2. Identificarea structurilor selective și neselective ale inhibitorilor noncovalenti. 2.3. Calculul descriptorilor quanto-chimici moleculari si corelarea lor cu afinitatea-selectivitatea.	
Faza 3 Trim 3	3. Proiectarea unor schelete moleculare cu potentiala afinitate crescuta fata de proteina tinta	3.1 Selectarea scheletelor moleculare selective pentru cistein-kinaze 3.2 Optimizarea structurala prin andocare, calcule cuanto-chimice.	
Faza 4 Trim 4	4. Optimizarea computationally a afinitatii inhibitorilor covalenti proiectati	4.1. Optimizarea reactivitatii grupelor functionale. 4.2. Optimizarea substituentilor si a elementelor de lagatura.	

**Tema 1.2.4 Studiul translațional al medicamentelor și identificarea compușilor biologic activi**  
**Coordonator: Dr. Sorin Avram, CS III**

Faza 1 Trim 1	1. Construirea setului de date medicament – boală	1.1 Construirea protocoalelor SQL pentru baza de date DrugCentral PostgreSQL 1.2 Extragerea indicațiilor și a reacțiilor adverse (FAERS) 1.3 Îmbogățirea termenilor medicali cu sinonime 1.4 Suprapunerea indicațiilor cu reacțiile adverse și clarificarea datelor	- Dr. Ramona Curpăn, CSII - Dr. Liliana Halip, CSIII - Dr. Alina Bora, CSIII <i>Colaboratori externi:</i> - Dr. Tudor Oprea, Prof. univ, University of New Mexico, USA
Faza 2 Trim 2	2. Construirea setului de date medicament – țintă biologică	2.1 Extragerea datatelor de activitate biologică din DrugCentral și standardizarea acestora 2.2. Separarea țintelor de tip mecanism de acțiune 2.3. Îmbogățirea cu sinonime a țintelor proteice	
Faza 3 Trim 3	3. Construirea setului de date țintă biologică – boală	3.1. Estragerea și standardizarea datelor GWAS 3.2. Identificarea relațiilor semnificative.	
Faza 4 Trim 4	4. Proiectarea mecanismelor de acțiune pentru reacții adverse ale medicamentelor	4.1. Asamblarea seturilor medicament-boală- țintă biologică prin suprapunere elementelor comune	

		4.2. Analiza mecanismelor propuse și confirmarea unor ipoteze în publicații științifice	
<b>Tema 1.2.5 Repoziționarea computațională a unor medicamente identificarea de compuși naturali pentru noi scopuri terapeutice</b>			
<b>Coordonator: Dr. Luminița Crișan, CS III</b>			
Faza 1 Trim 1	1. Evaluarea computațională a medicamentelor aprobate și a celor retrase de pe piață, inclusiv a medicamentelor experimentale, investigaționale și a metaboliților.	1.1. Descărcarea medicamentelor din bazele de date cunoscute (DrugBank, DrgCentral, DrugHunters etc.) 1.2. Calcularea proprietăților fizico-chimice, ADMETox și a diversității chimice.	- Dr. Liliana Pacureanu, CS II - Dr. Alina Bora, CS III - Dr. Sorin Avram, CS III - Chim. Daniela Varga, CS
Faza 2 Trim 2	2. Alcătuirea unei baze de date de date de medicamente repoziționate	2.1. Studiul de literatură 2.2. Alcătuirea unei baze de date de medicamente repoziționate cu structuri unice 2.3. Calcularea proprietăților fizico-chimice, ADMETox și a diversității chimice 2.4. Aplicarea metodologiei de lucru în cazul particular al infecției cu virusul SARS-Cov2	
Faza 3 Trim 3	3. Studiul medicamentelor aprobate și a celor retrase de pe piață, inclusiv a medicamentelor experimentale, investigaționale și a metaboliților pe domenii terapeutice	3.1. Evaluarea proprietăților fizico-chimice, ADMETox și a diversității chimice . 3.2. Divizarea medicamentelor cu indicații pentru Sistemul Nervos Central față de restul medicamentelor	
Faza 4 Trim 4	4. Compararea și analiza statistică a proprietăților medicamentelor aprobate, a celor retrase și a celor repoziționate.	4.1. Analiza statistică a proprietăților medicamentelor 4.2. Analizarea rezultatelor privind conceptul de reutilizare a medicamentelor pentru utilizarea viitoare a medicamentelor vechi împotriva altor maladii.	



## PROGRAM DE CERCETARE 2

### CONTRIBUTII LA CHIMIA COMPUSILOR ORGANICI, ELEMENT-ORGANICI SI POLIMERICI CONTINAND F, N, P, S. SINTEZA, CARACTERIZARE, APLICATII

*Coordonator:*

**Dr. chim. Visa Aurelia, CSII**

*Programul cuprinde trei proiecte de cercetare:*

**2.1 Metode “green” in sinteza unor compusi continand heteroelemente (P, F, N) si utilizarea acestora pentru obtinerea de materiale speciale**

**2.2 Compusi macromoleculari continand fosfor si/sau azot cu proprietati controlate si directionate: polimeri reactivi, sorbanti, electroliti, membrane, ignifuganti, catalizatori, agenti antimicrobieni si de protectie anticoroziva**

**2.3 Compusi multifunctionali - cu proprietati dirijate si aplicatii in protectia mediului**

#### *Scopul programului*

Programul isi propune dezvoltarea si aprofundarea unui domeniu de mare interes si actualitate al compusilor continand in molecula heteroelemente care imprima acestor compusi proprietati speciale.

#### *Obiectivul general*

Obiectivul general al acestui program consta in realizarea unor cercetari avansate in domeniul chimiei organice si a polimerilor care contin heteroelemente (F, N, P, S), orientate spre sinteza de noi compusi care isi gasesc aplicatii in domenii de varf precum senzori, protectia mediului, cataliza, coroziune, agricultura, medicina.

#### *Obiectivele programului*

Obiectivele programului reflecta obiectivele specifice ale fiecarui proiect in parte tinand cont de rezultatele anterioare obtinute precum si de tendinta actuala de dezvoltare a domeniului studiat.

1. Obtinerea compusilor continand heteroelemente prin metode moderne (metode “green”: cataliza prin transfer interfazic, metoda Atherton-Todd modificata, metoda cu ultrasunete si/sau microunde, metode electrochimice, condensarea intramoleculara sau intermoleculara);
2. Hibrizi organici-anorganici continand compusi element organici ca molecule de cuplare: sinteza, caracterizare, aplicatii;
3. Extinderea ariei de aplicabilitate a colorantilor monoazoici acizi cu grupari sulfonice si carboxilice prin incorporarea in materialele compozite organice-anorganice sintetizate;
4. Sinteze de co(poliesteri) cu fosfor prin policondensare interfazica in conditiile "green chemistry" in sistem lichid-lichid, gaz-lichid, solid-lichid;
5. Evaluarea proprietatilor co(poliesterilor) cu fosfor: termice, electrice, inflamabilitate;
6. Sinteze “one-pot” multicomponent polimer – analoge de modificare chimica cu grupari pendante cu heteroatomi (acizi aminofosfonici/acizi fosfinici, aminofosfonati, amidofosfonati, aminoacizi);
7. Studiul experimental al comportarii polimerilor modificati chimic si compozitelor cu grupari pendante ce contin fosfor si/sau azot si/sau sulf ca si polimeri reactivi, catalizatori, sorbanti, agenti antimicrobieni polimerici;
8. Obtinerea de polimeri prin polimerizare in masa, fotoinitiata sau termica, pe baza de monomeri/oligomeri acrilici si comonomeri de tipul acidului vinilfosfonic si a derivatilor acestuia (dialchilvinil-fosfonati), vinilimidazolilor sau vinilalcoxisilanilor;

9. Identificarea si studiul proprietatilor ionice, anticorozive, ignifugante sau de hidrogeluri ale polimerilor cu grupari fosfonice in catena laterala in functie de natura monomerilor;
10. Obtinerea de polimeri conductori si/sau compozite ale acestora;
11. Testarea proprietatilor electrice ale compusilor organici multifunctionali;
12. Investigarea prin metode electrochimice (conductometrie, voltametrie ciclica, spectroscopie de impedanta) a unor compusi organici si/sau element organici, hibridi organici-anorganici;
13. Obtinerea de noi retele metal organice fosfonice sau polimeri de coordinatie continand grupari fosfonice sau carboxilice, pornind de la acizi fosfonici sau fosfono-carboxilici si saruri ale metalelor divalente si trivalente utilizand tehnici de sinteza hidrotermale;
14. Identificarea diverselor aplicatii ale retelelor metal organice fosfonice, prin efectuarea de calcule cuanto-chimice;
15. Obtinerea de noi compusi cu functiune azo cu afinitate pentru materiale neconventionale si suporturi de sinteza selective;
16. Studiul proprietatilor de culoare a compusilor cu functiune azo si a combinatiilor complexe ale azoliganzilor, sintetizati si aplicati pe diferite suporturi
17. Sinteza combinatiilor complexe ale azoliganzilor;
18. Obtinerea de noi nanocompozite magnetice, potentiali sorbanti specifici, cu aplicatii in protectia mediului.
19. Elaborarea unei metodologii eficiente de indepartare a colorantilor industriali din apele reziduale, cu aplicatii in protectia mediului.

#### ***Stadiul actual al cunostintelor in domeniu:***

Programul are ca directie principala chimia si aplicatiile compusilor continand heteroelemente, in special P si N, cu concentrare pe sinteza, caracterizarea si aplicatiile unor compusi cu molecula mica sau polimeri si extinderea domeniului de aplicabilitate a acestora. Tinta cercetarilor este de a imbunatati calitatea vietii prin grija fata de mediul inconjurator si gestionarea cat mai eficienta a resurselor naturale, de a gasi alternative pentru necesarul crescut de resurse.

Compusii cu fosfor si azot isi gasesc aplicabilitatea in numeroase domenii ca medicina, agricultura, constructii, electronica, epurarea apei. Chimia compusilor organofosforici, care la inceput prezenta doar un interes teoretic s-a dezvoltat foarte mult in ultima perioada datorita aplicatiilor in diferite domenii [Zaikov G.E., *Elementorganic Monomers Technology, Properties, Applications*. Chapter 1. A review of elementorganic compounds, CRC Press **2006**; pp.1-14; Corbridge D.E.C., *Phosphorus Chemistry, Biochemistry and Technology*, Taylor & Francis Group, **2013**; Keglevich G., *Organophosphorus Chemistry: Novel Developments*, Berlin; Boston: Walter de Gruyter, **2018**]. Compusii fosforului joaca de asemenea un rol vital in metabolismul plantelor si animalelor. Fosfatii sunt compusi cheie ai ADN si ARN care transporta informatia genetica in organism [Kornblum Z.C., "Phosphorus Compounds" *Encyclopedia Americana*. 2010. Grolier Online. 24 July. **2010**, <http://ea.grolier.com/article?id=0311710-00>].

Modificarea chimica a polimerilor cu grupari pendante active cu heteroatomi este de un real interes deoarece aceste produse aduc noi proprietati cu interesante si promitatoare aplicatii ca sorbanti, catalizatori, agenti antimicrobieni polimerici [Popa A., Ilia G., Iliescu S., Plesu N., Ene R., Parvulescu V., *Polym. Bull.*, 76, 139–152, **2019**; Lupa L., Popa A., Dragan E.S., Ciopec M., Negrea A., *Process. Saf. Environ. Prot.*, 108, 67–73, **2017**, Davidescu C.M., Ardelean R., Popa A., *Pure Appl. Chem.*, 91(3), 443–458, **2019**].

Polimerii cu grupari reactive fosfonice  $P(O)(OH)_2$  sau  $P(O)(OR)_2$  in catena laterala sunt materiale versatile cu proprietati diversificate. Acesti polimeri sunt utilizati, in functie de natura monomerilor, ca pelicule rezistente la coroziiune, au proprietati de schimbatori de ioni, pot fi membrane polimer-electrolit, hidrogeluri cu aplicatii in domeniul medical sau agricultura si sunt de actualitate in activitatea cercetare. Acesti polimeri se pot obtine prin metode prietenoase mediului si anume prin polimerizare fotoinitiata sau prin utilizarea microundelor, in absenta

solventilor. [Monge S., David G. Phosphorus-Based Polymers—From Synthesis to Applications; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, **2014**; ISBN 978-1-84973-646-6; Głowinska A., Trochimczuk A.W., *Molecules*, **25**, 4236, **2020**].

Rețelele metal-organice fosfonice sunt o clasa de materiale poroase sintetice care au devenit un domeniu de interes în ultimul deceniu atât datorită structurilor fascinante ale acestor compusi cât și datorită posibilităților aplicative în domenii precum: stocarea de gaze, cataliza, senzori, coroziune, purificarea apelor reziduale, magnetism [Deng H.X., Crunder S., Cordova K.E, *Science*, **336**, 1018-1023, **2012**; Bennett T., Horike S., *Nature Rev. Mat.*, **3**, 431-440, **2018**; Dong R., Han P., Arora H. și colaboratorii, *Nature Mat.*, **17**, 1027–1032, **2018**]. Polimerii conductori au cunoscut o mare ascensiune în ultimul timp, dintre aceștia, remarcându-se în mod deosebit polimerii și copolimerii cu fosfor, azot și sulf, care constituie alternative promitatoare pentru conductorii metalici [Deligöz H., Sözeri H., Baykal A. , Kavas H., *J. Appl. Polym. Sci.*, **105**, 2640-2645, **2007**].

Complexitatea compusilor cu funcțiune azo precum și diversitatea domeniilor lor de aplicabilitate (activitate biologică, antimicrobiană, antioxidantă etc.) a condus la ideea găsirii de noi structuri, cu ajutorul unor metode cât mai simple. [Lingappa M., Chimatahalli S.K., Kundachira S.N., Puttaswamappa M., *Che Sci Rev Lett.* **2**(5), 342-347, **2013**; Hala F.R., Seham A.I., Mohammed A.E., *Arab. J. Chem.* **10**, 3303–3309, **2017**; Mohammadi A., Khalili B., Tahvor M., *Spectrochim. Acta.* **150**, 799-805, **2015**].

Aplicabilitatea nanomaterialelor magnetice ca și sorbanti în rezolvarea problemelor de mediu s-a studiat atent în ultimii ani datorită proprietăților lor fizice și chimice unice, care le oferă superioritate sorbanților tradiționali [Mu B., Tang J. Zhang L., Wang A., *Sci. Rep.* **7**, 5347-5359, **2017**]. Ancorarea unor grupuri funcționale selective, pe suprafața nanomaterialelor magnetice, determină îmbunătățirea eficienței acestora în procesele de tratare a apelor reziduale. [Yin W., Hao S., Cao H., *RSC Adv.* **7**, 4062-4069, **2017**].

#### **Rezultate scontate:**

- Stabilirea unor cai sistematice pentru design-ul de noi produse și utilizarea de tehnici moderne în această arie de cercetare.
- Integrarea cu alte grupuri de cercetare internaționale, în special din Uniunea Europeană, în vederea identificării de noi direcții de cercetare cu scopul elaborării de noi propuneri în cadrul Orizont 2020.
- Serii de compusi cu proprietăți speciale continuând heteroelemente obținuți prin tehnici moderne: metoda Atherton-Todd modificată, Kabachnik-Field, Michaelis-Becker, Arbuzov, cataliza prin transfer interfazic, metoda cu ultrasunete și/sau microunde, condensarea intramoleculară sau intermoleculară, metode electrochimice, fotochimice și hidrotermale.
- Studiul comportării polimerilor modificați chimic și a compozitelor cu grupuri pendante ce contin fosfor și/sau azot ca polimeri reactivi, catalizatori, sorbanti, agenți antimicrobieni.
- Diversificarea aplicațiilor compusilor sintetizați continuând heteroelemente ca ignifuganți, catalizatori, senzori, sorbanti, inhibitori de coroziune, agenți antimicrobieni, investigarea experimentală a aplicării acestora.
- Studiul rețelelor metal organice fosfonice și/sau carboxilice și aplicațiilor acestora.
- Polimeri de coordinație pornind de la acizi difosfonici și/sau fosfonici și saruri ale metalelor divalente utilizând tehnici de sinteză hidrotermale.
- Sinteza, caracterizarea și testarea de noi nanocompozite magnetice, potențiali sorbanti specifici pentru epurarea apelor reziduale.
- Elaborarea unei metode eficiente de epurare a apelor reziduale colorate.
- Obținerea de combinații complexe ale azoliganzilor.
- Perfectionarea tinerilor cercetători prin castigarea de noi cunoștințe privind tehnicile de varf în domeniul chimiei, pentru a dobândi experiența pe subiecte inovative care să le securizeze locul de muncă.

### **Modul de valorificare a rezultatelor:**

- Rezultatele trebuie sa fie diseminate intr-un mod efectiv, global si sistematic de-a lungul desfasurarii activitatilor.
- Se va urmări publicarea rezultatelor in reviste de specialitate, din tara si strainatate cu precadere in jurnale indexate ISI; participarea la manifestari stiintifice nationale si internationale, workshopuri, seminarii, scoli de vara si brevetarea noutatilor rezultate din cercetare in cazul in care au potential aplicativ.
- Elaborarea de teze de doctorat.
- Publicarea unor carti/ capitole de carte in edituri de prestigiu din tara si strainatate.

Durata programului: 2019-2022

## **PROIECTUL DE CERCETARE 2.1 METODE “GREEN” IN SINTEZA UNOR COMPUSI CONTINAND HETEROELEMENTE(P,F,N) SI UTILIZAREA ACESTORA PENTRU OBTINEREA DE MATERIALE SPECIALE**

### **a) Responsabil:**

**Dr. Ing. Gheorghe Ilia, CS I**

### **b) Colectiv de cercetare:**

- Dr. Ing. Vasile Simulescu, CSIII
- Dr. Chim. Manuela Crisan, CS III
- Dr. Ing. Eleonora Cornelia Crasmareanu, CSIII
- Dr. Ing. Mihaela Petric, CSIII
- 

### **c) Personal auxiliar:**

- Asistent I Ionel Podea
- Asistent I Avram Cristina

### **Colaboratori externi:**

- Prof. Konstantinos Demadis, Universitatea din Creta, Grecia
- Prof. Nico Van der Walt, Universitatea Cape Peninsula, Africa de Sud
- Prof. Aurelio Cabeza, Universitatea Malaga, Spania
- Prof. Miloslav Pekař, Materials Research Centre, Faculty of Chemistry, Brno University of Technology (BUT), Brno, Republica Ceha
- Prof. dr. Pavlina Bouros, Prof. dr. Victor Kravtsov, dr. Lilia Croitor, Institutul de Fizica Aplicata-Chisinau, Moldova
- Prof. dr. Yurii Chumakov, Univ.Tehnica Gebze, Cayirova, Turcia
- Dr. Alessandra Forni, Institutul de Stiinte si Tehnologii Moleculare –CNR, Milano, Italia
- Dr. Iosif Hulka, Universitatea Politehnica din Timisoara, Institutul de cercetari pentru energii regenerabile

### *Scopul proiectului*

Scopul proiectului este acela de a dezvolta si aprofunda un domeniu de mare interes acela al compusilor fosforului, azotului si fluorului precum si a altor heteroelemente. Se va urmări utilizarea unor metode moderne si cat mai curate pentru obtinerea unor compusi cu molecula mica dar si cu lant lung. O alta directie abordata in acest proiect va fi acela al hibrizilor organici-anorganici care in principal sa contina ca molecule de cuplare/grefare compusi cu fosfor in special acizi fosfonici, derivati ai acestora dar si alte clase de compusi.

### *Rezultate estimate:*

#### *Tema 2.1.1*

- Obținerea prin metode moderne a compusilor cu molecula mica sau cu lant lung continand heteroelemente
- Studiul influentei surfactantilor in procesul sol-gel, la concentratii diferite de concentratia micelara critica, precum si la diferite rapoarte molare
- Sinteza in faza solida a unor materiale hibride pornind de la acizi fosfonici si fosfinici.

### Tema 2.1.2

- Dezvoltarea de noi sisteme multicomponente organice de tip acid-baza si multicomponente mixte organice-anorganice cu proprietati luminescente si activitate de reglare a cresterii plantelor.
- Caracterizarea fizico-chimica si structurala a compusilor sintetizati

### Tema 2.1.3

- Sinteza de noi fosfin imide cu proprietati luminescente
- Caracterizarea fizico-chimica si structurala a compusilor sintetizati

### Stadiul actual al cunostintelor in domeniu:

#### ***Tema 2.1.1 Studii privind obtinerea unor retele organice-anorganice continand fosfor prin metode prietenoase mediului***

In prezent chimia compusilor elementorganici prezinta un interes constant in randul cercetatorilor. Chimia compusilor organofosforici, care la inceput prezenta doar un interes teoretic, s-a dezvoltat foarte mult in ultima perioada datorita aplicatiilor in diferite domenii [1,2]. Compusii fosforului joaca de asemenea un rol vital in metabolismul plantelor si animalelor. *Moneda energetica de schimb*-adenozin trifosfatul (ATP) este probabil cel mai cunoscut compus organic al fosforului. De asemenea alti compusi cu fosfor sunt parti constitutive ale nervilor, membranelor celulare sau a unor coenzime. Fosfatii sunt compusi cheie ai ADN si ARN care transporta informatia genetica in organism [3].

Domeniul abordat in proiect are o lunga traditie in sectie, respectiv in institut, acela al chimiei heteroelementelor, dar in special al chimiei fosforului si are doua componente principale: o componenta traditionala aceea a sintezei, caracterizarii si aplicatiilor compusilor continand heteroelemente, in special fosfor, in conditii mai blande si care sa aiba un impact cat mai redus asupra mediului (de exemplu evitarea folosirii solventilor, prin utilizarea unor sinteze in faza solida) si o componenta de noutate si de interes recent, aceea a hibrizilor organici-anorganici continand compusi cu fosfor ca molecule de cuplare.

O metoda de obtinere a hibrizilor organici-anorganici este metoda sol-gel bazata pe conceptul de manipulare moleculara. Procesul sol-gel are loc la temperatura scazuta si permite incorporarea moleculelor organice gazda in matricea anorganica, precum si sinteza retelelor hibride in care fazele organice si anorganice se interpatrund. Asemenea materiale nanocompozite hibride organo-anorganice pot prezenta proprietati care depind nu numai de fiecare componenta in parte, ci si de fenomenele de interfata intre faze. Hibrizii organici-anorganici sunt de mare interes deoarece ei combina avantajele materialelor anorganice (robustete, stabilitate chimica si termica) si avantajele moleculelor organice (functionalizare, usurinta realizarii la temperaturi scazute) in scopul obtinerii unor proprietati noi si sinergetice inaccesibile pe alta cale. Sinteza se bazeaza pe hidroliza si condensarea alcoxizilor metalici organo-substituiti cu precursorii ca atare sau modificati cu diferiti derivati fosfonici sau fosfinici [4,5].

Pentru investigarea proprietatilor materialelor hibride obtinute se are in vedere folosirea de diferite tehnici, precum: spectroscopia UV-VIS, spectroscopia FT-IR, analiza termogravimetrica, RX, vascozitate, conductivitate, voltametrie ciclica.

Pana in prezent in grup s-au perfectionat o serie de metode privind sinteza unor compusi continand heteroelemente, in special fosfor, urmarindu-se dezvoltarea acestora prin introducerea

altor heteroelemente, în special fluor. Ambele direcții au o lungă tradiție în grupul nostru cât și în institut. S-au obținut derivați ai acizilor benzoici substituiți utilizați ca și precursori.

Referințe pe temă:

- [1] Zaikov G.E., *Elementorganic Monomers Technology, Properties, Applications*. Chapter 1. A review of elementorganic compounds, CRC Press **2006**, pp.1-14.
- [2] Corbridge D.E.C., *Phosphorus Chemistry, Biochemistry and Technology*, Taylor & Francis Group, **2013**.
- [3] Kornblum Z.C., "Phosphorus Compounds." *Encyclopedia Americana*. 2010. Grolier Online. 24 July. **2010**, <http://ea.grolier.com/article?id=0311710-00>.
- [4] Mutin P.H., Guerrero G., Vioux A., Hybrid materials from organophosphorus coupling molecules, *J. Mater. Chem.*, **15**, 3761-3768, **2005**.
- [5] Keglevich G., *Organophosphorus Chemistry: Novel Developments*, Berlin; Boston: Walter de Gruyter, **2018**.
- [6] Mutin P.H., Guerrero G., Alauzun J.G., Sol-gel processing of phosphonate-based organic-inorganic hybrid materials, *J. Ceramic Soc. Japan*, **123**, 709-713, **2015**.

Lucrări publicate în ultimii 5 ani în domeniul temei:

1. Ilia G., Simulescu V., Hulka I., Hybrids containing zirconium and phosphorus compounds obtained by sol-gel method, *Colloid Polym. Sci.*, DOI: 10.1007/s00396-020-04780-8, **2020**
2. Simulescu V., Ilia G., Solid-phase synthesis of phosphorus derivatives, *Current Org. Chem.*, **23**(6), 679-688, **2019**
3. Gheonea R., Crasmareanu E.C., Plesu N., Sauca S., Simulescu V., Ilia G., New hybrid materials synthesized with different dyes by sol-gel method, *Adv. in Mat. Sci. and Eng.*, Article ID 4537039, 8 pages, **2017**
4. Gheonea R., Mak C., Crasmareanu E., Simulescu V., Plesu N., Ilia G., Surface modification of SnO<sub>2</sub> with phosphonic acids, *J. Chem.*, Article ID 2105938, 7 pages, **2017**
5. Ilia G., Iliescu S., Popa A., Visa A., Maranescu B., Simulescu V., Pekař M., Polyalkylene-H-phosphonates obtained by direct esterification and oxidation from hypophosphorus acid and ethylene glycol, *J. Macromol. Sci., Part A: Pure and Appl. Chem.*, **53**(1), 49-54, **2016**
6. Simulescu V., Ilia G., Crasmareanu E., Synthesis of organic compounds containing phosphorus by using ultrasounds, *Mini-Rev. in Org. Chem.*, **13**, DOI: 10.2174/1570193X13666160609123041, **2016**

**Tema 2.1.2 . Dezvoltarea și funcționalizarea de noi precursori din clasa acizilor carboxilici pentru materiale hibride multifuncționale**

În ultimii ani, a existat un interes considerabil în sinteza și studiul sistemelor multicomponent (saruri, cocristale ale sarurilor, cocristale, solvati, etc.) bazate pe molecule mici de tip acid-bază cu proprietăți biologice, farmaceutice și optice. O provocare actuală rămâne controlul formării cristalelor multicomponent cu proprietăți specifice, prin identificarea factorilor care determină modificările stării de ionizare în sistemele acid-bazice. Derivații carboxilici aromatici joacă un rol important în obținerea de ansambluri supramoleculare bazate pe interacțiuni non-covalente, prin abilitatea cationilor și anionilor de a funcționa ca donori și acceptori în realizarea legăturilor de hidrogen [1,2]. Auto-ansamblarea acestor compuși prin legături de hidrogen și interacțiuni intermoleculare conduce la obținerea de rețele structurale de tip 1D, 2D și 3D [3]. Natura cationului sau a anionului prin introducerea unor grupări funcționale specifice, are rol esențial în formarea de saruri, cocristale sau lichide ionice protice. Cationi de tipul colina și alcanolamina au atras atenția prin toxicitate redusă și biodegradabilitate, fiind folosiți în industria farmaceutică, cosmetică și recent în agricultură. În plus, datorită situsurilor donoare puternic electronegative, alcanolaminele pot coordina cu diferiți ioni metalici [4].

Tema de fata vizeaza obtinerea de noi precursori din clasa acizilor carboxilici aromatici si a unor noi sisteme organice-anorganice cu proprietati luminescente si activitate de reglare a cresterii plantelor. Vor fi studiate ionicitatea, stabilitatea termica, transformarile de faza, polimorfismul si interactiunile intermoleculare ale noilor compusi. Tema va avea un impact semnificativ asupra intelegerii structurilor sistemelor multicomponent de tip acid-baza, derivatilor aromatici carboxilici metalati, impachetarilor cristaline si relatiei structura-proprietati biologice si luminescente [5,6].

Referinte pe tema:

- [1] Lemmerer A., Bernstein J., Kahlenberg V., *J. Chem. Crystallogr.* 41, 991–997, **2011**.
- [2] Bhogala B. R., Nangia A., *Cryst. Growth Des.* 3, 547–554, **2003**.
- [3] Desiraju G.R., *J. Am. Chem. Soc.* 135, 9952-9967, **2013**.
- [4] Dumitriu A. M.C., Cazacu M., Barga A., Shova S., Turta C., *Polyhedron*, 50, 255–263, **2013**.
- [5] Aitipamula S., Chow P.S., Tan R.B.H., *Cryst. Eng. Comm.*, 13, 1037-1045, **2011**.
- [6] Sun W., Ceder G., *Cryst. Eng. Comm.*, 19, 4576-4585, **2017**.

Lucrari publicate in ultimii 5 ani in domeniul temei:

1. Sumalan R.L., Croitor L., Petric M., Radulov I., Bourosh P., Sumalan R.M., Crisan M., *p*-Aminobenzoate organic salts as potential plant growth regulators for tomatoes, *Molecules*, 25(7), 1635-1649, **2020**
2. Croitor L., Petric M., Vlase G., Vlase T., Siminel A. V., Bourosh P., Crisan M., The solvent effect in obtaining of acid-base multicomponent systems: thermal, structural and luminescence study, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 141, 973–979, **2020**
3. Croitor L., Petric M. F., Szerb E. I., Vlase G., Bourosh P. N., Chumakov Y., Crisan M. E., Role of 4-nitrobenzoic acid polymorphs in the crystallization process of the organic acid-base multicomponent system, *CrystEngComm*, **21**, 6038-6047, **2019**
4. Crisan M.E., Gorobet A., Siminel A.V., Bourosh P.N., Croitor L., A new supramolecular isomer of *p*-aminobenzoate Zn (II) coordination polymer: Structure and photoluminescent property, *Polyhedron*, 171, 502-507, **2019**
5. Crisan M., Vlase G., Plesu N., Petric M., Croitor L., Kravtsov V., Chumakov Y., Bouros P., Vlase T., Ethylethanolammonium 4-nitrobenzoate: Synthesis, structural characterization, thermal analysis, non-isothermal kinetic investigations and corrosion inhibitor efficiency, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 134(1), 343–352, **2018**
6. Crisan M., Vlase G., Szerb E.I., Vlase T., Thermal and kinetics studies of primary, secondary and tertiary alkanolammonium salts of 4-nitrobenzoic acid, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 132(2), 1409-1418, **2018**
7. Crisan M., Halip L., Bourosh P., Chicu S.A., Chumakov Y., Synthesis, structure and toxicity evaluation of ethanolamine nitro/chloronitrobenzoates: a combined experimental and theoretical study, *Chemistry Central Journal*, 11(1), 129-139, **2017**

**Tema 2.1.3. Dezvoltarea si functionalizarea de noi structuri de fosfin imide cu proprietati luminescente**

Fosfin imidele sunt reactanti si intermediari cheie in sinteza de carbodiimide si heterocicli cu azot prin reactia aza-Wittig [1]. In ultimii ani au fost prezentate noi perspective pentru obtinerea fosfin imidelor prin reactia Staudinger, de iminare a fosfinelor cu azide [2]. Azidele organice au atras atentia in chimie, fiind intermediari importanti in sinteza organica si liganzi in chimia coordinativa. Difenilfosforilazidele au fost utilizate ca si agenti de cuplare a peptidelor, pentru transformarea alcoolilor in amine, in reactia cu heterocicli oxo-aromatici cu formarea derivatilor azidici, la transformarea acizilor in intermediari acil-azidici sau in sinteze de complecsi cu diferite metale [3,4]. Directia de cercetare vizeaza obtinerea de noi fosfin imide pornind de la

azide divers substituite. Identificarea si caracterizarea fizico-chimica a produsilor vor fi realizate prin metode moderne, relevante si complementare (difractie de raze X, FT-IR, RMN, analiza termica (TG/TGA) si DSC). Proprietatile luminescente (fluorescenta si/sau fosforescenta) vor fi determinate pentru toate forme polimorfe obtinute. Studiul publicat in *J Mol Struct* in anul 2015 [5] este unul dintre putinele studii de polimorfism existente in literatura pentru fosfin imide.

Referinte pe tema:

- [1] Wamhoff H., Richard G., Stölben S., *Adv. Heterocycl. Chem.* 64, 159, **1995**.  
 [2] Staudinger H., Meyer J., *Helv. Chim. Acta* 635, **1919**.  
 [3] Healy A.M., Worku Z.A., Kumar D., Madi A.M., *Adv. Drug Deliv. Rev.* 117, 25-46, **2017**.  
 [4] Frik M., Jiménez J., Vasilevski V., Carreira M., Almeida A., Gascón E., Benoit F., Sanaú M., Casini A., Contel M., *Inorg. Chem. Front.* 1, 231-241, **2014**.  
 [5] Petric M.F., Crisan M.E., Chimakov Y.M., Varga R.A., Micle A., Neda I., Iliá G., Structural and *Ab Initio* Studies on the Polymorphism of Iminophosphorane (CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>P=NP[(=O)(OPh)<sub>2</sub>], *J. Mol. Struct.*, 1083, 389, **2015**.

Lucrari publicate in ultimii 5 ani in domeniul temei:

1. Crisan M., Vlase G., Vlase T., Croitor L., Iliá G., Bourosh P., Kravtsov V., Petric M., Thermogravimetric and kinetic study of new bis(iminophosphorane)ethane solvates, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 141, 1009–1016, **2020**
2. Petric M.F., Crişan M.E., Ciuracov I., Varga R., Micle A., Neda I., Iliá G., New iminophosphorane: synthesis, structural study and theoretical calculations, *Materials Science and Condensed Matter Physics Conference*, Chişinău, Moldova, 25-28 Septembrie, p. 135, **2018**

Teme incluse in anul 2021 in proiect:

<b>Tema 2.1.1 Studii privind obtinerea unor retele organice-anorganice continand fosfor prin metode prietenoase mediului</b>			
<b>Coordonator: Dr. Ing. Vasile Simulescu, CS III</b>			
Faza	Obiectivul fazei	Activitati in cadrul fazei	Executanti
<b>Faza 1, Trim I</b>	1. Obtinerea unor retele organice-anorganice continand fosfor, prin utilizarea acizilor fosfinici, folosind procesul sol-gel	1.1. Sinteza unor retele organice-anorganice continand fosfor si zirconiu, prin metoda sol-gel, pornind de la acizi fosfinici 1.2. Stabilirea conditiilor optime de reactie: raport molar, viteza de agitare, timp de reactie	<i>Colectiv:</i> - Dr. Ing. Vasile Simulescu - Dr. Ing. Gheorghe Iliá, CSI - Dr. Ing. Eleonora Cornelia Crasmareanu, CS III
<b>Faza 2, Trim II</b>	2. Obtinerea unor retele organice-anorganice continand fosfor, prin utilizarea acizilor fosfonici, folosind procesul sol-gel hidrolitic si nehidrolitic si hidrotermal (solvotermal)	2.1. Sinteza unor retele organice-anorganice continand fosfor si zirconiu, prin metoda sol-gel, pornind de la acizi fosfonici sau derivati ai acestora si diferiti oxizi de metale 2.2 Sinteza unor retele organice-anorganice continand fosfor, prin metoda hidrotermala (solvotermala)	<i>Colaboratori externi:</i> - Universitatea Tehnica Brno, Republica Ceha - Universitatea Malaga, Spania
<b>Faza 3, Trim III</b>	3. Sinteza prin procesul sol-gel a unor materiale hibride continand	3.1. Sinteza unor retele organice-anorganice continand fosfor, zirconiu si bor, prin metoda sol-gel,	



	fosfor, zirconiu si bor	pornind de la acizi fosfinici 3.1. Sinteza unor retele organice-anorganice continand fosfor, zirconiu si bor, prin metoda sol-gel, pornind de la acizi fosfonici
<b>Faza 4, Trim IV</b>	4. Analiza materialelor obtinute	4.1. Analiza materialelor hibride obtinute folosind metodele IR si TGA 4.2. Analiza hibrizilor obtinuti prin SEM si EDX

**Tema 2.1.2. Dezvoltarea si functionalizarea de noi precursori din clasa acizilor carboxilici pentru materiale hibride multifunctionale**

**Coordonator: Dr. chim. Manuela Crisan, CSIII**

Faza	Obiectivul fazei	Activitati in cadrul fazei	Executanti
<b>Faza 1, Trim. I</b>	1. Obtinerea de noi sisteme multicomponent organice de tip acid-baza	1.1 Sinteza de compusi multicomponent pornind de la acizi benzoici mono/disubstituiti si alcanolamine 1.2 Stabilirea conditiilor optime de reactie 1.3 Purificarea compusilor obtinuti prin diferite tehnici de cristalizare	<u>Colectiv:</u> -Dr. Manuela Crisan -Dr. Mihaela Petric -Dr. Gheorghe Ilia  <u>Colaboratori interni</u> -Dr. Liliana Halip
<b>Faza 2, Trim. II</b>	2. Caracterizarea fizico-chimica si structurala a compusilor obtinuti	2.1 Caracterizarea structurala prin spectroscopie FTIR si difractie de raze X pe monocristal 2.2 Investigarea stabilitatii si descompunerii termice prin analiza termica (TG, DTG, DSC)	<u>Colaboratori externi:</u> - Prof. dr. Pavlina Bouros, Prof. dr. Victor Kravtsov, Institutul de Fizica Aplicata-Chisinau, Moldova - Prof. dr. Yurii Chumakov, Univ. Tehnica Gebze, Turcia - Dr. Alessandra Forni, Institutul de Stiinte si Tehnologii Moleculare – CNR, Milano, Italia - Dr. Elena Cariati, Universitatea de Studii din Milano, Italia - Prof. univ. dr. Radu Sumalan, Universitatea de Stiinte Agricole si Medicina Veterinara a Banatului din Timisoara, Facultatea de Horticultura si Silvicultura
<b>Faza 3, Trim. III</b>	3. Determinarea proprietatilor fotoluminescente	3.1 Spectre de emisie. Interpretarea datelor experimentale 3.2 Studiul structura-proprietati fotoluminescente a noilor precursori organici	
<b>Faza 4, Trim. IV</b>	4. Investigarea activitatii biologice ca reglatori de crestere a plantelor	4.1 Studii de docare moleculara a compusilor obtinuti - receptor auxinic TIR1 pentru principalele specii de legume din Romania 4.2 Testarea noilor compusi comparativ cu auxina naturala clasica (AIA) asupra germinarii semintelor si cresterii plantelor de tomate ( <i>Solanum lycopersicum</i> ) si castraveti ( <i>Cucumis sativus</i> ) 4.3 Analiza statistica a datele experimentale obtinute	

**Tema 2.1.3. Dezvoltarea si functionalizarea de noi structuri de fosfin imide cu proprietati**

<b>luminescente</b>			
<b>Coordonator: Dr.Mihaela Petric, CS III</b>			
Faza	Obiectivul fazei	Activitati in cadrul fazei	Executanti
<b>Faza 1, Trim I</b>	1.Obtinerea de fosfin imide pornind de la difenilfosforil azida	1.1. Determinarea conditiilor optime de reactie: raport molar reactanti, temperatura, solventi	<u>Colectiv:</u> - Dr. Mihaela Petric - Dr. Manuela Crisan - Dr. Gheorghe Ilia
<b>Faza 2, Trim II</b>	2.Obtinerea de fosfin imide pornind de la difenilfosforil azida	2.1 Sinteza difenilfosforilazidei cu fosfine aromatice 2.2 Purificarea compusilor prin diferite metode de cristalizare (evaporare, difuzie de diferiti solventi, etc.)	<u>Colaborator intern:</u> -Dr. Luminita Crisan  <u>Colaboratori externi:</u> - Prof. dr. Pavlina Bouros, Institutul de Fizica Aplicata-Chisinau, Moldova - Prof. dr. Yurii Chumakov, Univ.Tehnica Gebze, Cayirova, Turcia
<b>Faza 3, Trim. III</b>	3. Caracterizarea fizico-chimica si structurala a fosfin imidelor sintetizate	3.1 Caracterizarea compusilor noi sintetizati prin FTIR/ATR si analiza termica (TG, DTG, DSC) 3.2 Determinarea structurala prin difractie de raze X	- Dr. Alessandra Forni, Institutul de Stiinte si Tehnologii Moleculare-CNR, Milano, Italia - Dr. Elena Cariati, Universitatea de Studii din Milano, Italia
<b>Faza 4, Trim. IV</b>	4. Investigarea structurii electronice a compusilor obtinuti prin studii teoretice	4.1 Calcularea parametrilor electronici pentru compusii sintetizati; prezicerea reactivitatii si stabilitatii lor cu ajutorul calculelor computationale. 4.2 Corelarea studiilor experimentale cu cele teoretice	

**PROIECTUL DE CERCETARE 2.2**  
**COMPUSI MACROMOLECULARI CONTINAND FOSFOR SI/SAU AZOT CU**  
**PROPRIETATI CONTROLATE SI DIRECTIONATE: POLIMERI REACTIVI,**  
**SORBANTI, ELECTROLITI, MEMBRANE, IGNIFUGANTI, CATALIZATORI,**  
**AGENTI ANTIMICROBIENI SI DE PROTECTIE ANTICOROZIVA**

a) **Responsabil:**

**Dr. ing. Adriana Popa, CSI**

b) Colectiv de cercetare:

- Dr. Ing. Lavinia Macarie, CSII
- Dr. Ing. Nicoleta Plesu, CSII
- Dr. Ing. Milica Tara-Lunga-Mihali, CS

c) Personal auxiliar:

- Asistent I Ionel Podea
- Asistent I Avram Cristina

Colaboratori externi:

- Institutul de Chimie Macromoleculara „Petru Poni” Iasi
- Institutul de Chimie Fizica „I. Murgulescu” Bucuresti
- University of Crete Heraklion, Department of Chemistry, Greece (Prof Konstantinos Demadis)
- Instituto Nacional del Carbon - CSIC, Oviedo, Spania (Dr. Mercedes Diaz Somoano)
- Brno University of Technology, Faculty of Chemistry, Brno, Czech Republic

*Scopul proiectului*

17. Aplicarea in chimia fosforului a conceptului “Green Chemistry” in vederea reducerii riscurilor ecologice si de dezvoltare durabila intr-un domeniu de mare interes.
18. Obținerea de noi polimeri modificati chimic cu grupari pendante care contin heteroatomi si gasirea directiilor de extindere a utilizarii acestor produse in domenii interdisciplinare ca polimeri reactivi, membrane polimerice cu fosfor cu proprietati electrice, catalizatori, sorbanti/biosorbanti, agenti antimicrobieni, polimeri electroliti, ignifuganti, formularea de compozite biodegradabile, cu potentiale aplicatii in agricultura.
19. Obținerea de sisteme polimerizabile la UV, microunde sau termic pentru a sintetiza polimeri cu continut de grupari fosfonice pendante si investigarea proprietatilor ionice, anticorozive, de hidrogeluri si ignifugante.
20. Obținerea unor conductori organici intrinseci si investigarea directiilor de extindere a utilizarii acestora in formularea de (nano)compozite cu potentiale aplicatii in electrocataliza, biochimie, stocarea informatiei, electrotehnica si protectie anticoroziva.

*Rezultate estimate:*

*Tema 2.2.1*

Sinteze polimer – analoge multicomponent de modificare chimica cu grupari pendante cu heteroatomi (acizi aminofosfonici/acizi fosfinici, amino/fosfonati, amidofosfonati, aminoacid, saruri de tip “oniu”), prin metoda „one-pot” si/sau „cataliza cu transfer interfazic” si/sau impregnare.

Studiul experimental si teoretic al adsorptiei poluantilor organici si a ionilor metalici pe polimerii modificati chimic cu grupari active cu fosfor si/sau azot;

Studiul comportarii polimerilor modificati chimic si a compozitelor cu grupari pendante ce contin fosfor si/sau azot (sulf) ca si polimeri reactivi, agenti antimicrobieni polimerici, catalizatori.

#### *Tema 2.2.2*

6. Obtinerea sistemelor polimerizabile la UV, microunde sau termic pentru sinteza de polimeri cu proprietati ionice, electrice, anticorozive, de hidrogeluri, si ignifugante;
7. Obtinerea de copolimeri cu continut de grupari acid fosfonic/fosfonat sau fosfat in catena laterala pe baza de monomeri acrilici si acid vinilfosfonic si a derivatilor acestuia (dialchilvinil-fosfonati);
8. Testarea proprietatilor ionice, de absorbtie, conductoare sau ignifugante ale polimerilor cu continut de grupari acid fosfonic/fosfonat in catena laterala.

#### *Tema 2.2.3*

- Obtinerea unor conductori organici intrinseci si investigarea directiilor de extindere a utilizarii acestora in formularea de (nano)compozite cu potentiale aplicatii in electrocataliza, biochimie, stocarea informatiei, electrotehnica si protectie anticoroziva.
- Obtinerea de polimeri conductori si/sau compozite ale acestora;
- Testarea proprietatilor electrice ale compusilor organici multifunctionali. Investigarea prin spectroscopie de impedanta a unor compusi organici si/sau element-organici, hibrizi organici-anorganici.
- Metode electrochimice aplicate in caracterizarea substantelor, a suprafetei materialelor si filmelor nanocompozite.

#### *Stadiul actual al cunostintelor in domeniu:*

##### **Tema 2.2.1. Polimeri modificati chimic cu grupari active cu fosfor si/sau azot**

Reactiile multicomponent (MCR) reprezinta reactiile ideale si in stiinta polimerilor, in care mai multi compusi sunt comprimati eficient intr-un singur produs [1]. Astfel introducerea unor noi si eficiente metode de sinteza prietenoase mediului este o cerinta mai actuala si in domeniul chimiei fosforului, aceasta fiind si una dintre prioritatile stiintifice care au dus la realizarea de sinteze polimer-analoge multicomponent de modificare chimica cu diferite grupari pendante [2]. Aceste produse cu grupari pendante cu fosfor, azot si/sau sulf functionalizate pe suporturi polimerice obtinute prin sinteze in sistem multifazic au multe aplicatii practice, care fac ca studiul lor sa fie un domeniu de cercetare interdisciplinar foarte interesant si promitator. Polimerii modificati chimic cu grupari pendante cu fosfor si azot au activitate antimicrobiana fata de bacteriile Gram-pozitive, Gram-negative si Fungii [3]. S-a demonstrat ca sarurile de „oniu” polimerice prezinta o serie de avantaje: nu contamineaza mediul inconjurator (datorita stabilitatii legaturilor de tip covalent a gruparilor „oniu” grefate), pot fi regenerare prin proceduri simple, activitatea antibacteriana este mai mare decat a sarurilor de fosfoniu si amoniu simple. Folosirea polimerilor antimicrobieni promite o imbunatatire eficienta a catorva agenti antimicrobieni existenti, iar acest lucru poate de asemenea conduce la reducerea problemelor de mediu generate de folosirea agentilor antimicrobieni conventionali prin scaderea toxicitatii reziduale a agentilor, crescand eficienta lor si selectivitatea, si prelungind timpul de viata al agentilor antimicrobieni. Acest lucru ne motiveaza sa dezvoltam activitati de cercetare in domeniul reactiilor multicomponent (MCR) in scopul obtinerii de polimeri modificati chimic cu grupari active cu heteroatomi cu promitatoare aplicatii interdisciplinare. Dezvoltarea reactantilor suportati pe polimer cu abilitate sa separe selectiv ionii de metal dintr-o solutie este o arie de importanta continua [4]. Procesul de adsorptie este eficient pentru indepartarea compusilor toxici din apele reziduale. Acest lucru a stimulat cercetarea pentru obtinerea de adsorbanti specifici pe baza de materiale naturale si sintetice care ar putea facilita un proces de regenerare chimic ieftin

si eficient. Modificarea chimica a chitosanului pentru a genera noi materiale bifunctionale este de prim interes, deoarece modificarea nu schimba structura fundamentala a chitosanului, dar aceasta va pastra proprietatile fizico-chimice si biochimice originale, iar in final va aduce noi proprietati care depind de natura gruparii introduse [5]. In studiile noastre de cercetare colectivul nostru s-a preocupat atat pentru introducerea de grupari functionale pendante prin reactii „one-pot” de modificare chimica cat si pentru a largi domeniul de aplicabilitate a suporturilor polimerice (polistiren reticulat cu divinilbenzen, polisulfona, polietilenglicol) modificate chimic cu grupari active de tip oniu, fosfonat, hidroxifosfonic si aminofosfonic. Grupele active pendante de tip acid amino(hidroxi)fosfonic, fosfonat, compusi amino si carbonil ale compusilor macromoleculari pot fi angrenate in reactii de modificare chimica, similare cu cele ale omologilor monomeri. Mai recent, polimeri functionalizati cu grupari reactive au atras un interes tot mai mare pentru indepartarea poluantilor din apele industriale (ex: compusi fenolici, coloranti) [6].

Tema propusa de acest proiect are caracter multidisciplinar, imbinand metode de sinteza si proprietati deosebite ale polimerilor modificati chimic cu noi grupari pendante active (aminoacid /acid aminofosfinic / acid aminofosfonic / amino-fosfonat /amidofosfonic /saruri de tip “oniu”) si largirea domeniului lor de aplicatii ca si sorbanti/biosorbanti, catalizatori, agenti antimicrobieni polimerici si polimeri reactivi. Rezultatele preconizate vor furniza instrumente utile atat domeniului de sinteze polimer-analoge multicomponent de modificare chimica cu diferite grupari pendante cat si sectorului divers de aplicatii. Publicatiile cercetarilor noastre anterioare dar si interesul pentru acest domeniu al polimerilor modificati chimic justifica continuarea si extinderea cercetarii si pentru anul 2021.

#### *Referinte pe tema*

- [1] Zhang Y, Zhao Y, Yang B, Zhu C, Wei Y, Tao L, *Polym. Chem.*, 5, 1857–1862, **2014**.
- [2] Karaer H., Kaya I., *Iran Polym. J.*, 24, 471–480, **2015**.
- [3] Fan Z., Qin Y., Liu S., Xing R., Yu H., Chen X., Li K., Li P., *Carbohydrate Polym.*, 190, 1-11, **2018**.
- [4] Lofrano G., Carotenuto M., Libralato G., Domingos R. F., Markus A., Dini L., Kumar Gautam R., Baldantoni D., Rossi M., Sharma S. K., Chandra Chattopadhyaya M., Giugni M., Meric S., *Water Res.*, 92, 22-37, **2016**.
- [5] Zuniga A., Forte Naran R., Albertengo L., Rodriguez M. S., *Carbohydrate Polym.*, 202, 1-10, **2018**.
- [6] Mohammadi S., Kargaria A., Sanaeepur H., Abbassian K., Najafi A., Mofarrah E., *Desalin. Water Treat.*, 53, 2215–2234, **2015**.

#### *Lucrari publicate in ultimii 5 ani in domeniul temei:*

- Nichita I., Lupa L., Stoia M., Dragan E. S., Popa A., Aminophosphonic groups grafted onto the structure of macroporous styrene–divinylbenzene copolymer: preparation and studies on the antimicrobial effect, *Polym. Bull.*, 76, 4539–4557, **2019**
- Davidescu C.M., Radu Ardelean, Adriana Popa, New polymeric adsorbent materials used for removal of phenolic derivatives from wastewaters, *Pure Appl. Chem.*, 91(3), 443–458, **2019**
- Coheci L., Lupa L., Pop A., Visa A., Maranescu B., Popa A., Photocatalytical degradation of congo red azo dye using phosphono-aminoacid-Cd(II) pendant groups grafted on a polymeric support, *Rev. Chim.(Bucharest)*, 70(10), 3473-3476, **2019**
- Popa A., Macarie L., Dragan E.S., Parvulescu V., Iliu G., Plesu N., Thermal behavior of aminotrimethoxysilanphosphonate functionalized onto styrene-divinylbenzene copolymer, *Int. J. Polym. Anal.*, 25(6), 457–466, **2020**

### **Tema 2.2.2. Polimeri si copolimeri ai compusilor vinilici obtinuti prin polimerizare radicalica**

Obtinerea polimerilor si copolimerilor prin polimerizare radicalica fotoinitiata reprezinta un domeniu de cercetare de mare actualitate, datorita avantajelor de ordin economic (timp foarte scurt de reactie, consum redus de energie), prin aplicarea conceptului de green chemistry datorita absentei solventului din sistemele fotopolimerizabile si prin obtinerea de materiale cu multiple aplicatii. Atentia colectivului nostru de cercetare s-a indreptat spre posibilitatea de obtinere a unor (co)polimeri si materiale compozite cu grupari pendante fosfonice (acid fosfonic sau fosfonat), materiale cu proprietati de schimbatori de ioni sau electrice [1, 2]. Aceste materiale se pot obtine pornind de la acid vinilfosfonic si/sau derivati ai acidului vinilfosfonic (esteri alchil) prin copolimerizare cu monomeri vinilici, in general acrilati si diacrilati si comonomeri cum ar fi derivati de vinilimidazoli sau vinilalcoxisilani. Proprietatile acestor materiale sunt date de compozitia polimerilor, respectiv de natura si proportia monomerilor. Astfel, numarul posibilitatilor de combinare este foarte mare, prin urmare si numarul experimentelor. Aceste materiale prezinta proprietati remarcabile privind rezistenta chimica si termica dar si proprietati electrice, ionice, anticorozive sau ignifugante valoroase [3-6]. Rezultatele obtinute recomanda continuarea studiilor pentru extinderea proiectarii atat a sistemelor fotopolimerizabile care sa contina diferiti comonomeri cu una sau mai multe legaturi duble carbon-carbon si grupari fosfonice in molecula, cat si aplicarea unor metode neconventionale de polimerizare cum ar fi microundele si ultrasunetele. Tema propusa este sustinuta de publicatiile noastre anterioare care justifica continuarea si extinderea cercetarii. S-au obtinut polimeri cu proprietati speciale conferite de prezenta gruparilor fosfonice in catena laterala, cum ar fi pelicule polimerice cu proprietati de schimbatori de ioni, membrane polimer-electrolit sau pelicule pentru protectie anticoroziva. De asemenea, se vor efectua studii privind aplicarea polimerizarii fotoinitiate, a celei initiate termic cat si a polimerizarii asistate la microunde sau ultrasunete. Analizarea copolimerilor si a materialelor compozite obtinute este o etapa importanta in evaluarea acestora. Se studiaza reactia de polimerizare fotoinitiata prin determinarea conversiei, vitezei de polimerizare, eficientei fotoinitierii prin studii de spectroscopie FTIR sau fotocalorimetrie diferentiala. Evaluarea proprietatilor si implicit a potentialelor aplicatii ale materialelor polimerice sau compozite finale prin microscopie electronica (SEM, AFM) si prin determinarea proprietatilor ionice sau anticorozive prin studii de impedanta (EIS). Se studiaza si proprietatea unor copolimeri acrilici sintetizati care au grupari laterale fosfonice de a absorbi apa, a se transforma in hidrogeluri si de a elibera apa in timp, precum si comportarea acestora in diferite conditii de pH, temperatura, saruri, rezistenta mecanica.

Rezultatele obtinute in cadrul temei, interesul pentru polimerii cu grupari fosfonice in molecula, aplicatiile diverse pe care le pot avea, justifica continuarea obtinerii si caracterizarii acestora spre extinderea cercetarii in 2021.

#### *Referinte pe tema*

- [1] Zhao R., Rupper P., Gaan S., *Coatings*, 7, 133, **2017**.
- [2] Głównska, A.; Trochimczuk, A.W., *Molecules*, 25, 4236, **2020**.
- [3] Bingol B., Jannasch P., in Phosphorus-Based Polymers-From Synthesis to Applications, S. Monge, G. David, Eds., 1<sup>st</sup> ed., *Royal Society of Chemistry*, Cambridge **2014**.
- [4] Głównska A., Trochimczuk A.W., Jakubiak-Marcinkowska A. *Europolymer*, 1485, **2018**.
- [5] Becker H., Reimer U., Aili D., Cleemann L.N., Jensen J.O., Lehnert W., Li Q., *J. Electrochemical Soc.*, 165(10), 863-869, **2018**.
- [6] Dey R.E., Wimpenny I., Gough J. E., Watts D.C., Budd P.M.. *J Biomed Mater Res A*, 106(1): 255–264, **2018**.

Lucrari publicate in ultimii 5 ani in domeniul temei:

- Macarie L., Plesu N., Iliescu S., Ilia G., Tara-Lunga-Mihali M. UV light copolymerization of dimethyl vinylphosphonate with bisphenol A ethoxylate dimethacrylate. *Iran. Polym. J.* 25(5), 437-442, **2016**
- Macarie L., Pekar M., Simulescu V., Plesu N., Iliescu S., Ilia G., Tara-Lunga-Mihali M. Properties in aqueous solution of homo- and copolymers of vinylphosphonic acid derivatives obtained by UV-curing. *Macromolecular Research*, 25(3), 214–221, **2017**
- Ilia G., Macarie L., Plesu N., Iliescu S., Popa A. Solvent-free synthesis of tris(4-hydroxybutyl acrylate) phosphate in the presence of 1-methylimidazole. *J. Iranian Chemical Society* 15(1), 17-21, **2017**
- Macarie L., Plesu N., Iliescu S., Ilia G., Synthesis of organophosphorus compounds using ionic liquids. *Reviews in Chemical Engineering*. 34(5) 727-740, **2018**

**Tema 2.2.3. Conductori organici intrinseci si formulari de compozite pe baza acestora cu posibilitati de utilizare ca senzori si electrozi modificati pentru electrocataliza si biochimie. Metode electrochimice aplicate in caracterizarea suprafetei materialelor si filmelor nanocompozite**

In stadiul actual, cercetarile sunt directionate spre aplicatii in productia pe scara mica a electrozilor modificati pentru sinteze organice sau pentru aplicatii analitice (detectoare de gaze, anioni, cationi etc) [1-4], acestea fiind cu bune proprietati antistatice, conductoare, de protectie impotriva coroziunii. Directiile de cercetare pentru materiale, cu impact major asupra calitatii vietii, se regasesc in aplicatiile care vizeaza atat protectia mediului inconjurator cat si domeniul medical (potential de utilizare in terapie si diagnostic). Utilizarea de polimeri conductori permite miniaturizarea dispozitivelor de investigare si posibilitatea transformarii semnalului biologic in semnal electric. S-a realizat o serie de senzori pentru detectia anionilor, cationilor sau gazelor, membrane schimbatoare de ioni pe baza de polimeri conductori [2, 3].

Tema isi propune continuarea cercetarilor referitoare la polimerul conductor de tip polianilina (PANI). Astfel, colectivul nostru isi propune dezvoltarea metodelor de obtinere a polianilinelor si/sau functionalizate pentru a largi aplicabilitatea acestora prin marirea dispersabilitatii acestuia in amestecuri de solventi sau rasini. Se vor investiga proprietatile materialelor sintetizate. Se urmareste obtinerea unor electrozi modificati, membrane pentru pile de combustie, baterii si catalizatori. Scopul cercetarilor noastre a fost de a aduce contributii la largirea domeniului de aplicabilitate si la elucidarea aspectelor legate de sinteza si proprietatile polianilinei si/sau a compozitelor si hibridilor pe baza de PANI [4]. In acest scop se va studia obtinerea filmelor/membranelor de polianilina cu posibile aplicatii analitice (detectoare de gaze, anioni, cationi etc.), electronice (semiconductori, fotodiode, display-urilor, acumulatorilor), cu proprietati antistatice, conductoare, de protectie impotriva coroziunii. Se urmareste obtinerea si caracterizarea unor biomateriale, electrozi modificati, membrane pentru pile de combustie si catalizatori.

O alta directie de cercetare va fi indreptata spre valorificarea superioara a deseurilor de apa menajera care in final sa permita cresterea competitivitatii companiilor mici si a companiilor locale de statii de epurare a apelor uzate, în special în Regiunea Vest. Se urmareste obtinerea componentei poliesterice pentru rasini poliuretanic bicomponente (poliuretanic-PU) adecvate acoperirilor rutiere si/sau anticorozive. Investigarea prin metode electrochimice, voltametrie ciclica (CV) sau spectroscopie de impedanta (EIS) a unor compusi organici si/sau element organici, hibridi organici-anorganici pentru caracterizarea modificarilor la suprafata sub parametrii de sistem specifici (caracterizarea fenomenelor de agregare, absorbtie, pentru a

aprecia comportarea anticoroziva, porozitatea filmelor) constituie o alta directie de cercetare, necesara in validarea aplicabilitatii materialelor sintetizate. Metodele electrochimice aplicate in caracterizarea suprafetei materialelor a interactiunii compusilor organici/anorganici si a filmelor nanocompozite permit obtinerea de informatii valoroase care ajuta la evaluarea relatiei structura-proprietati, dar si a potentialelor aplicatii ale compusilor studiati [5]. Astfel controlul si monitorizarea proceselor de coroziune (tehnici electrochimice aplicate in caracterizarea interfetei electrod/electrolit in procese de electroliza si coroziune in diferite medii apoase / neapoase) sunt de importanta atat in evaluarea suprafetelor metalice cat si in a determina daca o substanta poate fi considerata un inhibitor de coroziune. Rezultatele obtinute in cadrul temei, interesul pentru aceasta clasa de conductori organici intrinseci, justifica continuarea si importanta caracterizarii cu tehnici electrochimice a compusilor studiati extinderea cercetarii si pentru anul 2021.

#### *Referinte pe tema*

- [1] Huanhuan W., Jianyi L., Ze X.S., *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*, 1, 225-255, **2016**.
- [2] Salma B., Bushra B., Salma G., Anwar-ul-Haq A. S., *Synthetic Metals*, 235, 1-15, **2018**.
- [3] Kellenberger A., Plesu N., Mihali Tara-Lunga M., Vaszilcsin N., Synthesis of polyaniline nanostructures by electrochemical deposition on niobium, *Polymer*, 54(13), 3166-3174, **2013**.
- [4] Kellenberger A, Ambros D, Plesu N., Polyaniline Nanofibers Modified Ni Electrodes for Electrochemical Hydrogen Production, *Int. J. Electrochem. Sci.*, 15, 8536–8551, **2020**
- [5] Tara-Lunga-Mihali M., Plesu N., Kellenberger A., Iliu G., Adsorption of an Azo Dye on Polyaniline/ Niobium Substrate, *Int. J. Electrochem. Sci.*, 10(9)7643 – 7659, **2015**.
- [6]. Plesu N., Kellenberger A., Taranu I., Taranu B.O., Popa I., Impedimetric detection of dopamine on poly(3-aminophenylboronic acid) modified skeleton nickel electrodes, *React. Funct. Polym.*, 73(5), 772-778, **2013**.
- [7]. Bhadra, J., Alkareem, A. & Al-Thani, N. A review of advances in the preparation and application of polyaniline based thermoset blends and composites. *J Polym Res* 27, 122 **2020**.

#### Lucrari publicate in ultimii 5 ani in domeniul temei:

1. Kellenberger A, Ambros D, Plesu N., Polyaniline Nanofibers Modified Ni Electrodes for Electrochemical Hydrogen Production, *Int. J. Electrochem. Sci.*, 15, 8536–8551, **2020**
2. Maranescu B., Plesu N., Visa A., Phosphonic acid vs phosphonate metal organic framework influence on mild steel corrosion protection, *Appl. Surf. Sci.* 497, Article Number: UNSP 143734, **2019**
3. Moschona A., Plesu, N., Mezei, G. , Thomas A. G. Demadis, K. D, Corrosion protection of carbon steel by tetraphosphonates of systematically different molecular size, *Corros. Sci.*, 145, 135-150, DOI: 10.1016/j.corsci.2018.09.021, **2018**
4. Murariu A.C., Plesu N, Perianu I. A., Tara-Lunga-Mihali, M. Investigations on Corrosion Behaviour of WC-CrC-Ni Coatings Deposited by HVOF Thermal Spraying Process, *Int J Electrochem Sci*, 12(2), 1535-1549, **2017**

#### Teme incluse in anul 2021 in proiect:

<b>Tema 2.2.1 Polimeri modificati chimic cu grupari active cu fosfor si/sau azot</b>			
<b>Coordonator: Dr. Adriana Popa, CS I</b>			
Faza	Obiectivul fazei	Activitati in cadrul fazei	Executanti



<b>Faza 1, Trim I</b>	1. Evaluarea polimerilor modificati chimic cu grupari pendante active cu potenziale aplicatii ca si adsorbanti	1.1. Studiu in vederea indepartarii acidului acetyl salicilic din apa utilizand suporturi polimerice de tip stiren-divinilbenzen functionalizate cu grupari pendante active continand fosfor. 1.2. Utilizarea copolimerului stiren-6.7%divinilbenzen functionalizat cu gruparea pendants de tip (dibenzil-(fosfono)metilen)glicina la adsorbția din apa a colorantului azo rosu congo.	<u>Colectiv:</u> - Dr. Adriana Popa - Dr. Lavinia Macarie - Dr. Nicoleta Plesu  <u>Colaboratori interni:</u> - Dr. Aurelia Visa - Dr. Bianca Maranescu  <u>Colaboratori externi:</u> - Facultatea de Chimie Industriala si Ingineria Mediului, Universitatea Politehnica Timisoara - Institutul de Chimie Macromoleculara „Petru Poni” Iasi - Institutul de Chimie Fizica „I. Murgulescu” Bucuresti - Facultatea de Medicina Veterinara Timisoara - Dr. Mercedes Diaz Somoano, Instituto Nacional del Carbon - CSIC, Oviedo, Spania
<b>Faza 2, Trim II</b>	2. Investigarea pentru obtinerea materialelor polimerice ( <i>S-DVB</i> ) prin reactii multicomponent (MCR)	2.1. Sinteza de tip multicomponent a copolimerilor stiren- 6.7% (10% si 15%) divinilbenzen (S-DVB) cu grupari pendante de tip aminobenzoic si studiul combinației optime grad de grupare functionalizata /suport polimer. 2.2. Investigatii prin metode fizico-chimice.	
<b>Faza 3, Trim III</b>	3. Analiza si evaluarea impregnării materialelor polimerice cu grupari pendante prin metoda cu ultrasonare	3.1. Sinteza prin modificare chimica a copolimerului stiren-6.7%divinilbenzen cu gruparea de tip acid aminoacetic. 3.2. Impregnarea prin ultrasonare cu Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> x4H <sub>2</sub> O a copolimerului S-6.7%DVB grefat cu acid aminoacetic.	
<b>Faza 4, Trim IV</b>	4. Evaluarea impregnării bipolimerilor cu grupari active prin metoda mecano-chimica	4.1. Documentare privind metodele de impregnare prin tehnica mecano-chimica a biopolimerilor si compozitelor pe baza de chitosan, celuloza. 4.2. Testari de impregnare a chitosanului si caracterizarea probelor.	
<b>Tema 2.2.2. Polimeri si copolimeri acrilici obtinuti prin polimerizare fotoinitiată</b>			
<b>Coordonator: Dr. Ing. Lavinia Macarie, CSII</b>			
Faza	Obiectivul fazei	Activitati in cadrul fazei	Executanti
<b>Faza 1, Trim I</b>	1. Sinteza polimerilor si copolimerilor cu grupari fosfonice in catena laterala	1.1. Studii privind polimerizarea fotoinitiată pentru a obtine polimeri si copolimeri cu grupari fosfonice in catena laterala. 1.2. Studii privind influenta naturii si continutului de comonomeri derivati de acid vinilfosfonic si monomeri acrilici. 1.3. Documentare in domeniul aplicatiilor polimerilor cu grupari fosfonat si fosfat in catena laterala.	<u>Colectiv:</u> - Dr. Lavinia Macarie - Dr. Adriana Popa - Dr. Nicoleta Plesu - Dr. Milica Tara-Lunga Mihali  <u>Colaboratori interni</u> - Dr. Gh. Ilia -Dr. V. Simulescu

<b>Faza 2, Trim II</b>	2. Evaluarea metodelor si tehnicilor de polimerizare pentru sinteza de polimeri ai acidului vinilfosfonic	2.1. Studiul polimerizarii termice, in microunde sau in ultrasunete asupra formularilor polimerizabile. 2.2. Utilizarea de monomeri/oligomeri, fotoinitiatori/sisteme de fotoinitiere si a comonomerilor reactivi derivati ai acidului vinilfosfonic, vinilalcoxisilani, vinilimidazoli, pentru a obtine un sistem fotoreticulabil.	<u>Colaboratori externi:</u> - Universitatea Politehnica Timisoara - Universitatea de Vest Timisoara - Institutul de Chimie Macromoleculara „Petru Poni” Iasi - Universitatea de Studii Tehnologice si Economice Budapesta, Ungaria - Universitatea Tehnologica Brno
<b>Faza 3, Trim III</b>	3. Caracterizarea morfologica/structurala a polimerilor prin metode fizico-chimice (FTIR, TG, RMN).	3.1. Utilizarea spectroscopiei FTIR si RMN pentru monitorizarea polimerizarii /copolimerizarii. 3.2. Investigarea comportarii termice (TG). 3.3. Determinarea absorbtiei de apa in diferite conditii de temperatura si pH.	
<b>Faza 4, Trim IV</b>	4. Analiza, caracterizarea si aplicatiile materialelor polimerice obtinute pe baza de polimeri si copolimeri sintetizati prin evaluarea proprietatilor ionice/conductoare (EIS), ignifugante (LOI), de suprafata, de absorbtie de apa	4.1. Determinarea proprietatilor ionice/ conductoare (EIS) si ignifugante ale peliculelor (LOI). 4.2. Determinare proprietatilor anticorozive 4.3. Determinarea proprietatilor de absorbtie.	

**Tema 2.2.3. Conductori organici intrinseci si formulari de compozite pe baza acestora cu posibilitati de utilizare ca senzori si electrozi modificati pentru electrocataliza si biochimie. Metode electrochimice aplicate in caracterizarea suprafetei materialelor si filmelor nanocompozite**

**Coordonator: Dr. Ing. Nicoleta Plesu CS II**

Faza	Obiectivul fazei	Activitati in cadrul fazei	Executanti
<b>Faza 1, Trim I</b>	1. Obtinerea si caracterizarea de compozite pe baza de polianilina	1.1. Prepararea electrochimica si/sau chimica a polianilinei (PANI) si a compozitelor pe baza de PANI. Stabilirea conditiilor de obtinere. 1.2 Studiul de literatura referitor la metodele de indepartare a grasimilor din apele reziduale menajere.	<u>Colectiv:</u> - Dr. Nicoleta Plesu - Dr. Milica Tara-Lunga Mihali - Dr. Lavinia Macarie  <u>Colaboratori interni:</u> - Dr. Aurelia Visa

<b>Faza 2, Trim II</b>	2. Studiul proprietatilor protectoare a filmelor compozite pe baza de de PANI. Comportarea in solutie salina.	2.1. Caracterizarea filmelor de PANI obtinute prin voltametrie ciclica (CV) si spectroscopie de impedanta (EIS). 2.2. Modelarea datelor experimentale. 2.3. Studiu de literatura privind Metodele de sinteza a rasinilor poliesterice.	- Dr. Bianca Maranescu - Dr. Manuela Crisan - Dr. Mihaela Petric  <i>Colaboratori externi:</i> - Univ. Politehnica Timisoara, - Prof. Konstaninos - Demadis Universitatea din Creta, Grecia
<b>Faza 3, Trim III</b>	3. Investigarea proprietatilor speciale (electrice si/sau anticorozive) a unor compusi organici si/sau element organici, hibrizi organici anorganici prin voltametrie ciclica (CV)	3.1. Studiul conductometric al sarurilor organice. 3.2. Interpretarea datelor de conductanta. 3.3. Studiu de literatura privind metodele de sinteza a rasinilor copolimerilor pe baza de PU	
<b>Faza 4, Trim IV</b>	4. Investigarea prin spectroscopie de impedanta a proprietatilor speciale (electrice si/sau anticorozive) unor compusi organici si/sau element organici, hibrizi organici anorganici	4.1. Studiul proprietatilor electrice ale unor compusi organici si/sau element organici, hibrizi organici anorganici prin spectroscopie de impedanta (EIS). 4.2. Modelarea datelor EIS. 4.3. Interpretarea datelor EIS. 4.4. Studiu de literatura privind acoperirile utilizate in marcaje rutiere si /sau anticorozive.	

## PROIECTUL DE CERCETARE NR 2.3

### COMPUSI MULTIFUNCTIONALI - CU PROPRIETATI DIRIJATE SI APLICATII IN PROTECTIA MEDIULUI

**a) Responsabil:**

**Dr. chim. Aurelia Visa, CS II**

*b) Colectiv de cercetare:*

- Dr. chim. Bianca Maranescu, CS III
- Dr. ing. Simona Gabriela Muntean, CS II
- Dr. ing. Maria Elena Radulescu-Grad, CS III
- Drd. Andreea Maria Nistor, CS (concediu ingrijire copil)

*c) Personal auxiliar:*

- Asistent I Ionel Podea
- Asistent I Avram Cristina

*Colaboratori externi:*

- Universitatea din Creta, Grecia Prof. Konstantinos Demadis
- Universitatea Ca`Foscari, Venetia, Italia, Prof. Pietro Tundo
- Universitatea din Malaga, Prof. Aurelio Cabeza
- Dr. Ing. Paula Sfarloaga, Institutul National de Electrochimie si Materiale Condensate Timisoara (INMCD), Timisoara Romania
- Prof.Dr. Cornelia Pacurariu, Prof.Dr. Robert Ianos, Universitatea Politehnica Timisoara, Facultatea de Chimie Industriala si Ingineria Mediului, Departament: Chimie Aplicata si Ingineria Compusilor Anorganici si a Mediului, Timisoara, Romania

*Scopul proiectului:*

Proiectul propus are un caracter interdisciplinar ce are ca scop sinteza de noi compusi multifunctionali de tipul retele metal organice continand grupari fosfonice si fosfono-carboxilice sau coloranti cu proprietati dirijate (magnetice, electrice, catalitice, adsorbante) si caracterizarea acestora prin metode fizico-chimice. Proiectul abordeaza probleme actuale ale chimiei mediului, in vederea obtinerii de materiale noi, cu multiple posibilitati de aplicare. Elaborarea unei metode eficiente de epurare a apelor reziduale care contin coloranti si ioni metalici. Indepartarea poluantilor industriali coloranti din apele reziduale, folosind sorbanti specifici noi, de tip compozite magnetice, cu aplicatii in protectia mediului. Elucidarea mecanismului de adsorbție a colorantilor industriali. Degradarea fotocatalitica a coloranților utilizand retele metal organice fosfonice si compozite magnetice.

*Rezultate scontate*

*Tema 2.3.1*

- Obținerea de noi rețele metal organice fosfonice cu metale divalente continand grupari fosfonice si/sau carboxilice;
- Sinteze de rețele metal organice fosfonice cu metale trivalente din seria lantanidelor
- Caracterizarea rețelelor sintetizate prin metode fizico-chimice;
- Identificarea diverselor aplicatii, prin efectuarea de calcule cuanto-chimice;

#### *Tema 2.3.2.*

- Sinteza de noi polimeri de coordinație pornind de la acizi fosfonici și saruri ale metalelor divalente și/sau trivalente utilizând diferite tehnici de sinteze hidrotermale;
- Caracterizarea compusilor sintetizați prin metode fizico-chimice;
- Precizarea proprietăților electrice și anticorozive a polimerilor de coordinație obținuți

#### *Tema 2.3.3.*

- Testarea de materiale noi pentru îndepărtarea coloranților din soluții apoase prin adsorbție și fotodegradare.
- Optimizarea procesului de adsorbției a coloranților pe nanocompozite magnetice

#### *Tema 2.3.4.*

- Sinteza de noi compusi cu funcțiune azo precum și de noi azo-complecși metalici.
- Caracterizarea compusilor cu funcțiune azo și a azo-complecșilor metalici sintetizați
- Studiul proprietăților fizico-chimice (optice, electrochimice, de dispersare, de culoare etc.) ale coloranților și ale azo-complecșilor sintetizați

*Stadiul actual al cunoștințelor în domeniu:*

#### **Tema 2.3.1 Sinteza de rețele metal organice și proprietățile acestora**

Retelele metal-organice fosfonice sunt o clasă de materiale poroase sintetice care au devenit un domeniu de interes în ultimul deceniu nu doar datorită structurilor fascinante ale acestor compusi ci și datorită posibilităților aplicative în domenii precum: stocarea de gaze, cataliza, senzori, coroziune, purificarea apelor reziduale, magnetism [1-3].

Comparativ cu acizii carboxilici cu formula generală  $R-COOH$ , acizii fosfonici au formula generală  $R-PO_3H_2$ , unde  $R$  este un radical organic. Acizii fosfonici sunt mult mai complecși deoarece conțin trei atomi de oxigen atașați la atomul de fosfor și pot fi deprotonați în două trepte succesive funcție de pH. Aceste rețele metal organice au o mare varietate de metale tranzitionale, metale din grupul  $p$ , precum și lantanide și actinide [4].

Parametrii de sinteză și structura liganzilor sunt foarte importanți în formarea noilor materiale. Structura noilor polimeri de coordinație fosfonici depinde de numeroși factori structurali precum: natura ionului metalic incorporat, geometria acidului fosfonic, gradul de protonare și parametrii sintetici cu referire la condițiile de reacție: pH, presiune, temperatura, raportul reactanților, timpul de reacție. Liganzii fosfonici nesaturați au o importanță deosebită datorită sistemelor conjugate  $\pi-\pi$  ce favorizează absorbția luminii UV. Aceste materiale acționează ca o antenă în vederea captării energiei luminoase. Datorită proprietăților noi și complexe ale acestor polimeri de coordinație, obținerea, caracterizarea și aplicațiile acestora au devenit o arie de cercetare multidisciplinară în continuă dezvoltare [5].

Proprietățile catalitice ale rețelelor metal organice pe baza de Zn au fost evidențiate cu succes în reacția de activare a alcooxizilor și a dioxidului de carbon pentru a forma polipropilena. În reacția de polimerizare de tip Ziegler-Natta, reacția Diels-Alder, reacții de transesterificare, reacții de hidrogenare și izomerizare sunt alte exemple în care rețele metal organice au fost folosite drept catalizatori [6].

În cadrul grupului nostru de cercetare s-au sintetizat rețele metal organice fosfonice folosind acizii fosfonici multidentati și saruri ale metalelor bivalente. Datele obținute în urma caracterizării compusilor confirmă structura presupusă și puritatea acestora. Aceștia au fost caracterizați prin RX, analiză elementală, FT-IR și TG. S-a realizat analiza structurală a rețelelor metal organice prin compararea datelor experimentale de raze X cu cele obținute cu metode cuantochimice, din pachetul de programe Hyper Chem.

Proprietatile adsorbante au fost evidentiate pe coloranti anionici si cationici precum si pe ioni metalici din ape reziduale. Tema propusa este sustinuta de publicatiile noastre anterioare care justifica continuarea si extinderea cercetarii in anul 2021.

#### *Referinte pe tema*

- [1] Deng HX., Crunder S., Cordova K.E, *Science*, 336,1018-1023, **2012**.
- [2] Richardson J.J., Cui J., Björnmalm M., Ejima H., Caruso F., *Chem. Rev.*, 116 (23), 14828–14867, **2016**.
- [3] Bennett T., Horike S., *Nature Rev. Mat.*, 3, 431-440, **2018**.
- [4] Fangna D., Weidong F., Jiahui B., Qian Z., Xi RZ., Tuo L., Xingyi W., Bin D., Jing G., *New J. Chem.*, 40, 6867-6873, **2016**.
- [5] Zhang J., Zhang L., Su C.Y., *Chem. Soc. Rev.*, 43, 6011-6061, **2014**.
- [6] He C., Cheng J., Zhang X., Douthwaite M., Patisson S., Hao Z., *Chem. Rev.*, 119, 7, 4471-4568, **2019**.

#### *Lucrari publicate in ultimii 5 ani in domeniul temei:*

1. Lupa L., Maranescu B., Visa A., Equilibrium and kinetic studies of chromium ions adsorption on Co (II)-based phosphonate metal organic frameworks, *Sep. Sci. Technol.*, 53, 1017-1026, 2018
2. Maranescu B., Lupa L., Visa A., Heavy metal removal from waste waters by phosphonate metal organic frameworks, *Pure. Appl. Chem.*, 90, 35-47, **2018**
3. Maranescu B., Lupa L., Visa A., Synthesis, characterization and rare earth elements adsorption properties of phosphonate metal organic frameworks, *Appl. Surf. Sci.*, 481, 83-91, **2019**
4. Nistor M.A., Muntean S.G., Maranescu B., Visa A., Phosphonate metal organic frameworks used as dyes removal materials from wastewaters, *Appl. Organomet. Chem.* 34, e5939, **2020**

### **Tema 2.3.2. Polimeri de coordinatie continand grupari fosfonice si metale bivalente**

Proprietatile de conductivitate electrica ale polimerilor de coordinatie au fost studiate de diverse grupuri de cercetare avand ca punct de plecare metodele semiempirice de calcul precum PM3 si PM6 pentru estimarea structurilor polimerilor de coordinatie si pentru a calcula proprietatile geometrice, cristalografice [1]. Aplicatiile vizate sunt cu precadere senzori de temperatura si umiditate si catalizatori. Acesti compusi au proprietati luminescente ceea ce recomanda acesti compusi drept candidati pentru materiale luminescente [2]. Desi la aparitia lor polimerii au fost considerati strict in categoria izolatorilor, de-a lungul timpului s-au dezvoltat o varietate de compusii polimerici care in domeniul de temperatura 20-100°C prezinta de la caracteristici de superconductivitate pana la cele de semiconductori si izolatori [3].

Din analiza termogravimetrica se poate observa ca retelele metal organice au stabilitate termica mai mica decat cea a zeolitilor, astfel ca aceste materiale nu pot fi folosite drept catalizatori in procese ce necesita temperaturi de reactie ridicate (ex. cracare catalitica). Primul exemplu de catalizator al unei retele metal organice ([Cd(BPy)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; BPy=4,4-bipiridina]) este mentionat in literatura de specialitate in anul 1994 in reactia de cianosilare a aldehydelor cu cianura de trimetilsilil si trifenilfosfinoxid. De asemenea, acest studiu a evidentiat beneficiile utilizarii retelelor metal organice drept catalizatori si materiale anticorozive, un rol important avandu-l porozitatea retelelor [4-6].

Diagramele energetice HOMO-LUMO prezic proprietatile speciale ale acestor compusi. Mecanismele de conductie intr-un compus pot fi de natura ionica sau electronica (prin electroni si goluri de electroni). Conductia electronica are loc atunci cand sub influenta unui camp electric, electronii primesc suficienta energie pentru a depasi diferenta energetica LUMO-HOMO,

trecand astfel pe stratul LUMO, avand ca rezultat deplasarea lor de-a lungul rețelei simultan cu a golurilor ramase pe nivelul HOMO. In compusii solizi poate avea de asemenea loc si conductia ionica, care are loc datorita defectelor sau spatiilor din retea ce permit deplasarea ionilor sub influenta unui camp electric. Rezultatele obtinute, justifica continuarea si extinderea cercetarii pentru anul 2020.

#### *Referinte pe tema*

- [1] Oliveira CAF, Silva FF, Malvestiti I, Malta VRS, Dutra JDL, da Costa NB, Junior SA., *Solid State Chem.*, 197, 7-13, **2013**.
- [2] Zhu, YY.; Wang, ML; Sun, ZG.; Jiao, CQ.; Ma, C.; Li, HY., *New J. Chem.*, 40, 578-588, **2016**.
- [3] Dong R., Han P., Arora H., Ballabio M., Karakus M., Zhang Z., Shekhar C., Adler P., Petkov P., Erbe A., Felser C., Heine T., Bonn M., Feng X., Canovas E., *Nature Mat.*, 17, 1027–1032, **2018**.
- [4] Uzma N., Zareen A., Naveed K.J., Muhammad A., Sehrish K., Tehmeena M.B., Asma S., Faroha L., Rizwan H., *RSC Adv.*, 10, 7585-7599, **2020**.
- [5] Fujita, M.; Kwon, Y. J.; Washizu, S.; Ogura, K., *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 1151-1152, **1994**.
- [6] Stassen I., Burtch N., Talin A., Falcaro A., Falcaro P., Allendorf M., Ameloot R., *Chem. Soc. Rev.*, **46**, 3185-3241, **2017**.

#### *Lucrari publicate in ultimii 5 ani in domeniul temei:*

1. Maranescu B., Lupa L., Tara-Lunga Mihali M., Plesu N., Maranescu V., Visa A., The Corrosion Inhibitor Behavior of Iron in Saline Solution by the Action of Magnesium Carboxyphosphonate, *Pure. Appl. Chem.*, 90(11), 1713- 17221, **2018**.
2. Maranescu B., Popa A., Lupa L., Maranescu V., Visa A., Use of chitosan complex with aminophosphonic groups and cobalt for the removal of Sr<sup>2+</sup> ions, *Sep. Sci. Technol.*, 53, 1058-1064, 2018.
3. Maranescu B., Plesu N., Visa A., Phosphonic acid vs phosphonate metal organic framework influence on mild steel corrosion protection, *Appl. Surf. Sci.*, 497, Article Number: UNSP 143734, **2019**.
4. Visa A., Maranescu B., Lupa L., Crisan L. Borota A., New Efficient Adsorbent Materials for the Removal of Cd(II) from Aqueous Solutions, *Nanomaterials*, 10(5), Article number. 899, 1-15, **2020**.

### **Tema 2.3.3. Metodologii pentru combaterea poluarii cu coloranți si metale grele. Aplicatii in protectia mediului**

Poluarea apei este una dintre cele mai grave probleme de mediu din zilele noastre. Evacuarea directa fara nici un tratament prealabil, a apelor reziduale colorate (efluenți non-biodegradabili) în mediu, afecteaza starea ecologica a acestora, siguranța mediului, speciile vii si ecosistemele globale. Cercetarile actuale legate de îndepartarea poluanților colorați din soluții apoase sunt orientate catre gasirea de noi metode eficiente de tratare a apelor colorate si totodata, de sinteza de noi compusi multifuncționali, cu aplicatii in protectia mediului.

Adsorbția s-a dovedit a fi o tehnica superioara pentru îndepartarea coloranților din faza apoasa, în termeni de costuri, gama larga de aplicații, simplitate în proiectare, disponibilitatea unei game largi de adsorbanti, cantitate redusa de produși secundari, posibilitate de reutilizare adsorbantilor si eficacitate ridicata [1].

Fotocataliza *heterogena*, unul dintre procesele de oxidare avansata, reprezinta o metoda cu potențial ridicat de îndepartare a poluanților *coloranți* din apele uzate, datorita capacitații de a transforma coloranții în produși anorganici, netoxici pentru mediu [2].

Studiile din ultimii ani au vizat gasirea de noi compusi, in vederea utilizarii ca potentiali sorbanti. Aplicabilitatea nanomaterialelor magnetice (NM) ca si sorbanți în rezolvarea problemelor de mediu s-a studiat atent în ultimii ani datorita proprietăților lor fizice si chimice unice, care le ofera superioritate sorbanților tradiționali [3]. Îmbunătățirea capacității de adsorbție a NM prin ancorarea prin metode chimice a unor grupari funcționale selective, pe suprafața acestora, a crescut eficienta NM in procesele de tratare a apelor reziduale [4].

În ultimii ani, polimerii de coordonare au atras atenția datorita diverselor strategii de sinteza si a potențialelor aplicații precum fotocataliza si adsorbția poluanților [5].

Rețelele metal organice fosfonice (MOF) prezinta suprafața specifica mare, structura reglabila a porilor, distribuția dimensiunii porilor bine controlata si proprietățile de suprafața reglabile, caracteristici care au facut ca MOF-urile sa fie materiale promițatoare pentru diverse domenii precum adsorbția, cataliza si aplicațiile în domeniul medical [6].

Combi-nația dintre proprietățile ecologice si eficiența antimicrobiana, face ca nanoparticulele de oxizi de fier sa fie foarte populare printre oamenii de știința care studiaza si proprietățile lor fotocatalitice [7]. Modificarea nanoparticulele de oxizi de fier cu diferitele nanoparticule de metal si oxid de metal, nu numai ca poate îmbunătăți proprietățile fotocatalitice ale acestora, dar adauga si proprietăți noi, creand produse multifuncționale.

#### *Referinte pe tema*

- [1] Tara N., Siddiqui S.I., Rathi G., Chaudhry S.A., Inamuddin, Asiri A.M., *Curr. Anal. Chem.*, 16(1), 14-20, **2020**.
- [2] Viswanathan B., *Curr. Catal.*, 7, 99-12, **2018**.
- [3] Yang J., Hou B., Wang J., Tian B., Bi J., Wang N., Li X., Huang X., *Nanomater.*, 9(3), 424, **2019**.
- [4] Yin W., Hao S., Cao H., *RSC Adv.* 7, 4062-4069, **2017**.
- [5] Wang F., Chen X., Wang P., Wang C-C., *J. Inorg. Organomet. Polym.* 28, 1565–1573, **2018**.
- [6] Molavi H., Hakimian A., Shojaei A., Raeiszadeh M., *Appl. Surface Sci.*, 445, 42, **2018**.
- [7] Długosz, O., Szostak, K., Krupiński, M. Banach M. *Int. J. Environ. Sci. Technol.* **2020**.

#### *Lucrari publicate in ultimii 5 ani in domeniul temei:*

1. Pacurariu C., Paska O., Ianos R., Muntean S.G., Effective removal of methylene blue from aqueous solution using a new magnetic iron oxide nanosorbent prepared by combustion synthesis, *Clean Technol. Envir. Pol.*, 18, 705–715, **2016**
2. Muntean S.G., Todea A., Bakardjieva S., Bologna C., Removal of non benzidine direct red dye from aqueous solution by using natural sorbents: *Beech* and *Silver Fir*, *Desalin. Water Treat.*, 66, 235-250, **2017**
3. Ianos R., Pacurariu C., Muntean S.G., Muntean E., Nistor M.A., Nižňanský D., Synthesis and characterization of iron oxide/carbon nanocomposites, efficient adsorbents for colored wastewaters treatment, *J. Alloys. Compd.*, 741, 1235-1246, **2018**
4. Andelescu, A.M. Nistor, S.G. Muntean, M.E. Radulescu-Grad, Adsorption studies on Copper, Cadmium and Zinc ions removal from aqueous solution using magnetite/carbon nanocomposites, *Sep. Sci. Technol.*, 53(15), 2352–2364, **2018**
5. S.G. Muntean, M.A. Nistor, E. Muntean, A. Todea, R. Ianos, C. Pacurariu, Removal of colored organic pollutants from wastewaters by magnetite/carbon nanocomposites: single and binary systems, *J. Chem.*, Article ID 6249821, **2018**
6. S.G. Muntean, M.A. Nistor, R. Ianos, C. Pacurariu, A. Capraru, V.A. Surdu, Combustion synthesis of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/Ag/C nanocomposite and application for dyes removal from multicomponent systems, *Appl. Surf. Sci.*, 481, 825–837, **2019**
7. R. Nicola, O. Costisor, S.G. Muntean, M.A. Nistor, A-M. Putz, C. Ianasi, R. Lazau, L. Almásy, L. Sacarescu, Mesoporous magnetic nanocomposites: a promising adsorbent for the removal



- of dyes from aqueous solutions, *J. Porous. Mater.* 27, 413–428, 2020
8. P. Borza, I.C. Benea, I. Bîţcan, A. Todea, S.G. Muntean, F. Peter, Enzymatic degradation of azo dyes using *Peroxidase* immobilized onto commercial carriers with epoxy groups, *Studia UBB Chemia*, LXV, 1 279-290, 2020
  9. R. Nicola, S.G. Muntean, M.A. Nistor, A.M. Putz, L. Almásy, L. Sacarescu. Highly efficient and fast removal of colored pollutants from single and binary systems, using magnetic mesoporous silica, *Chemosphere*, 261, 127737, 2020
  10. M.A. Nistor, S.G. Muntean, B. Maranescu, A. Visa, Phosphonate metal organic frameworks used as dyes removal materials from wastewaters, *Appl. Organomet. Chem.* 34, e5939, 2020

#### **Tema 2.3.4. Compusi cu functiune azo si combinatii complexe ale azoliganzilor, cu afinitate pentru materiale neconventionale**

Compusii cu functiune azo prezinta un interes real si divers pe plan global datorita aplicabilitatii acestora in cele mai variate domenii de activitate: industria textila, cosmetica alimentara, farmaceutica, protectia mediului, biologie, tehnologia de inalta performanta etc.[1].

Studiile efectuate la nivel mondial, legate de variatele proprietati ale combinatiilor complexe apartinand unor azo-compusi cu diverse metale tranzitionale (Cu, Ni, Zn, Cr, Co, etc.), cum ar fi: proprietatile electrice, magnetice, termice, optice, reactivitatea, etc. au condus implicit la utilizarea lor atat în domeniul medicinei, chimiei, cat si a celui de inalta tehnologie (calculul si procesarea informatiilor, telecomunicatiile, prelucrarea energiei solare).[2,3].

Un spaţiu de culoare este o organizare specifica a culorilor. In functie de tipul colorimetric de reprezentare recomandat exista mai multe spatii de culoare, cum ar fi: RGB, CIE XYZ, CIE Lab, CIE Luv etc. Sistemul CIELAB, considerat un spatiu de culoare uniform din punct de vedere al perceptiei culorii se bazeaza pe valorile tristimulilor de culoare X,Y,Z (reprezentate în coordonate carteziene sau cilindrice). Sistemul CIELAB a devenit sistemul de referinţa colorimetric universal acceptat pentru cuantificarea si comunicarea culorii in cele mai diverse domenii.[4,5].

#### *Referinte pe tema*

- [1] Yamjala K., Naiar M.S., Ramiseti N. R. *Food Chem.*, 192, 813-824, 2016: Xu H., Zeng X., *Bioorg.Med.Chem.Lett*, 20(14), 4193-4195, 2020.
- [2] Çakar S., *J.Power Sources*, 435, 226825, 2019.
- [3] Kithan B.R., Prabhakara M.C., Naik H.S.B., Nayak P.H.A., Naik E.I., *Chem.Data Collect.*, 29, 100505, 2020.
- [4] McGrath J.R, Beck M., Hill M.E. Jr., *J.Archaeol. Sci.Rep.*, 14, 432-438, 2020.
- [5] Hedge D., Desai C., Tabib R., Patil U.B., Mudenagudi U., *Procedia Comput. Sci.*, 171,52-61, 2020.

#### *Lucrari publicate in ultimii 5 ani in domeniul temei:*

1. Radulescu-Grad M.E., Muntean S.G., Nistor M.A., Study in the CieLab colour scale of a stilbene dye, *Proceedings of the 11<sup>th</sup> Edition of the Symposium with international participation, "New Trends and Strategies in the Chemistry of Advanced Materials with Relevance in Biological Systems, Technique and Environmental Protection"*, Timisoara, Romania, 28-29 June, p. 66, 2018
- Radulescu-Grad M.E., Popa S., Perdivara A., Colour study of an azo- stilbene compound in a waterbase resin under different conditions, *Proceedings of the 12<sup>th</sup> Edition of the Symposium with international participation, "New Trends and Strategies in the Chemistry of Advanced Materials with Relevance in Biological Systems, Technique and Environmental Protection"*, Timisoara, Romania, 06-07 June p. 87, 2019
- Radulescu-Grad M.E., Vlase G., Ilia Gh., Muntean S.G., Andelescu A. Thermoanalytical study of Amido black 10B copper complex, *28<sup>th</sup> Symposium on Thermal Analysis and*

*Calorimetry- Eugen Segal- of the Commission for Thermal Analysis and Calorimetry of the Romanian Academy (CATCAR28) & 2<sup>nd</sup> Symposium in Thermal Analysis and Calorimetry of Moldova (Mold TAC2) Timisoara, Romania, 9-10 May, p. 50, 2019*

- Radulescu-Grad M.E., Visa A., Milea M.S., Lazau R.I., Popa S., Funar-Timofei S. Synthesis, spectral characterization, and theoretical investigations of a new azo-stilbene dye for acrylic resins., *J. Mol. Struct.*, 1217, 128380, 2020
- Radulescu-Grad M.E., Vlase G., Iliu G., Andelescu A., Popa S., Lupea A.X., Amido Black 10B dye copper complex–synthesis, characterization and colour analysis. *Rev. Chim.Bucharest.* 71(8), 27-38, 2020

*Teme incluse in anul 2021 in proiect:*

<b>Tema 2.3.1 Sinteza de retele metal organice si proprietatile acestora</b>			
<b>Coordonator: Dr. Aurelia Visa, CSII</b>			
Faza	Obiectivul fazei	Activitati in cadrul fazei	Executanti
<b>Faza 1, Trim. I</b>	1. Sinteze de retele metal organice fosfonice si/sau carboxilice	1.1. Sinteza retelelor metal organice 1.2. Stabilirea conditiilor optime de reactie. 1.3. Influenta conditiilor de reactie asupra cristalinitatii compusilor obtinuti.	<u>Colectiv:</u> - Dr. Aurelia Visa - Dr. Bianca Maranescu  <u>Colaboratori interni:</u>
<b>Faza 2, Trim. II</b>	2. Caracterizarea retelelor metal organice sintetizate	2.1. Caracterizarea compusilor sintetizati prin FT-IR si TG. 2.2. Caracterizarea structurala a noilor compusi obtinuti prin difractie RX pe pulberi. 2.3. Investigarea interactiunilor generate in retea.	- Dr. Luminita Crisan - Dr. Adriana Popa - Dr. Simona Muntean - Drd. Andreea Nistor
<b>Faza 3, Trim. III</b>	3. Sinteze de retele metal organice fosfonice si/sau carboxilice	3.1. Sinteze de retele metal organice in conditii hidrotermale pe baie de apa/ulei, in autoclava si la ultrasunete. 3.2. Studiul influentei factorilor fizico-chimici. 3.3. Caracterizarea compusilor sintetizati prin TG, FT-IR si difractie de raze X.	<u>Colaboratori externi:</u> - Universitatea Ca`Foscari, Venetia, Italia, Prof. Pietro Tundo - Universitatea din Malaga, Prof. dr. Aurelio Cabeza
<b>Faza 4 Trim. IV</b>	4. Studiul aplicatiilor retelelor metal organice sintetizate	4.1. Analiza corelatiei dintre parametrii de sinteza si morfologia compusilor. 4.2. Identificarea factorilor ce influenteaza aplicatiile compusilor sintetizati. 4.3 Investigarea proprietatilor catalitice ale compusilor sintetizati	- Universitatea din Creta, Grecia Prof. Dr. Konstantinos Demadis
<b>Tema 2.3.2. Polimeri de coordinatie continand grupari fosfonice si metale bivalente</b>			
<b>Coordonator: Dr. Bianca Maranescu, CSIII</b>			
Faza	Obiectivul fazei	Obiective in cadrul fazei	Executanti

<b>Faza 1, Trim. I</b>	1. Sinteza de noi polimeri de coordinație utilizând diverse tehnici de sinteză hidrotermală	1.1. Sinteza de noi serii de polimeri de coordinație variind ionul metalic bivalent în reacția cu același acid fosfonic. 1.2. Optimizarea condițiilor de sinteză prin varierea temperaturii, a pH-ului și a raportului molar între reactanți.	<u>Colectiv:</u> - Dr. Bianca Maranescu - Dr. Aurelia Visa  <u>Colaboratori interni:</u> - Dr. Adriana Popa
<b>Faza 2, Trim. II</b>	2. Sinteza de noi polimeri de coordinație utilizând tehnici de sinteză hidrotermală	2.1. Sinteza de noi serii de compuși variind acidul fosfonic în reacția cu același ion metalic bivalent. 2.2 Optimizarea condițiilor de sinteză prin varierea temperaturii, a pH-ului și a raportului molar între reactanți.	- Dr. Crisan Luminita - Dr. Plesu Nicoleta  <u>Colaboratori externi:</u> - UPT, Facultatea de Electronica și Telecomunicații
<b>Faza 3, Trim. III</b>	3. Caracterizarea fizico-chimică a compusilor obținuți	3.1. Punerea în evidență a atribuirilor structurale prin tehnici și metode de analiză fizico-chimică (FTIR, TGA, XRD) pentru compuşii sintetizați. 3.2. Evidențierea structurii cristaline a compusilor noi sintetizați prin microscopie electronică de baleaj.	- University of Crete Heraklion, Department of Chemistry, Greece Prof. Dr. Konstantinos Demadis
<b>Faza 4, Trim. IV</b>	4. Precizarea proprietăților anticorozive și electrice a polimerilor de coordinație obținuți	3.1. Determinarea proprietăților anticorozive a polimerilor de coordinație. 3.2. Identificarea experimentală a tipului de conducție.	

**Tema 2.3.3. Metodologii pentru combaterea poluării cu compuși azo și metale grele. Aplicații în protecția mediului.**

**Coordonator: Dr. Ing. Simona Gabriela Muntean, CS II**

Faza	Obiectivul fazei	Activități în cadrul fazei	Executanți
<b>Faza 1, Trim. I</b>	1. Optimizarea procesului de adsorbție a coloranților pe nanocompozite magnetice.	1.1. Evaluarea efectelor combinate ale variabilelor procesului de adsorbție. 1.2. Optimizarea procesului de adsorbție. 1.3. Analiza suprafețelor de răspuns.	<u>Colectiv</u> - Dr. Simona Gabriela Muntean - Drd. Andreea Nistor (concediu îngrijire copil)  <u>Colaboratori interni:</u> - Dr. Liliana Halip - Drd. Ildiko Buta - Dr. Aurelia Visa - Dr. Roxana Nicola
<b>Faza 2, Trim. II</b>	2. Degradarea fotocatalitică a coloranților utilizând combinații complexe ale unor elemente 3d cu liganzi de tip bază Schiff.	2.1. Studiu spectrofotometric al degradării coloranților. Influența variabilelor procesului. 2.2. Analiză comparativă a performanțelor combinațiilor complexe în procesul de fotodegradare a coloranților. 2.3. Modelarea cinetică a fotodegradării coloranților.	<u>Colaboratori externi:</u> - UPT, Facultatea
<b>Faza 3,</b>	3. Aplicarea rețelelor	3.1. Testarea MOF ca adsorbant în	

<b>Trim. III</b>	metal organice fosfonice (MOF) în îndepărtarea coloranților din soluții apoase	procese de adsorbție a coloranților din soluții apoase. 3.2. Testarea proprietăților fotocatalitice a MOF aplicate în degradarea coloranților. 3.3. Efectul intensității și a lungimii de undă a radiației asupra degradării coloranților.	de Chimie Industrială și Ingineria Mediului
<b>Faza 4, Trim. IV</b>	4. Aplicarea oxizilor de fier și a oxizilor de fier dopați pentru îndepărtarea coloranților din soluții apoase prin fotodegradare.	4.1. Determinarea randamentelor de fotodegradare a coloranților din soluții apoase la iradiere cu lumina UV. 4.2. Determinarea randamentelor de fotodegradare a coloranților din soluții apoase la iradiere cu lumina vizibilă. 4.3. Studiul cinetic al procesului de fotodegradare a coloranților.	
<b>Tema 2.3.4. Compusi cu funcțiune azo și combinații complexe ale azoliganților, cu afinitate pentru diverse materiale.</b>			
<b>Coordonator: Dr. Ing. Maria Elena Radulescu-Grad, CS III</b>			
<b>Faza</b>	<b>Obiectivul fazei</b>	<b>Activități în cadrul fazei</b>	<b>Executanți</b>
<b>Faza 1, Trim. I</b>	1. Studiul proprietăților optice, și de culoare ale coloranților și ale azo-complexilor sintetizați	1.1. Studiul proprietăților optice, și de culoare ale coloranților sintetizați 1.2. Studiul proprietăților optice, și de culoare ale azo-complexilor sintetizați	<u>Colectiv</u> -Dr. Ing. Maria Elena Radulescu-Grad  <u>Colaboratori</u>
<b>Faza 2, Trim. II</b>	2. Studiul proprietăților electrochimice și de dispersare ale azo-coloranților studiați	2.1. Studiul proprietăților electrochimice și de azo-coloranților studiați. 2.2. Studiul proprietăților de dispersare ale azo-coloranților studiați	<u>interni:</u> -Dr. Ing. Simona Funar-Timofei -Dr. Ing. Nicoleta Plesu -Dr. Ing. Vasile Simulescu
<b>Faza 3, Trim. III</b>	3. Studii privind sinteza de noi compusi cu funcțiune azo	3.1. Obținerea de noi azo-compusi alternativi, netoxici 3.2. Utilizarea metodelor specifice de analiză, TLC, HPLC, spectroscopie FTIR, UV-Vis, MS, <sup>13</sup> C-RMN, <sup>1</sup> H-RMN, în scopul caracterizării compusilor azo sintetizați	-Dr. Ing. Catalin Ianasi -Drd. Ing. Adeline Andelescu  <u>Colaboratori externi:</u>
<b>Faza 4, Trim. IV</b>	4. Studii privind sinteza de noi complecși azo-metalici	4.1. Obținerea de noi combinații complexe ale compusilor cu funcțiune azo 4.2. Caracterizarea combinațiilor complexe ale compusilor cu funcțiune azo prin: spectroscopie UV-Vis, FTIR, Aas, TGA, difracția de raze X	-UPT, Facultatea de Chimie Industrială și Ingineria Mediului, Timisoara, -Institutul National de Cercetare-Dezvoltare pentru Electrochimie și Materie Condensată

## PROGRAM DE CERCETARE Nr 3. – anul 2021

### CHIMIA SI APLICATIILE COMPUSILOR TETRAPIROLICI DIN CLASA PORFIRINELOR

**Coordonator:**

**CSI. Dr. ing. Făgădar-Cosma Eugenia, CSI**

*Programul cuprinde un proiect de cercetare:*

**3.1. Materiale avansate cu proprietăți speciale opto-electrice pe baza de porfirine și combinațiile lor complexe. Aplicații biologice și tehnice.**

#### **Obiectivele Programului**

***-Obținerea de noi structuri organice tetrapirolice cu proprietati dirijate; aplicarea de noi metode de obtinere sau functionalizare a acestora:***

- Obținerea de *meso*-tetra-fenilporfirine simetrice și nesimetrice substituie A<sub>3</sub>B și A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> cu grupe funcționale cu efect donor de electroni, grefate în diferite poziții ale nucleului fenilic, din precursori neporfirinici sau prin reacții de funcționalizare a porfirinelor.
- Aplicarea metodelor de sinteză ale chimiei sustenabile (sinteza combinatorială multicomponentă și condensarea dipirometanilor) pentru obținerea de fotosensibilizatori din generația a doua (absorbție  $\lambda > 630\text{nm}$ ).
- Funcționalizarea grupelor funcționale ale porfirinelor (OH, COOH, NH<sub>2</sub>) cu zaharide, polizaharide, glicozide, sau cu compusi purtători de grupe cromofore;
- Dimeri, trimeri cu porfirine, pentru potențarea de proprietăți optice și aplicarea în realizarea de senzori fluorescenți.
- Obținerea complexelor porfirinelor cu metale tranzitoriale 3d (Cu, Ni, Pt, Pd, Rh, Ru).
- Dezvoltarea de noi compusi și nanomateriale fotosensibile hibride pe baza de porfirine.
- Realizarea de noi structuri supramoleculare având la bază porfirine mixt substituie. Studiul UV-vis al mecanismelor de autoasamblare.
- Nanomateriale hibride avansate cu proprietăți opto-electrice dirijate de tip: polimer-porfirine, silica-porfirine, coloizi de argint-porfirine, coloizi de aur-porfirine, coloizi de platina-porfirine și nanotuburi de carbon-porfirine.
- Obținerea filmelor subțiri pe bază de porfirine depuse pe diferite suporturi, prin metodele: drop-casting, PLD, MAPLE, LB, electrodepunere, destinate formulării de senzori analitici pentru gaze, compusi cu acțiune farmaceutică (în limita relevanței medicale), cationi și anioni.

***-Utilizarea unor metode moderne pentru caracterizarea compusilor sintetizati.***

- Caracterizarea proprietăților fizico-chimice și de puritate [TLC, HPLC, analiza elementară, UV-vis, IR, RMN (inclusiv studii de heterocorelare), MS, analiza termică, fluorimetrie, difracție de raze X, voltametrie ciclică, analiza termică, microscopică (AFM, TEM, SEM, STEM tomografie) și morfologică (BET)] ale structurilor sintetizate.
- Metoda ultracentrifugării analitice și alte metode de hidrodinamică moleculară pentru confirmarea proceselor de agregare ale porfirinelor și ale complexelor lor polimerice.
- Studiul comparativ al diferitelor condiții de separare cromatografică a reprezentanților cu structură porfirinică în vederea optimizării separării la nivel analitic și preparativ, inclusiv a izomerilor de poziție și geometrici *cis-trans* ai derivaților multisubstituiți. Separarea analitică a derivaților porfirinici.
- Investigarea prin metode electrochimice a porfirinelor (voltametrie ciclică și liniară, impedanță); mediatori electrochimici senzori amperometrici și voltametrici. Introducerea lichidelor ionice în studiile de electrochimie.

**- Elaborarea de noi materiale avansate cu proprietati speciale: optoelectrice, biologice sau catalitice.**

- Obținerea de noi nanomateriale cu proprietati optoelectronice speciale; porfirine incorporate -fizic sau chimic - in matrici anorganice de tipul oxizilor, nanotuburilor de carbon, grafenelor, nanometalelor nobile (Ag, Cu, Au, Pt, si/sau Au-Pt) coloidale sau in polimeri.
- Obținerea si caracterizarea de straturi subtiri de porfirine depuse pe suporturi metalice, anorganice sau polimerice prin tehnici electrochimice (sau LASER, MAPLE, PLD sau Langmuir-Blodgett - in colaborare cu cercetatori fizicieni de pe platforma Magurele).
- Complecsi coloidali hibridi de tip argint-porfirine, aur-porfirine, platina-porfirine, cupru-porfirine cu aplicatie tehnica/medicala antimicotica (porfirine baza, Cu-porfirine, Pt-porfirine, Pd-porfirine) si antimicrobiana.

**- Identificarea de noi aplicații ale compușilor sintetizați sau micro si nanocompozitelor, ca senzori, fotosensibilizatori, inhibitori de coroziune, agenti antimicrobieni; investigarea experimentală a aplicării acestora în tehnica, medicină și protecția mediului.**

- Identificarea posibilităților de aplicare a derivatilor porfirinici ca fotosensibilizatori din generatia a doua pentru design-ul celulelor fotovoltaice sau pentru terapia PDT sau antimicrobiana.
- Aplicarea porfirinelor ca ionofori în componența electrozilor ion-selectivi cu membrană polimerică ( PVC sau celulozica) sau ca senzori chimici, fluorimetrici sau colorimetrici pentru detectia de compusi organici sau farmaceutici, vitamine, gaze toxice sau metale grele.
- Evaluarea posibilitatilor de aplicare a nanomaterialelor pe baza de porfirine si a filmelor subtiri realizate (pe diverse suporturi) ca senzori, in formularea de celule fotovoltaice si ca materiale luminescente.
- Studiul comparativ al toxicitatii nanomaterialelor fata de porfirinele baza /metaloporfirine (colaborare Prof. Dr. Danina Muntean, CSI. Stela Pruneanu, Dr. Baldea Ioana, Dr. Delia Muntean).
- Utilizarea porfirinelor si metaloporfirinelor in electrocataliza precum si a nanomaterialelor hibride ca si catalizatori in sisteme heterogene cu utilizare multipla.

**Stadiul actual al cunoștințelor în domeniu:**

Programul abordează probleme actuale ale chimiei organice intr-un context de cercetare multidisciplinara cu deschidere spre fizica, biologie, medicina, electrochimie, chimia sustenabila a mediului.

Colectivul implicat în program ofera o structura piramidala ideala: un cercetator expert în tematica, doi cercetatori doctori (CSIII +CS) cu experienta valida in abordarea noilor tematici de cercetare si trei asistenti de cercetare, cu buna pregatire dupa absolvire, orientati spre cunoasterea în profunzime a domeniilor si toti trei inscrisi la studii doctorale.

Studiile se adreseaza:

- Conceperii de noi structuri/obținerii de cromofori si fotosensibilizatori organici (compusilor tetrapirolici din clasa porfirinelor) cu potențiale aplicații în farmaceutica, medicină, tehnica și protecția mediului;
- Obținerii unor materiale hibride, biomateriale, fotosensibilizatori, electrozi modificați, senzori potentiometrici, amperometrici, colorimetrici, inhibitori de coroziune;
- Separarii, purificarii, caracterizarii fizico-chimice, a structurilor noi si a materialelor obtinute.
- Studierii chimiei supramoleculare a derivatilor porfirinici si identificarea mecanismelor de agregare.

**Rezultate scontate:**

- Obținerea de noi structuri de fotosensibilizatori/cromofori din clasa meso-porfirinelor asimetrice mixt substituie - cu banda larga de absorbtie in UV-vis si randament cuantic de fluorescanta mare - prin utilizarea de metode tradiționale și/sau neconvenționale de sinteză a acestor compuși.
- Obținerea de porfirine cu acțiune biomimetică; Dimeri si trimeri pe baza de porfirine functionalizate.
- Compusi noi obtinuti prin functionalizarea de porfirine cu zaharide, glicozide, direct sau prin puncti atent selectate.
- Determinarea algoritmilor specifici de separare cromatografică pentru clasa porfirinelor asimetrice mixt substituie.
- Obținerea de micro- si nano- materiale cu proprietati optoelectronice (geluri, filme subtiri, coloizi) si de materiale organice impregnate in medii anorganice sau polimerice.

- Noi aplicații ale compușilor sintetizați sau micro- și nanocompozitelor, ca senzori, fotosensibilizatori, catalizatori, inhibitori de coroziune, agenți antimicrobieni; investigarea experimentală a aplicării acestora în tehnica, medicină și protecția mediului.

***Modul de valorificare a rezultatelor:***

- Diseminarea rezultatelor prin publicare în reviste de specialitate, din țară și străinătate (prioritar jurnale indexate ISI-Q1, situate în zona 25%); diseminarea rezultatelor prin participarea la manifestări științifice naționale și internaționale (Conferințe invitate/chair-person la Congrese, Simpozioane, Saloane de invenție); brevetarea noutăților rezultate din cercetare.

- Participarea la Competițiile de Programe naționale PNIII, PCCDI, STAR și internaționale HORIZON, ERA, MANUNET; realizarea de contracte de colaborare științifică prin parteneriate interne și externe, granturi, schimburi interacademice.

- Elaborarea de teze de doctorat, lucrări de tip master în colaborare cu universități acreditate, supervizare post-doctoranzi.

- Participarea la cursuri ale Scolilor Doctorale.

- Implicarea în dezvoltarea tehnologică, cu precădere în call-urile „Future and emerging technologies”, a tehnicilor de miniaturizare destinate metodelor de control a calității mediului/alimentului. Participarea la Programe de cercetare în parteneriat (cu alte institute de cercetare sau cu parteneri industriali)

*Durata: 2020-2024*

**PROIECTUL DE CERCETARE NR. 3.1**

**3.1 MATERIALE AVANSATE CU PROPRIETAȚI SPECIALE OPTO-ELECTRICE PE BAZA DE PORFIRINE ȘI COMBINAȚIILE LOR COMPLEXE. APLICATII BIOLOGICE SI TEHNICE.**

***Coordonator:***

**Dr. ing. Fagadar-Cosma Eugenia, CS I**

***Colectiv de cercetare:***

- Dr. Ing. Anca Lascu CS III
- Dr. Ing Ionela Fringu, CS
- Chim. Diana Anghel AS
- Chim. Camelia Epuran AS
- Chim. Ion Fratilescu AS

***Colaboratori externi:***

- Institutul Național de Electrochimie și Materiale Condensate (CSI Dr. Țăranu I., CSII Dr. Birdeanu M., CSIII Dr. Bogdan Taranu)
- National Institute for Lasers, Plasma and Radiation Physics- Bucharest-Magurele & Nano-SAE Research Centre, University of Bucharest, Bucharest-Magurele & National Institute R&D of Materials Physics Bucharest-Magurele (Dr. Lorinczi A., Dr. Cristescu R., Dr. Popescu (Cojanu) C., Prof. Dr. Ioan Stamatina)
- Institution of Russian Academy of Sciences, Institute of Macromolecular Compounds Russian Academy of Sciences, Senior researcher Dr. Elena Tarabukina, Dr. Natalia Zakharova
- University of Liege, Dr. Alexandre Leonard, Prof. Natalie Job.
- The Fundació Institut Català d'Investigació Química (ICIQ), Professor Miquel A. Pericàs
- Istituto per lo Studio delle Macromolecole (ISMAC), Consiglio Nazionale delle Ricerche, Milano, Dr. Erika Kozma

### Scopul proiectului:

Studiile vizează aspecte ale cercetării multidisciplinare în chimia porfirinelor, împletind chimia teoretică cu sinteza, astfel încât să obținem structuri versatile care manifestă noi proprietăți fizico-chimice și aplicații în mai multe domenii: senzori chimici, fluorimetrice și potențiometrice, protecție anticorozivă, aplicații în chimia materialelor (realizarea de coloizi, materiale hibride de tip silice-porfirinice și siloxan-porfirinice, materiale plasmonice AgNPs-porfirinice, PtNPs-porfirinice AuNPs and Cu-NPs –porfirinice, dar și filme subțiri, depuse prin tehnici diferite și pe diverse substraturi).

- Studiul obținerii prin reacții neconventionale din precursori neporfirinici (metoda multicomponenta Adler-Longo, Lindsey sau prin metoda condensării cu derivați dipirometani) cât și prin reacții de funcționalizare a *meso*-tetrafenilporfirinelor simetrice și asimetrice  $A_3B$  și  $A_2B_2$  *cis* și *trans*.
- Obținerea unor metaloporfirine cu metale 3d (Cu, Co, Zn, Fe, Ni, Pt, Rh, Pd, Ru), dar și a unor complecși dimeri în care un ligand porfirinic să coordoneze o metalo-sau pseudometalo-porfirina (sisteme fluorescente heterodimere, heterodimere, inclusiv cu compuși fluorescenti sau cu zaharide, glicozide).
- Studiul proprietăților opto-electrice ale porfirinelor și metaloporfirinelor sintetizate, în scopul identificării potențialilor fotosensibilizatori pentru design-ul celulelor fotovoltaice sau a compusilor cu potențiala activitate biologică.
- Aplicarea porfirinelor și metaloporfirinelor sintetizate ca ionofori în componența electrozilor ion-selectivi cu membrană polimerică și ca agenți inhibitori de coroziune.
- Studiul și caracterizarea peliculelor organice (filme subțiri) pe bază de porfirine, prin tehnici electrochimice, în scopul realizării de senzori sau a utilizării lor în celule fotovoltaice eficiente. Materiale multistrat realizate prin aplicarea succesivă de straturi de porfirine, oxizi sau calcogenide pentru obținerea de senzori rezistivi pentru gaze sau materiale organice volatile (VOCs).
- Elaborarea de noi materiale avansate (porfirine impregnate în matrici anorganice, coloidale sau polimerice) cu proprietăți de chelare, opto-electrice sau catalitice speciale.
- Determinarea condițiilor de separare analitică și preparativă pentru cazul unor compuși noi, sintetizați și/sau derivați în premieră.

### Obiectivele proiectului:

- Obținerea de *meso*-tetrafenilporfirine având o balanță hidrofil/hidrofobă favorabilă în vederea studiilor de autoagregare și autoorganizare din solvenți cu polaritate diferită, precum și la interfața apă/aer.
- Obținerea *meso*-tetrafenilporfirinelor simetric și nesimetric substituie cu grupe funcționale (amino, hidroxil-, di-metoxi, fenoxi, carboxil, diclorofosfinice) prin metode multicomponente.
- Caracterizarea proprietăților optice (UV-vis, spectre de emisie și excitație) și prin alte metode fizico-chimice (FT-IR,  $^1H$ -RMN,  $^{13}C$ -RMN,  $^{31}P$ -NMR, MS, analiza termică, RX), dar și prin tehnici microscopice (TEM, tomografie, SEM-EDAX, AFM) a porfirinelor sintetizate.
- Identificarea posibilităților de aplicare ca ionofori în componența electrozilor ion-selectivi cu membrană polimerică, sau ca fotosensibilizatori în dispozitive de conversie a energiei solare sau terapie PDT sau antimicrobiană.
- Obținerea și caracterizarea complecșilor porfirinelor cu metale tranzitoriale 3d.
- Caracterizarea comportării electrochimice a porfirinelor nou obținute. Determinarea și aplicarea efectului inhibitor de coroziune pe care îl au compușii porfirinici asupra elementelor metalice (studiul comparativ porfirine libere/metaloporfirine). Metode clasice/moderne de stabilire a vitezei de coroziune.
- Obținerea și testarea proprietăților optice a nanomaterialelor fotochimic active obținute prin impregnarea porfirinelor pe matrici anorganice, prin reacții sol-gel conduse în medii catalitice diferite.
- Obținerea de noi materiale hibride din clasa coloizi de Cu/Ag/Au/Pt-porfirine și metaloporfirine. Caracterizarea proprietăților optice. Utilizare ca senzori chimici pentru detectia de gaze și diverși analiți organici sau în electrocataliza. Aplicații biologice ca materiale antimicotice și antibacteriene.
- Noi sisteme hibride –porfirine-nanotuburi de carbon. Investigarea proprietăților fizico-chimice.
- Identificarea de structuri porfirinice cu rol de senzori fluorimetrice pentru detectia de metale grele, cationi, medicamente sau de compuși toxici.



- Electropolimerizarea porfirinelor și caracterizarea comparativă a straturilor subțiri obținute utilizând metode alternative (LB, PLD, MAPLE)
- Optimizarea separării la nivel analitic și preparativ a derivatilor porfirinici mixt substituiți (stabilirea rolului sistemelor de eluent ternare).

### *Stadiul actual al cunoștințelor în domeniu în chimia porfirinelor:*

Pe plan mondial, interesul pentru chimia porfirinelor este în continuă creștere, o primă explicație fiind aceea că ele sunt compusi biomimetici, porfirinele fiind cunoscute în chimie și biologie drept *sisteme de transfer electronic* și de *pigmenți ai vieții*.

Porfirinele sunt sisteme heterociclice versatile, care își pot modifica proprietățile optice și electronice [Mao, Y et al. *Sens. Actuators B*, 257, 944–953, 2018], astfel încât au aplicații în realizarea de dispozitive optice sau electronice. Arhitecturile create de porfirine sunt aplicate cu succes în realizarea de filme subțiri nanostructurate multifuncționale [Sebarchievici, I. et. al. & Fagadar-Cosma E., *J. Electroanal. Chem.* 865, 114127, 2020, doi: 10.1016/j.jelechem.2020.114127].

Una dintre caracteristicile importante ale porfirinelor este aceea că pot forma complecși stabili cu aproape toate metalele, deoarece dimensiunea interioară a ciclului este de 3.7 Å, metalele având stări de oxidare de la +1 la +6 [Neves, C.M.B et. al. *Catalysts*, 9(11), 967, 2019. doi: 10.3390/catal9110967]. Capacitatea acestor molecule de a forma legături N-H—X, poate fi exploatată pentru obținerea de noi materiale electroactive, sau de noi sisteme supramoleculare [Kielmann, M., & Senge, M. O., *Angew. Chemie Int. Ed.*, 2018. doi:10.1002/anie.201806281].

Porfirinele și metaloporfirinele sunt în principal utilizate ca senzori [Abudukeremu, H., et.al., *J Mater Sci* 53: 10822, 2018 doi: 10.1007/s10853-018-2374-5] inclusiv în detectia de materiale explosive [Kielmann M., & Senge M. O., *New J. Chem.* 42, 7529-7550, 2018][Rana A., et al. *J. Porphyr. Phthalocyanines*, 1–9 2019, doi:10.1142/s1088424618501171], ca inhibitori de coroziune [Wang J., Lin Y., Singh A., Liu W., *Int. J. Electrochem. Sci.*, 13, 11961 – 11973, 2018, doi: 10.20964/2018.12.52], catalizatori, [Mak C., & Fagadar-Cosma, E., *Catal. Today*, 306, 268–275, 2018], sau cu utilitate în electrocataliză, [Li, M. Et.al. *Microporous Mesoporous Mater.* 2020, 292, article no.109774. doi: 10.1016/j.micromeso.2019.109774], ca polimeri conductibili și coloranți fluorescenți [S. Zoladek, I. A et.al. *J. Solid State Electr.* 20, 1199-1208, 2016]. O mare varietate de materiale dopate cu porfirine de tipul sticlei au aplicații ca dispozitive optice [Paollesse, R. & Natale, C-D. *Chem. Rev.* 2017, 117, 2517–2583]. În medicină sunt utile la imagistica celulelor vii prin fluorescență [Han C., et.al. *New J. Chem.*, 2019. doi:10.1039/c8nj05785k][Khadria A., et. al. *iScience*, 4, 153–163, 2018. doi:10.1016/j.isci.2018.05.015], și în terapia fotodinamică a țesutului gras [Prakash Rao H. et.al., *RSC Advances*, 9(8), 4499–4506, 2019. doi:10.1039/c8ra09998g].

De-a lungul timpului, s-au dezvoltat noi metode de sinteză a porfirinelor. Obținerea porfirinelor *meso*-substituite poate fi împărțită în două părți distincte: pe de o parte, sinteza porfirinelor din precursori neporfirinici, în care grupele funcționale sunt introduse simultan cu sinteza macrociclului porfirinic, pe de altă parte, funcționalizarea unor structuri de tip porfirinic existente. S-a încercat combinarea avantajelor metodei Adler - mod mai ușor de desfășurare, concentrații ridicate, muncă ușoară, cu cele ale metodei Lindsey – exploatare bună, condiții blânde de reacție, modalități moderne de sinteză folosind ultrasunetele. În general, sinteza de porfirine este cu atât mai complexă cu cât molecula finală ce urmează a fi obținută este mai nesimetrică.

Obținerea de micro și nanomateriale hibride din clasa porfirinelor [Fagadar-Cosma E., et.al. *Int. J. Mol. Sci.* 20, 710, 2019. doi:10.3390/ijms20030710] sau filme nanostructurate polimerice [E. Fagadar-Cosma, et.al. *Polym. Int.* 65, 200-209, 2015] este un obiectiv intens studiat pe plan mondial datorită proprietăților optice, electrice și topografice ale materialelor rezultate, care pastrează sau potentează proprietățile componentei porfirinice, cu aplicații importante în senzorială [Fagadar-Cosma, E.; et. al. *Chemosensors* 8(2), 29, 2020. doi: 10.3390/chemosensors8020029].

Cel mai spectaculos rezultat recent în chimia porfirinelor este oferit de grupul condus de Prof. Mathias Senge (Trinity College Dublin), care oferă porfirine cu structuri și proprietăți excepționale pentru PDT [Khurana, B. & Senge, M. O., *Photochemical & Photobiological Sciences*, 2019, doi:10.1039/c9pp00221a ]

### *Stadiul experimental actual în ICT:*

Începând cu anul 2004 în cadrul Institutului de Chimie Timișoara al Academiei Române (ICT-AR) au fost efectuate studii legate de sinteza *meso*-tetrafenilporfirinei și a metaloporfirinelor corespunzătoare cu Co(II), Co(III), Zn(II), Cu(II), Zr(IV), Rh(III), Mn(III), Pt(II).

Ulterior s-au sintetizat porfirine asimetrice, prin reacții multicomponente, care utilizează simultan două aldehide diferite substituie, obținându-se structuri noi de tipul  $A_3B$  sau *cis-trans*  $A_2B_2$ . Compușii obținuți au fost caracterizați din punctul de vedere al proprietăților spectroscopice și electrochimice și au fost utilizați ca substanțe ionofor în componența electrozilor ion-selectivi cu membrană polimerică, sau ca și fotosensibilizatori în materiale avansate pe baza de matrici de silice, nanoaur, nano-Ag sau  $TiO_2$ , ca inhibitori de coroziune sau din punctul de vedere al potențialului de activitate biologică (determinarea randamentului cuantic de fluorescență, a capacității de a produce apoptoză celulară sau pentru studii de citometrie în flux și generare de oxigen reactiv). O aplicație medicală recentă a fost testarea unor porfirine-bază mixt substituie și a unor Zn-metaloporfirine ca agenți antimicrobieni și antimicotici pe tulpini bacteriene nosocomiale rezistente la antibiotice (*E. coli*, *S. aureus*).

Obținerea de noi structuri asimetrice mixte de porfirine/metaloporfirine - gândite în așa fel încât balanța hidrofil/hidrofobă să satisfacă bine utilizările ulterioare și capacitatea de a genera structuri supramoleculare a reprezentat un obiectiv major. Realizarea de filme subțiri cu porfirine prin tehnici electrochimice, LB, MAPLE (în colaborare cu cercetători ai platformei Magurele), PDL a permis aplicarea în formularea de senzori pentru neurotransmitatori, glucoza, compuși organici volatili și gaze, dar și în inhibarea coroziunii oțelurilor.

În ultimii ani de cercetare s-au evidențiat noi proprietăți ale derivaților porfirinici ce pot fi exploatate în realizarea de senzori de mai mare precizie și sensibilitate (pentru domeniul medical sau monitorizarea acțiunii toxice a gazelor), de obținere a celulelor fotovoltaice cu colorant depuse în straturi succesive pe suporturi rezistente și elastice, precum și de materiale inhibitoare de coroziune asupra elementelor metalice din construcții. Rezultatele excelente obținute în acest domeniu de cercetare au dus și la solicitarea de patente multiplu premiate.

Obținerea de straturi subțiri de porfirine, prin electropolimerizare, și realizarea de complecși plasmonici de tip coloid Au-porfirina, Ag-porfirina și Pt-porfirina cu banda extinsă de absorbție pe domeniul 380-850 nm, este de relevanță în optoelectronica actuală.

Un interes de viitor îl constituie realizarea dimerilor și trimerilor porfirinici cu absorbție extinsă spre 900 nm, prin utilizarea unei porfirine libere sau substituie la nucleul intern cu liganzi care pot fi funcționalizați și o componentă metaloporfirinică sau colorant organic/zaharide/glicozide.

Utilizarea porfirinelor pentru a recupera platina din soluții complexe este un alt deziderat actual.

Ca ultimă relevanță, aplicarea compusilor Pt-porfirine în decolorarea apelor reziduale contaminate cu coloranți.

#### Seleție de lucrări proprii publicate în tematică:

În ultimii 5 ani au fost publicate peste 45 de articole ISI și 3 capitole în edituri prestigioase străine, au fost solicitate și acordate 4 brevete de invenție; au fost castigate un Proiect FP7, un proiect STAR și 4 proiecte naționale PCCDI, două proiecte PED, PNIII. Au fost finalizate cu calificativul Foarte bine 4 Doctorate în domeniul porfirinelor.

1. Fagadar-Cosma E., Plesu N., Lascu A., Anghel D., Cazacu M., Ianasi C., Fagadar-Cosma G., Fratilescu I., Epuran C., Novel Platinum-Porphyrin as Sensing Compound for Efficient Fluorescent and Electrochemical Detection of  $H_2O_2$ , *Chemosensors* **2020**, 8, 29 <https://doi.org/10.3390/chemosensors8020029> (registering DOI) **FI=3.108, cite score 3.8**

2. Anghel D., Lascu A., Epuran C., Fratilescu I., Ianasi C., Birdeanu M., Fagadar-Cosma E., Hybrid Materials Based on Silica Matrices Impregnated with Pt-Porphyrin or PtNPs Destined for  $CO_2$  Gas Detection or for Wastewaters Color Removal, *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, 21(12), 4262; doi: 10.3390/ijms21124262 **FI=4.56**

3. Sebarchievici I., Taranu B., Rus S., Fagadar-Cosma E., Electrochemical behaviour and analytical applications of a manganese porphyrin - silica hybrid film prepared by pulsed laser deposition, *J. Electroanal. Chem.*, **2020**, 114127, <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2020.114127>, **FI= 3.807 Cite score 5.4**

4. Birdeanu M., Vaida M., Bîrdeanu A. V., Fagadar-Cosma E., Pulsed Laser Deposition Deposited Layers of Pseudo-Binary Zinc Oxides and Zinc-Porphyrin for Steel Corrosion Inhibition, (NACE International),

*Corrosion-The journal of Science and Engineering* 2020;76(8):734-741, <https://doi.org/10.5006/3550>, **FI=1.927**

5. Fagadar-Cosma E., Lascu A., Shova S., Zaltariov M.-F., Birdeanu M., Croitor L., Balan A., Anghel D., Stamatin S., X-Ray structure elucidation of a Pt-metalloporphyrin and its application for obtaining sensitive AuNPs-plasmonic hybrids capable to detect triiodide anions

*Int. J. Mol. Sci.* (MDPI) 2019, 20, 710, DOI:10.3390/ijms20030710 **FI=4.183**

6. Mak C. A., Pericas M. A., Fagadar-Cosma E., Functionalization of A3B-type porphyrin with Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> MNPs. Supramolecular assemblies, gas sensor and catalytic applications

*Catal. Today*, 306, 268–275, 2018. **FI=4.950**

7. Vlascici D., Plesu N., Fagadar-Cosma G., Lascu A., Petric M., Crisan M., Belean A. Fagadar-Cosma E., Potentiometric Sensors for Iodide and Bromide Based on Pt(II)-Porphyrin, *Sensors* 18(7), 2297, 2018, **F.I.= 3.031**

8. Fagadar-Cosma E., Badea V., Fagadar-Cosma G., Palade A., Lascu A., Fringu I. Birdeanu M., Trace Oxygen Sensitive Material Based on Two Porphyrin Derivatives in a Heterodimeric Complex, *Molecules*, 22(10), 1787, 2017; **FI=3.098---MULTIPLU PREMIATA**

9. Bîrdeanu A.E.V., Birdeanu M., Fagadar-Cosma E., Corrosion protection characteristics of ceramics, porphyrins and hybrid ceramics/porphyrins, deposited as single and sandwich layers, by pulsed laser deposition (PLD), *J. Alloys Compds* 706, 220-226, 2017 **FI=4.650**

10. Dudás Z., **Fagadar-Cosma E.**, Len A., Románszki L., Almásy L., Vlad-Oros B., Dascălu D., Krajnc A., Kriechbaum M., Kuncser A., Improved Optical and Morphological Properties of Vinyl-Substituted Hybrid Silica Materials Incorporating a Zn-Metalloporphyrin, *Materials*, 2018, 11(4), 565; doi:10.3390/ma11040565 **FI=2.972**

11. Fagadar-Cosma E., Sebarchievici I., Lascu A., Creanga I., Palade A., Birdeanu M., Taranu B., Fagadar-Cosma G., Optical and electrochemical behavior of new nano-sized complexes based on gold-colloid and Co-porphyrin derivative in the presence of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, *J. Alloys Compds* 686, 896-904, 2016 **FI=4.650**

12. Sebarchievici I., Tăranu B.O., Birdeanu M., Rus S.F., Făgădar-Cosma E., Electrocatalytic behavior and application of manganese porphyrin/gold nanoparticle- surface modified glassy carbon electrodes, *Appl. Surf. Sci.* 390,131–140, 2016 **FI=6.182**

Proiectul cuprinde 3 teme. Obiectivele și activitățile acestui proiect, repartizate pe faze trimestriale și pe cercetători sunt prezentate în continuare:

<b>Tema 3.1.1. Cromofori de tip porfirinic simetric si nesimetric substituiti si combinatiile lor complexe. Obținere și caracterizare. Reacții de dimerizare/trimerizare a porfirinelor. Studiul potențialelor aplicații tehnice și biologice.</b>			
<b>Coordonator: Dr. Ing. Făgădar-Cosma Eugenia, CSI</b>			
Faza	Obiective	Activități	Cercetători
<b>Faza 1 Trim I, II, III</b>	1. Obținerea de noi porfirine simetric și A <sub>3</sub> B asimetric mixt-substituie, aplicand variante ale metodelor multicomponente (A=COOH, B=C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> ; B=C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> );	1.1. Obținerea, separarea și purificarea de noi structuri asimetrice, mixt substituie la nucleul fenilic cu grupe cu efect donor de electroni si carboxilice 1.2. Caracterizarea prin spectroscopie UV-vis, fluorimetrie, FT-IR, RMN, MS, HPLC și TLC , analiza elementara, electrochimica, AFM si RX a compusilor porfirinici obținuti. 1.3. Depunerea de straturi subtiri de porfirine simple si compozite cu calcogenide prin tehnici PLD si MAPLE sau LB Caracterizare SEM, TEM.	<u>Colectiv:</u> -Dr. Ing. CSI Eugenia Fagadar-Cosma, - Dr. Ing. Ionela Fringu - Chim. AS drd. Diana Anghel - Chim. AS drd. Camelia Epuran Chim. AS drd. Ion Fratilescu
<b>Faza 2</b>	2. Obținerea complexilor porfirinelor cu metale din grupa metalelor platinice.	2.1. Sinteza combinatiilor complexe cu Pt (II) cu liganzii porfirinici nou obținuti. 2.2. Studiul capacitatii de	<u>Colaboratori externi:</u> - Institutul National C&D pentru Fizica Materialelor Bucuresti-Magurele  <u>Colaborări internaționale:</u> -Istituto per lo Studio delle Macromolecole (ISMAC),

<b>Trim II, III</b>		complexare/recuperare a PtNPs cu liganzii porfirinici obtinuti.	Consiglio Nazionale delle Ricerche, Milano, Dr. Erika Kozma -The Fundació Institut Català d'Investigació Química, Spain
<b>Faza 3 Trim. III</b>	3. Sisteme fluorescente heterodimere obtinute intre o porfirina si o metaloporfirina, sau intre un derivat porfirinic si un derivat care potenteaza fluorescenta	3.1 Alegerea structurilor, realizarea sintezelor, caracterizare fizico-chimica completa a sistemelor porfirinice heterodimere.	
<b>Faza 4 si 5 Trim IV</b>	4. Identificarea posibilităților de aplicare a derivatilor porfirinici in formularea de senzori/ materiale antibacteriene	4.1. Teste asupra porfirinelor bază/metaloporfirinelor sintetizate dar si a structurilor dimere/trimere pentru evaluarea capacitatii de actiune ca senzori electrochimici sau optici/fluorimetrici pentru metale grele, medicamente sau analiti cu relevanta medicala. 4.2. Teste de activitate biologică	
	5. Investigarea proprietatilor electrochimice ale porfirinelor substituite cu grupari carboxilice. Straturi subtiri cu aplicatii in inhibarea coroziei.	5.1. Studii de inhibare a coroziei, prin metode electrochimice si clasice. 5.2. Realizarea de demonstratori	<u>Colaboratori externi:</u> - Universitatea Bucuresti-Centrul 3-NANO-SAE -Institutul National de Cercetare-Dezvoltare pentru Stiinte Biologice Bucuresti -Universitatea de medicina si Farmacie, Timisoara
	6. Redactare lucrari-actiuni de diseminare rezultate	6. 1. Minimum <b>3 lucrari ISI</b> , lucrari in reviste cu sistem <i>peer-review</i> , participare Key-note speaker la Conferinte/video-conferinte. <b>1 Brevetare.</b>	<u>Colaboratori externi:</u> Institutul National de Electrochimie și Materie Condensata

**Tema 3.1.2. Reactii de functionalizare a porfirinelor la grupele functionale OH cu zaharide/glicozide. Investigarea noilor compusi privind capacitatea catalitica.**

**Coordonator: Dr. Ing. Anca Lascu, CSIII**

Faza	Obiective	Activitati	Cercetători
<b>Faza 1,2 Trim I, II</b>	1. Obținerea de structuri porfirinice cu grupe functionale hidroxilice. Functionalizarea cu zaharide sau glicozide.  2. Caracterizarea fizico-chimica a porfirinelor obtinute inainte si dupa functionalizare.	1.1 Sinteza si separarea pe coloana cromatografica a porfirinelor A <sub>2</sub> B <sub>2</sub> substituite cu grupari hidroxilice 1.2. Functionalizarea la gruparea OH cu zaharide/glicozide.  2.1. Studiul influenței fazei staționare si a naturii /compozitiei fazei mobile asupra separării derivaților porfirinici OH substituiti prin cromatografie pe coloana si/sau HPLC la scara analitică	<u>Colectiv:</u> -Dr. Ing. CSIII Anca Lascu - Dr. Ing CS Ionela Fringu - Chim. AS Diana Anghel - Chim. AS drd. Camelia Epuran - Chim. AS drd. Ion Fratulescu  <u>Colaborări interne:</u> - Institutul National de Electrochimie și Materie Condensata

		2.2. Caracterizarea prin spectroscopie UV-vis, fluorimetrie, FT-IR, RMN, HPLC și TLC a compusilor porfirinici obținuți înainte și după funcționalizare. 2.3 Analiza prin microscopie a morfologiei suprafețelor, după depunere pe diferite substraturi.	<u>Colaborări internaționale:</u> - Istituto per lo Studio delle Macromolecole - CNR, Milano, Dr. Erika Kozma
<b>Faza 3, 4 Trim III Trim IV</b>	3. Demonstrarea capacității catalitice a porfirinelor A <sub>2</sub> B <sub>2</sub> substituie cu grupări hidroxilice și a materialelor funcționalizate cu zaharide/glicozide	3.1. Testări preliminare ale proprietăților catalitice ale porfirinelor A <sub>2</sub> B <sub>2</sub> cu grupări OH  3.2 Aplicații în reacții organice catalizate. Studii de cinetică chimică.	
	4. Redactare lucrări, participare conferințe	4.1. Minim 2 lucrări ISI; participare conferințe internaționale și naționale.	

**Tema 3.1.3. Materiale hibride obținute prin incorporarea de porfirine și metaloporfirine în matrici anorganice și/sau polimerice. Complecși coloidalți cu nano-Cu/Ag/Au/Pt și porfirine. Investigarea proprietăților optice.**

**Coordonator: Dr. Ing. Ionela Fringu, CS**

Faza	Obiective	Activități	Cercetători
<b>Faza 1,2 Trim I, II</b>	1. Obținerea și testarea micro și nano-materialelor fotochimic active obținute prin imobilizarea porfirinelor pe matrici anorganice și/sau polimerice prin tehnici de sinteză organică, coloidală și sol-gel  2. Caracterizarea materialelor hibride cu proprietăți plasmonice și optice avansate.	1.1. Imobilizarea porfirinelor divers funcționalizate pe matrici anorganice de tip silice și/sau polimerice și pe nanotuburi de carbon/grafene. 1.2. Obținerea de complecși coloidalți porfirine- nano-Cu/Ag/Au /Pt /Pd cu domeniu larg de absorbție UV-vis (controlul dimensiunii și formei nanoparticulelor). 1.3 Coloizi micști Cu/Au, Cu/Pt, Ag/Pt și integrarea lor în materialele hibride cu porfirine  2.1. Caracterizarea prin tehnici microscopice (SEM, TEM, AFM, tomografie), analiză termică, UV-vis, FT-IR, BET și fluorescența a materialelor hibride obținute. 2.2. Studii privind topografia	<u>Colectiv:</u> -Dr. Ing. CSIII Anca Lascu -Dr. Ing CS Ionela Fringu -Chim. AS Diana Anghel - Chim. AS drd. Camelia Epuran - Chim. AS drd. Ion Fratilescu  <u>Colaborări interne:</u> - Institutul Național de Electrochimie și Materie Condensată  <u>Colaborări internaționale:</u>

	3. Identificarea de noi aplicatii.	suprafetelor si capacitatea de detectie comparativ cu porfirinele corespunzatoare libere	- Istituto per lo Studie delle Macromolecole - CNR, Milano, Dr. Erika Kozma
<b>Faza 3 Trim III</b>	4. Redactare lucrari, brevetare	3.1. Testari preliminare ale proprietăților optice si biologice precum si ca materiale cu potential in detectia de metale grele si indepartarea de coloranti din ape reziduale .  3.2 Aplicatii in detectia de gaze si VOCs. Investigatii comparative ale materialelor hibride nano-metale-porfirine privind detectia de gaze, alcooli volatili, amine.	
<b>Faza 4 Trim IV</b>		4.1. Minim 1 lucrare ISI; 1 lucrare in volum peer-review; participare conferinte internationale si nationale.	

## **PROGRAMUL DE CERCETARE 4**

### **COMPUȘI ANORGANICI ȘI HIBRIZI CU RELEVANȚĂ ÎN ȘTIINȚA MATERIALELOR NANOSTRUCTURATE. PRECURSORI PENTRU MATERIALE AVANSATE**

**Coordonator : Dr. Szerb Elisabeta I., CS II**

*Programul cuprinde trei proiecte de cercetare:*

4.1 Liganzi și combinații complexe homo- și heteropolinucleare ale unor elemente 3d, precursori pentru:

- (1) materiale avansate;
- (2) sisteme supramoleculare cu implicații în: sistemele biologice și știința materialelor

4.2 Sisteme multicomponente cu proprietăți optice, magnetice și farmaceutice speciale.

4.3 Proiectarea la nivel molecular și sinteza de compuși cu activitate catalitică dirijată pentru reacții de transformare a substanțelor obținute din surse regenerabile în intermediari organici sau în surse de energie și pentru reacții de distrugere a unor poluanți

#### **PROIECTUL DE CERCETARE 4.1.**

**LIGANZI ȘI COMBINAȚII COMPLEXE HOMO- ȘI HETEROPOLINUCLEARE ALE  
UNOR ELEMENTE 3D, PRECURSORI PENTRU:**

- (1) MATERIALE AVANSATE;**
- (2) SISTEME SUPRAMOLECULARE CU IMPLICAȚII ÎN: SISTEMELE BIOLOGICE  
ȘI ȘTIINȚA MATERIALELOR.**

**Responsabil: Dr. Chim. Costișor Otilia, CS I**

**Colectiv de cercetare:**

- Dr. Tudose Ramona, CS II
- Dr. Cseh Liliana, CS II
- Dr. Szerb Elisabeta Ildyko, CS II
- Dr. Deveseleanu – Corici Livia, CS III
- Dr. Cretu Carmen, CS III
- Dr. Marinescu Sorin, CS III
- Drd. Buta Ildiko, CS
- Drd. Andelescu Adelina A., CS
- Drd. Spirache Maria Angela, AsC
- Cozma Ioana, AsC
- Popa Evelyn, AsC
- Vorga Milenca-Mariana, AsC

*Personal auxiliar:*

- Sing. I. Balazs Tiberiu, AC 1
- Poenaru Mihaela-Marilena, AC

**Colaboratori externi:**

- Prof. Silvestru Anca, Prof. Chiş Vasile, Universitatea “Babes-Bolyai”, Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică, Cluj-Napoca.
- Prof. Andruh Marius, Universitatea din București, Facultatea de Chimie.
- Dr. Badea Valentin, Universitatea “Politehnica” Timișoara, Facultatea de Chimie și Ingineria Mediului.
- Dr. Lönnecke Peter, Prof. Hey-Hawkins Evamarie, Institute of Inorganic Chemistry, Universität Leipzig, Faculty of Chemistry and Mineralogy, Germania.
- Prof. Crispini Alessandra, Dr. Oliviero Rossi Cesare, Dr. La Deda Massimo, University of Calabria, Department of Chemistry and Chemical Technologies, Italia.
- Dr. Calandra Pietro: National Council of Research (CNR), Institute of nanostructured materials (ISMN), Roma, Italia.
- Prof. G. Ungar și Dr. Xianbing Zeng, Universitatea din Sheffield, UK
- Dr. Donnio Bertrand, Institut de Physique et Chimie des Matériaux de Strasbourg (IPCMS), CNRS-Université de Strasbourg, Strasbourg, Franța.
- Dr. Len Adél, Wigner Research Centre for Physics, Neutron Spectroscopy Department, Budapest Neutron Centre, Ungaria.

### **Obiectivele proiectului:**

- Obținerea unor noi compuși pe bază de fluorenonă cu proprietăți cristalin lichide;
- Studiul organizării supramoleculare cristalin lichide și al proprietăților optice a compușilor pe bază de fluorenonă obținuți;
- Obținerea de liganzi N-donori funcționalizați cu catene alchilice și a combinațiilor lor complexe cu proprietăți cristalin lichide și luminescente modulabile;
- Caracterizarea structurală și morfologică a compușilor obținuți, determinarea proprietăților mezomorfe și optice.
- Obținerea de combinații complexe ale metalelor tranziționale cu liganzi de tip bază Schiff;
- Studiul proprietăților biologice ale compușilor fotocromici și combinații complexe cu liganzi de tip baze Schiff în vederea identificării unor potențiali agenți terapeutici
- Obținerea de liganzi noi funcționalizați cu grupări hidrofile sau hidrofobe și a combinațiilor lor complexe cu proprietăți cristalin lichide și luminescente modulabile;
- Caracterizarea structurală și supramoleculară a compușilor obținuți, determinarea proprietăților mezomorfe și optice.

### **Rezultate estimate**

- Obținerea unor noi compuși pe bază de fluorenonă cu proprietăți cristalin lichide;
- Obținerea unor noi combinații complexe cu proprietăți optice și biologice și/sau proprietăți de autoansamblare în structuri ordonate “soft” sau cristaline;
- Optimizarea metodelor de sinteză pentru compușii studiați;
- Structurarea cât mai completă a informațiilor de activitate optică de interes pentru clasele de compuși studiate în vederea utilizării lor în elaborarea lucrărilor și monografiilor științifice;
- Stabilirea relației structură-proprietăți pe serii de compuși;
- Elaborarea lucrărilor științifice pe baza rezultatelor obținute;
- Extinderea bazei de date a literaturii cu noi informații apărute în domeniul de interes;
- Perfecționarea cercetătorilor prin participarea la cursuri și efectuarea unor stagii de cercetare în domeniul de interes.
- Stabilirea de noi colaborări cu grupuri de cercetare naționale și internaționale pe domenii de interes comun.

### **Modul de valorificare al rezultatelor**

- Rezultatele cercetărilor vor fi publicate în primul rând în reviste cotate ISI cel puțin 10 lucrări, și comunicate la conferințe naționale și internaționale minim 8 comunicări.
- Elaborarea de teze de doctorat.



Proiectul conține trei teme.

**Tema 4.1.1. Cristale lichide pe bază de fluorenonă cu proprietăți optice**  
**Coordonator: Dr. Liliana Cseh, CS II**

Colectiv de cercetare:

- Dr. Belean Anca, CS III
- Ing. Cozma Ioana, AsC
- Dr. Tudose Ramona, CSII
- Ing. Vorga Milenca, AsC

Personal auxiliar:

- Sing. Balazs Tiberiu AC 1

Stadiul actual al cunoștințelor pentru Tema 4.1.1.

Înțelegerea și controlul formării chiralității este esențială în multe discipline științifice, cum ar fi chimia, fizica, știința vieții și, de asemenea, pentru multe industrii, în special cele legate de materiale funcționale, cum ar fi senzorii, dispozitivele de afișare și telecomunicațiile.

Chiralitatea supramoleculară este strâns legată de cristalele lichide (LC). Construirea nanostructurilor chirale din molecule chirale [1,2] sau prin doparea moleculelor achirale cu molecule chirale [3,4] sunt abordările de bază pentru a obține materiale cu proprietăți corespunzătoare utilizării lor în dispozitivele electro-optice (de exemplu, emițătoare cu lumina circular polarizată LCP) [5]. O modalitate nouă de formare a nanostructurilor supramoleculare optic active este prin sincronizarea conformerilor dinamici, fără a utiliza molecule cu chiralitate permanentă sau statică, cum ar fi cele care conțin un centru asimetric; adică formarea suprastructurii chirale din moleculele achirale printr-o sincronizată între moleculele vecinate de dimensiuni nanometrice.[6] Suprastructurile chirale/achirale reversibile obținute prin sincronizarea chiralității au fost observate în cristale lichide cu faze columnare [7,8], cubice [9-12], smectice [13-15] și nematice [16,17] și foarte recent și în lichide izotrope [18-20].

Recent, Choi și colaboratorii [21] au obținut un sistem supramolecular chiral, format din molecule achirale cu forma de tip „banana” cu proprietăți de cristale lichide ca și gazda și molecule în forma „bara” ce prezintă fluorescența ca și „oaspete”, care induce LCP. Se pune întrebarea, dacă se poate obține o structură supramoleculară chirală formată dintr-un singur tip de molecule achirale, capabilă să producă LCP? Teoretic, acest lucru se poate realiza dacă următoarele condiții sunt îndeplinite simultan: o moleculă achirală este capabilă să se autorganizeze într-o suprastructură homochirală, iar molecula achirală trebuie să aibă o grupare cromofora. Se cunoaște că faza cristalină lichidă cubică cu simetria  $I23$ ,  $I4_132$  formează sub acțiunea temperaturii suprastructuri homochirale și cu activitate optică. Moleculele cristaline lichide cu simetrie  $I23$  sunt structuri policatenare asimetrice [22] sau molecule simetrice cu un fragment de legătură „transietal” [22], iar cu simetrie  $I4_123$ , se cunoaște în literatura o singură structură de tip polifilic în forma X [9].

Prin urmare, un bun candidat pentru a produce LCP, îl constituie moleculele cu faza cubică cu simetria  $I23$ ,  $I4_132$  și care conțin o grupare cromofora. Prezenta temă de cercetare va studia molecule pe baza de fluorenonă, acest fragment jucând rolul de cromofor. Pentru obținerea fazelor cubice vizate se va ține cont de regulile de proiectare și anume: asimetria moleculei și raportul privind numărul și lungimea lanțurilor achil terminale. Se vor sintetiza structuri cu grupări terminale și lungimi ale lanțurilor alchil diferite.

## Bibliografie

1. Jiang S., Qiu J., Lin L., Guo H., Yang F., Circularly polarized luminescence based on columnar self-assembly of tetraphenylethylene with multiple cholesterol units, *Dyes Pigments* **163**, 363, **2019**.
2. Dierking I., Chiral liquid crystals: structure, phase, effects, *Symmetry* **6**, 444, **2014**.
3. Yang D., Duan P., Zhang L., Liu M., Chirality and energy transfer amplified circularly polarized luminescence in composite nanohelix, *Nature Commun.* **8**, 15727, **2017**.
4. Ikai T., Okubo M., Wada Y., Helical Assemblies of one-dimensional supramolecular polymers composed of helical macromolecules: generation of circularly polarized light using an infinitesimal chiral source, *J. Amer. Chem. Soc.* **142**(6), 3254, **2020**.
5. Sang Y., Han J., Zhao T., Duan P., Liu M., Circularly polarized luminescence in nanoassemblies: generation, amplification, and application, *Adv. Mater.* 1900110, **2019**.
6. Tschierske C., Ungar G., Mirror symmetry breaking by chirality synchronization in liquids and liquid crystals of achiral molecules, *Chem. Phys. Chem.* **17**, 9, **2016**.
7. Roche C., Sun H.-J., Prendergast M. E., Leowanawat P., Partridge B. E., Heiney P. A., Araoka F., Graf R., Spiess H. W., Zeng X., Ungar G., Percec V., Homochiral Columns constructed by chiral self-sorting during supramolecular helical organization of hat-shaped molecules, *J. Amer. Chem. Soc.* **136**, 7169, **2014**.
8. Scherbina M. A., Zeng X., Tadjiev T., Ungar G., Eichhorn S. H., Phillips K. E. S., Katz T. J., Hollow Six-Stranded Helical Columns of a Helicene, *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**, 7837, **2009**.
9. Chen C., Kieffer R., Ebert H., Prehm M., Zhang R.-B., Zeng X., Liu F., Ungar G., Tschierske C., Chirality induction through nano-phase separation: alternating network gyroid phase by thermotropic self-assembly of X-shaped bolapolyphiles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **59**, 1, **2020**.
10. Zeng X., Cseh L., Mehl G. H., Ungar G., Testing the triple network structure of the cubic Im3m (I) phase by isomorphous replacement and model refinement, *J. Mater. Chem.* **18**(25), 2953, **2008**.
11. Dressel C., Liu F., Prehm M., Zeng X., Ungar G., Tschierske C., Dynamic mirror-symmetry breaking in bicontinuous cubic phase, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53**(48), 13115, **2014**.
12. Wolska J. M., Wilk J., Pocięcha D., Mieczowski J., Gorecka E., Optically active cubic liquid crystalline phase made of chiral polycatenar stilbene derivatives, *Chem. A Eur. J.* **23**, 6863, **2017**.
13. Sreenilayam S. P., Panarin Y. P., Vij J. K., Panov V. P., Lehmann A., Poppe M., Prehm M., Tschierske C., Spontaneous helix formation in non-chiral bent-core liquid crystals with fast linear electro-optic effect, *Nature Commun.* **7**, 11369, **2016**.
14. Alaasar M., Prehm M., Beleau S., Nerea S., Kurachkina M., Eremin A., Chen C., Liu F., Tschierske C., Polar order, mirror symmetry breaking and photoswitching of chirality and polarity in functional bent-core mesogens, *Chem. A Eur. J.* **25**(25), 6362, **2019**.
15. Lu H., Zeng X., Ungar G., Dressel C., Tschierske C., , Solution of the puzzle of smectic-Q: the phase structure and the origin of spontaneous chirality, *Angew. Chem. Int. Ed.* **57**(11), 2835, **2018**.
16. Jeong K.-U., Yang D.-K., Graham M. J., Tu Y., Kuo S.-W., Knapp B. S., Harris F. W., Cheng S. Z. D., Construction of chiral propeller architectures from achiral molecules, *Adv. Mater.* **18**, 3229, **2006**.
17. Chen D., Nakata M., Shao R., Tuchband M. R., Shuai M., Baumeister U., Weissflog W., Walba D. M., Glaser M. A., MacLennan J. E., Clark N. A., Twist-bend heliconical chiral nematic liquid crystal phase of an achiral rigid bent-core mesogen, *Phys. Rev. E* **89**, 022506, **2014**.
18. Dressel C., Reppe T., Prehm M., Brautzsch M., Tschierske C., Chiral self-sorting and amplification in isotropic liquids of achiral molecules, *Nature Commun.* **6**, 971, **2014**.
19. Hough L. E., Spannuth M., Nakata M., Coleman D. A., Jones C. D., Dantlgraber G., Tschierske C., Watanabe J., Körblova E., Walba D. M., MacLennan J. E., Glaser M. A., Clark N. A., *Science* **325**, 452, **2009**.

20. Buchs J., Vogel L., Janietz D., Prehm M., Tschierske C., Chirality synchronization of hydrogen-bonded complexes of achiral N-heterocycles, *Angew. Chem. Int. Ed.* 56, 280, **2017**.
21. Kim B.-C., Choi H.-J., Lee J.-J., Araoka F., Choi S.-W., Circularly polarized luminescence induced by chiral super nanospaces, *Adv. Funct. Mater.* 29, 1903246, **2019**.
22. Zeng X., Ungar G., Spontaneously chiral cubic liquid crystal: three interpenetrating networks with a twist, *J. Mater. Chem. C*, **2020**; doi: 10.1039/D0TC00447B

Lucrări publicate în ultimii 5 ani în domeniul temei:

1. Yen M.-H., Chaiprapa J., Zeng X., Liu Y., Cseh L., Mehl G. H., Ungar G., Added alkane allows thermal thinning of supramolecular columns by forming superlattice-An X-ray and neutron study, *J. Amer. Chem. Soc.* 138(18), 5757-5760, **2016**.
2. Cseh L., Mehl G.H., Synthesis and characterization of gold nanoparticles functionalized with calamitic mesogens, *Rev. Roum. Chim.* 61(2), 125-130, **2016**.
3. Yao X., Zeng X., Xue M., Cseh L., Liu Y., Ungar G., Body-centred cubic packing of spheres – The ultimate thermotropic assembly mode for highly divergent dendrons, *Nanoscale Horiz.* 2, 43-49, **2017**.
4. Fall W. S., Yen M-H., Zeng X., Cseh L., Liu Y., Gehring G., Ungar G., Molecular ejection transition in liquid crystal columns self-assembled from wedge-shaped minidendrons, *Soft Matter.* 15, 22-29, **2019**.
5. Li Y. X., Fan F. F., Wang J., Cseh L., Xue M., Zeng X. B., Ungar G., New type of Columnar liquid crystal superlattice in double-taper ionic minidendrons, *Chem. Eur. J.* 25(60), 13739-13747, **2019**.

<b>Tema 4.1.1. Cristale lichide pe baza de fluorenona cu proprietati optice</b>			
<b>Coordonator: Cseh Liliana, CS II</b>			
Faza	Obiectivul fazei	Activități în cadrul fazei	Executanți
Faza 1 Trim.I	1.1. Obținerea intermediarilor ce stau la baza derivatilor fluorenonici	1.1.1. Sinteza, purificarea si caracterizarea structurala a copusilor	<u>Colectiv:</u> - Cozma Ioana, AsC - Dr. Belean Anca, CS III - Vorga Milenca. AsC
Faza 2 Trim.II	2.1 Obținerea compusilor pe baza de fluorenona	2.1.1. Sinteza, purificarea si caracterizarea structurala a compusilor	- Dr. Tudose Ramona CSII - Balazs Tiberiu, AC1
Faza 3 Trim.III	3.1. Investigarea proprietatilor cristalin lichide	3.1.1. Studiu prin metodele: DSC, POM si difractie de raze X	<u>Colaboratori externi:</u> -Prof. G. Ungar si Dr.
Faza 4 Trim.IV	4.1. Studiul organizarii supramoleculare si al proprietatilor optice	4.1.1.Stabilirea unor modele a modului de organizare al copusilor in mezofaze. 4.1.2. Studiul proprietatilor optice pe mezofaza prin POM, dicroism circular si Uv-Vis, pentru mezofazele cubice.	Xianbing Zeng, Universitatea din Sheffield, UK

## **Tema 4.1.2. Sisteme supramoleculare cu proprietăți optice pe bază de combinații complexe homo- și heteroleptice ale unor metale tranzitionale.**

**Coordonator: Dr. Szerb Elisabeta Ildyko, CS II**

### **Colectiv de cercetare:**

- Dr. Ramona Tudose, CS II
- Dr. Carmen Cretu, CS III
- Dr. Marinescu Sorin, CS III
- Drd. Adelina Andelescu, CS
- Popa Evelyn, AsC

### *Personal auxiliar:*

- Poenaru Mihaela-Marilena

### *Stadiul actual al cunoștințelor pentru Tema 4.1.2.*

Aplicațiile moderne ale tehnologiei au crescut mereu cererea de nanomateriale hibride bazate pe complecși metalici nu numai din cauza dimensiunilor mici, nanometrice, ci și ca urmare a obținerii de noi proprietăți optice care au la bază stările electronice ale metalului și legăturile stabilite cu ligandul amfifilic organic [1-4]. Auto-asamblarea structurilor amfifile este deosebit de interesantă prin faptul că ele posedă atât grupări polare cât și nepolare [5,6]. Astfel, pot fi stabilite simultan diferite interacțiuni intermoleculare (interacțiuni  $\pi$ - $\pi$ , van der Waals, interacțiuni metal-ligand, ligand-ligand, metal-metal) precum și împiedicări sterice sau eventuale legături de hidrogen direcționale [7], toate acestea conducând la formarea unor arhitecturi supramoleculare speciale (micele, vezicule, nanotuburi, nanofibre sau lamele) cu proprietăți care imită sistemele biologice [8-10] cu aplicații în bionanotehnologie, livrare de medicamente și gene, și știința materialelor [11]. Mai mult, disponibilitatea ansamblurilor amfifile supramoleculare receptive la stimuli, capabile să se dezassembleze într-un proces ulterior, oferă particularitatea de comutare reversibilă, deosebit de utilă în noi abordări și aplicații care dau naștere la materiale cu adevărat inteligente [12,13].

O categorie de sisteme dinamice sensibile la stimuli externi, care sunt de mare interes și care atrag în continuare atenția din punct de vedere aplicativ datorită proprietăților lor excepționale, sunt cristalele lichide pe bază de metale tranzitionale – metalomesogenii [14]. Controlul ordinii și orientării spațiale a acestor „building block”-uri oferă posibilitatea de a modula proprietățile sistemului final. Metalomesogenii îmbină proprietățile cristalin lichide cu cele anizotrope optice și de transport (ioni, electroni, goluri), oferind noi funcționalități, modulate de natura liganzilor coordinanți, proprietăți spectroscopice, catalitice și redox interesante și utile din punct de vedere aplicativ, iar sistemele rezultate pot prezenta polarizabilitate electronică și hiperpolarizabilitate, dicroism, paramagnetism sau reactivitate mărită. Metalomesogenii termotropi luminescenți sunt intensiv studiați pentru obținerea de emisie de lumină polarizată pentru dispozitive electrooptice [15]. Deși sunt considerați un domeniu de cercetare în curs de dezvoltare, există încă puține exemple în care proprietățile luminescente sunt studiate în mezofază [16-18], ceea ce oferă posibilitatea proiectării de noi sisteme metal-ligand prin inginerie moleculară care să conducă la controlul naturii și simetriei mezofazelor, a temperaturilor de tranziție și stabilității termice, precum și la îmbunătățirea luminescenței în stările condensate. Obținerea unor astfel de materiale poate avea un mare impact în diferite domenii de cercetare, cum ar fi inginerie (modulatori ai luminii, lasere, fibre cu rezistență mecanică ridicată), energie (electroliti pentru baterii), sănătate (membrane artificiale, transportori de medicamente, terapie genetică), tehnologii de separare (senzori), cataliză, etc [19].

### *Bibliografie*

1. Babu E., Bhuvaneshwari J., Mareeswaran P. M., Thanasekaran P., Lee H.-M., and Rajagopal S., Transition metal complexes based aptamers as optical diagnostic tools for disease proteins and biomolecules, *Coord. Chem. Rev.* 380, 519–549, 2019.

2. Ho P.-Y. et al., Recent advances of iridium (III) metallophosphors for health-related applications, *Coord. Chem. Rev.* 413, 213267, **2020**.
3. Yam V. W.-W. and Law A. S.-Y., Luminescent d8 metal complexes of platinum(II) and gold (III): from photophysics to photofunctional materials and probes, *Coord. Chem. Rev.* 414, 213298, **2020**.
4. Sedgwick A. C., Brewster J. T., Harvey P. et al., Metal-based imaging agents: progress towards interrogating neurodegenerative disease, *Chem. Soc. Rev.* 49(10), 2886–2915, **2020**.
5. Malgras V., Atae-Esfahani H., Wang H., Jiang B., Li C., Wu K. C.-W., Kim J. H., Yamauchi Y., Nanoarchitectures for Mesoporous Metals, *Adv. Mater.*, 28 (6), 993–1010, **2016**. <https://doi.org/10.1002/adma.201502593>.
6. Yen M. H., Chaiprapa J., Zeng X. et al., Added alkane allows thermal thinning of supramolecular columns by forming superlattice—an X-ray and neutron study, *J. Am. Chem. Soc.* 138(18) 5757–5760, **2016**.
7. Calandra P., On the physico-chemical basis of self-nanosegregation giving magnetically-induced birefringence in dibutyl phosphate/bis(2-ethylhexyl) amine systems, *J. Mol. Liq.* 310, Article ID 113186, **2020**.
8. Lombardo D., Calandra P., Magazù S. et al., Soft nanoparticles charge expression within lipid membranes: the case of amino terminated dendrimers in bilayers vesicles, *Colloids Surf. B* 170, 609–616, **2018**.
9. Yao X., Cseh L., Zeng X., Xue M., Liu Y., and Ungar G., Body-centred cubic packing of spheres – the ultimate thermotropic assembly mode for highly divergent dendrons, *Nanoscale Horiz.* 2(1), 43–49, **2017**.
10. He S., Li C., Zhang Q. et al., Tailoring platinum(IV) amphiphiles for self-targeting all-in-one assemblies as precise multimodal theranostic nanomedicine, *ACS Nano* 12(7), 7272–7281, **2018**.
11. Lombardo D., Calandra P., Pasqua L., and Magazù S., Self-assembly of organic nanomaterials and biomaterials: the bottom-up approach for functional nanostructures formation and advanced applications, *Materials*, 13(5) 1048, **2020**.
12. Chen L. J. and Yang H. B., Construction of stimuli-responsive functional materials via hierarchical selfassembly involving coordination interactions, *Acc. Chem. Res.* 51(11), 2699–2710, **2018**.
13. Moro A. J., Pana A. M., Cseh L. et al., Chemistry and photochemistry of 2,6-Bis(2-hydroxybenzylidene)cyclohexanone. An example of a compound following the anthocyanins network of chemical reactions, *J. Phys. Chem. A* 118(32), 6208–6215, **2014**.
14. Kato T., Uchida J., Ichikawa T., Sakamoto T., Functional Liquid Crystals towards the Next Generation of Materials, *Angew. Chem. Int. Ed.* 57, 2-19, **2018**.
15. Wu X., Xie G., Cabry C. P., Xu X., Cowling S. J., Bruce D. W., Zhu W., Baranoff E., Wang Y., An overview of phosphorescent metallomesogens based on platinum and iridium, *J. Mater. Chem. C* 6, 9848 – 9860, **2018**.
16. Wang Y., Cabry C. P., Xiao M., Male L., Cowling S. J., Bruce D. W., Shi J., Zhu W., Baranoff E., Blue and Green Phosphorescent Liquid-Crystalline Iridium Complexes with High Hole Mobility, *Chem. Eur. J.*, 22, 1618–1621, **2016**.
17. Iliş M., Micutz M., Cîrcu V., Luminescent palladium(II) metallomesogens based on cyclometalated Schiff bases and N-benzoyl thiourea derivatives as co-ligands, *J. Organomet. Chem.* 836–837, 81–89, **2017**.
18. Pucci D., Crispini A., Ghedini M., La Deda M., Liguori P. F., Pettinari C., Szerb E. I., Green light for Zn(II) mesogens, *RSC Adv.* 2, 9071–9078, **2012**.
19. Therrien B., Thermotropic Liquid-Crystalline Materials Based on Supramolecular Coordination Complexes, *Inorganics* 8(1), 2, **2019**.

*Lucrări publicate în ultimii 5 ani în domeniul temei:*

1. Rossi C. Oliviero, Cretu C., Ricciardi L., Candreva A., La Deda M., Aiello I., Ghedini M., Szerb E. I., Rheological and photophysical investigations of chromonic-like supramolecular mesophases formed by luminescent iridium(III) ionic complexes in water, *Liq. Cryst.* 44(5), 880-888, **2017**.
2. Ricciardi L., Sancey L., Palermo G., Termine R., De Luca A., Szerb E. I., Aiello I., Ghedini M., Strangi G., La Deda M., Plasmon-mediated cancer phototherapy: the combined effect of thermal and photodynamic processes, *Nanoscale* 9, 19279–19289, **2017**.
3. Crispini A., Cretu C., Aparaschivei D., Andelescu A. A., Sasca V., Badea V., Aiello I., Szerb E. I., Costisor O. Influence of the counterion on the geometry of Cu(I)/Cu(II) complexes with 1,10-phenanthroline, *Inorg. Chim. Acta* 470, 342 – 351, **2018**.
4. Andelescu A. A., Cretu C., Sasca V., Marinescu S., Cseh L., Costisor O., Szerb E. I., New heteroleptic Zn(II) and Cu(II) complexes with quercetine and N<sup>N</sup> ligands, *Polyhedron* 147, 120–125, **2018**.
5. Cretu C., Andelescu A. A., Candreva A., Crispini A., Szerb E. I., La Deda M., Bisubstituted-Biquinoline Cu(I) complexes: synthesis, mesomorphism and photophysical studies in solution and condensed states, *J. Mater. Chem. C* 6, 10073-10082, **2018**.
6. Spirache M. A., Cretu C., Cseh L., Sasca V., Badea V., Tudose R., Develesanu-Corici L. N., Costisor O., Szerb E. I., Ionic salts of nicotinic acid as multifunctional materials, *Rev. Roum. Chim.* 63(5-6), 521-525, **2018**.
7. Szerb E. I., Domokos R., Crețu C., La Deda M., Chiș V., Vibrational and NMR properties of 2,2'-biquinolines: experimental and computational spectroscopy study, *J. Nanosci. Nanotechnol.* 20, **2020**, DOI: 10.1166/jnn.2020.18969
8. Cretu C., Maiuolo L., Lombardo D., Szerb E. I., Calandra P., Luminescent Supramolecular Nano- or Microstructures Formed in Aqueous Media by Amphiphile-Noble Metal Complexes, *J Nanomater.* Article ID 5395048; **2020**, doi.org/10.1155/2020/5395048, (Open Access Journal)
9. Andelescu A. A., Heinrich B., Spirache M. A., Voiron E., La Deda M., Di Maio G., Szerb E. I., Donnio B., Costisor O., Playing with Pt (II) and Zn (II) coordination to obtain luminescent metallomesogens, *Chem. Eur. J.* 26, 4850–4860, **2020**.

**Tema 4.1.2. Sisteme supramoleculare cu proprietăți optice pe bază de combinații complexe homo- și heteroleptice ale unor metale tranziționale.**

**Coordonator: Dr. Szerb Elisabeta Ildyko, CS II**

Faza	Obiectivul fazei	Activități în cadrul fazei	Executanți
Faza 1 Trim.I	1.1. Obținerea de metalomesogeni luminescenți pe bază de metale d <sup>6</sup> , d <sup>8</sup> și d <sup>10</sup> cu liganzi tip N <sup>N</sup> și N <sup>N</sup> <sup>N</sup> funcționalizați cu catene alchilice.	1 1.1. Obținerea liganzilor 1.1.2. Caracterizarea liganzilor obținuți prin AE, spectroscopie RMN, IR și UV. 1.1.3 Sinteza combinațiilor complexe. 1.1.4. Caracterizarea structurală prin AE, spectroscopie RMN, IR și UV-Vis, conductivitate electrică molară.	<u>Colectiv:</u> - Dr. Tudose Ramona, CSII - Dr. Crețu Carmen, CS III - Dr. Marinescu Sorin, CS III - Drd. Andelescu Adelina A., CS

Faza 2 Trim.II	2.1. Determinarea proprietăților mezomorfe și optice ale combinațiilor complexe obținute la punctul 1.1.	2.1.1 Caracterizare prin microscopie optică cu polarizare (POM). 2.1.2 Determinarea stabilității termice (DSC, TGA) 2.1.3. Caracterizarea structurală prin metode difractometrice (PXRD). 2.1.4. Determinarea proprietăților fotofizice în solvenți organici. 2.1.5. Determinarea proprietăților fotofizice în diferite stări condensate	- Popa Evelyn, AsC - Poenaru Mihaela-Marilena, AC <i>Colaboratori externi:</i> - Prof. Crispini Alessandra, Dr. Oliviero Rossi Cesare, Dr. la Deda Massimo: University of Calabria, Department of Chemistry and Chemical Technologies, Italia
Faza 3 Trim.III	3.1. Sinteza unor liganzi chelați N donori funcționalizați cu grupări hidrofiele. 3.2 Obținerea de combinații complexe homoleptice ale metalelor d <sup>10</sup> cu liganzi derivați ai piridinei.	3.1.1 Stabilirea condițiilor optime de reacție în vederea obținerii liganzilor. 3.1.2 Caracterizarea structurală prin AE, spectroscopie RMN și IR. 3.2.1. Studiul organizării supramoleculare a combinațiilor complexe.	- Dr. Calandra Pietro: National Council of Research (CNR), Institute of nanostructured materials (ISMN), Roma, Italia. - Dr. Donnio Bertrand, Institut de Physique et Chimie des Matériaux de Strasbourg (IPCMS), CNRS-Université de Strasbourg, Strasbourg, Franța.
Faza 4 Trim.IV	4.1. Obținerea de combinații complexe ionice ale unor elemente d <sup>6</sup> , d <sup>8</sup> și d <sup>10</sup> cu contraioni funcționali. 4.2. Studiul proprietăților optice ale combinațiilor complexe obținute la punctul 4.1	4.1.1 Sinteza contraionilor funcționali. 4.1.2 Sinteza combinațiilor complexe. 4.1.2 Caracterizarea structurală prin AE, spectroscopie RMN, IR și UV-Vis, conductivitate electrică molară. 4.2.1. Determinarea proprietăților fotofizice în apă și solvenți organici. 4.2.2. Determinarea proprietăților fotofizice în diferite stări condensate	- Dr. Len Adél, Wigner Research Centre for Physics, Neutron Spectroscopy Department, Budapest Neutron Centre, Ungaria. - Prof. Silvestru Anca, Prof. Chiș Vasile, Universitatea “Babes-Bolyai”, Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică, Cluj-Napoca.

**Tema 4.1.3. Combinații complexe ale elementelor tranzitionale conținând liganzi de tip baze Schiff cu implicații în sistemele biologice și protecția mediului**  
**Coordonator: Dr. Costisor Otilia, CSI**

Colectiv de cercetare:

- Drd. Buta Ildiko, CSI
- Dr. Muntean Simona Gabriela, CSII

Stadiul actual al cunoștințelor pentru Tema 4.1.3.

Studiul combinațiilor complexe conținând liganzi de tip baze Schiff prezintă interes datorită proprietăților pe care le pot avea, cum sunt: magnetice [1], catalitice [2], biologice [3] și optice

[4]. Proiectarea combinațiilor complexe este controlată de natura ligandului și a ionului metalic. [5] Structura electronică, dimensiunea și preferința stereochemică a ionului metalic, împreună cu numărul și poziția atomilor donori ai ligandului determină structura și proprietățile compușilor finali. Bazele Schiff reprezintă o clasă de liganzi intens studiată în chimia coordinativă, datorită metodei simple de preparare și a versatilității acestora. Baza Schiff cu structura cea mai simplă este N,N'-etilen-bis(salicilidenimino), care datorită poziției grupelor de atomi donori permit închiderea unui ciclu chelat generând combinații complexe mononucleare cu stabilitate mare. [6] Înlocuirea punții etilen cu amine corespunzătoare flexibile sau rigide conduce la obținerea de liganzi polidentati aciclici [7], ciclici compartimentali [8] sau macrociclici [9] generatori de combinații complexe polinucleare cu structură discretă sau extinsă, cu proprietăți diferite. Creșterea numărului și cantității de poluanți deversați în apele de suprafață sau subterane este una dintre problemele majore cu care se confruntă comunitatea internațională. Tratarea convențională a apelor reziduale implică metode de epurare cum sunt: sedimentare, filtrare, adsorbție, eficiente din punct de vedere al costurilor, dar compușii biologici toxici și organici nebiodegradabili persistă în ape. În acest context, degradarea până la produși anorganici, netoxici pentru mediu a coloranților proveniți din industria textilă prin utilizarea proceselor fotocatalitice merită luate în considerare pentru decontaminarea apelor reziduale. [10] În prezent, cei mai importanți fotocatalizatori utilizați pentru tratarea apelor poluate sunt compuși semiconductori, de tipul oxizilor metalici TiO<sub>2</sub> și ZnO, cu aplicabilitate limitată în sistemele care utilizează energia solară. [11] Prin urmare, cercetările sunt îndreptate către obținerea de fotocatalizatori eficienți prin iradiere solară, respectiv, lungimi de undă din domeniul vizibil. Diversitatea structurală și funcțională a combinațiilor complexe le recomandă ca materiale cu potențiale aplicații în fotocataliză în domeniul ultraviolet și vizibil. [12] Studiul proprietăților fotocatalitice ale compușilor coordinativi în tratarea apelor reziduale reprezintă un subiect intens studiat în ultimii ani și vizează obținerea unor materiale cu proprietăți caracteristice, care să confere sistemelor fotocatalitice eficiență în domeniul vizibil, timp îndelungat de funcționare și posibilitatea de utilizare la scară industrială. [13-15]

### Bibliografie

1. a) S. M. Abdallah, G. G. Mohamed, M. A. Zayed, M. S. A. El-Ela, *Spectrochim. Acta A*, **2009**, 73, 833-840; b) H. Miyasaka, A. Saitoh, S. Abe, *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, 251, 2622-2664.
2. K. C. Gupta, A. K. Sutar, *Coord. Chem. Rev.*, **2008**, 252, 1420-1450.
3. a) A. Golcu, M. Tumer, H. Demirelli, R. A. Wheatley, *Inorg. Chim. Acta*, **2005**, 358, 1785-1797; b) Y. Abe, H. Akao, Y. Yoshida, H. Takashima, T. Tanase, H. Mukai, K. Ohta, *Inorg. Chim. Acta*, **2006**, 359, 3147-3155; c) Z. H. Chohan, S. H. Sumrra, M. H. Youssoufi, T. B. Hadda, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 2739-2747; d) B. S. Creaven, B. Duff, D. A. Egan, K. Kavanagh, G. Rosair, V. R. Thangella, M. Walsh, *Inorg. Chim. Acta*, **2010**, 363, 4048-4058.
4. a) Y. Wang, Z.-Y. Yang, *J. Lumin.*, **2008**, 128, 373-376; b) Y. Yi, X. Q. Wei, M. G. Xie, Z. Y. Lu, *Chinese Chem. Lett.*, **2004**, 15(5), 525-528.
5. F. A. A. Paz, J. Klinowski, S. M. F. Vilela, J. P. C. Tomé, J. A. S. Cavaleiro, J. Rocha, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1088-1110.
6. S. F. Tan, K. P. Ang, H. L. Jatchandran, *Trans. Met. Chem.* **1984**, 9, 390-395.
7. P.A. Vigato, S. Tamburini, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 1717.
8. T. Katsuki, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 437.
9. M. Andruh, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 3025.
10. C. Chen, W. Ma, J. Zhao, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4206-4219.
11. T.-R. Zheng, L.-L. Qian, M. Li, Z.-X. Wang, K. Li, Y.-Q. Zhang, B.-L. Li, B. Wu, *Dalton Trans.* **2018**, 47, 9103-9113.
12. W. L. Leong, J. J. Vittal, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 688-764.
13. S. Roy, K. Harms, A. Bauzá, A. Frontera, S. Chattopadhyay, *Polyhedron* **2017**, 121, 199-205.



14. F.-X Wang, X. Chen, P. Wang, C.-C. Wang, *J. Inorg. Organomet. Polym. Mat.* **2018**, 28, 1565-1573.
15. X. Wang, J. Zhao, M. Le, H. Lin, J. Luan, G. Liu, X. Wang, *J Inorg Organomet Polym*, **2018**, 28, 800-804.

Lucrări publicate in ultimii 5 ani in domeniul temei:

- Buta I., Ardelean A., Cseh L., Badea V., Manea F., Gal E., Lönnecke P., Hey-Hawkins E., Costisor O., New mononuclear cobalt(III) and manganese(III) complexes containing a hexadentate Schiff base ligand, *Rev. Roum. Chim.*, 63(5-6), 513-517, **2018**
- Buta I., Cseh L., Cretu C., Aparaschivei D., Maxim C., Lönnecke P., Hey-Hawkins E., Stanica N., Ohler E., Rentschler E., Andruh M., Costisor O., Polynuclear copper(II) complexes with hexadentate Schiff base directed by the counter ion. Syntheses, crystal structures and magnetic properties, *Inorg. Chim. Acta*, 475, 133-141, **2018**
- Ianos R., Pacurariu C., Muntean S. G., Muntean E., Nistor M. A., Niznanský D., Combustion synthesis of iron oxide/carbon nanocomposites, efficient adsorbents for anionic and cationic dyes removal from wastewaters, *J. Alloys Compounds*, **2018**, 741, 1235-1246.
- Muntean S.G., Nistor M.A., Ianoș R., C. Pacurariu, A. Capraru, V.-A. Surdu, Combustion synthesis of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/Ag/C nanocomposite and application for dyes removal from multicomponent systems, *App. Surf. Sci.*, **2019**, 481, 825-837.
- Buta I., Ardelean A., Lönnecke P., Novitchi G., Hey-Hawkins E., Andruh M., Costisor O. Structural and magnetic properties of three one-dimensional nitrate-, azido- and phenoxido-bridged copper(II) coordination polymers, *Polyhedron*, **2020**, 190, 114766.

**Tema 4.1.3. Combinații complexe ale elementelor tranziționale conținând liganzi de tip baze Schiff cu implicații în magnetism și protecția mediului.**

**Coordonator: Dr. Costișor Otilia, CS I**

Faza	Obiectivul fazei	Activități în cadrul fazei	Executanți
Faza 1 Trim.I	1.1 Obținerea unor liganzi polidentati de tip baze Schiff. 1.2 Obținerea de combinații complexe ale cuprului(II).	1.1.1 Stabilirea condițiilor optime pentru obținerea liganzilor. 1.1.2 Sinteza liganzilor. 1.1.3 Caracterizarea prin AE, RMN și IR. 1.2.1 Sinteza combinațiilor complexe. 1.2.2 Studiul influenței raportului molar, contraionului și a solventului. 1.2.3 Stabilirea condițiilor optime pentru obținerea de monocristal.	<u>Colectiv:</u> - Drd. Buta Ildiko Mariana, CS <u>Colaboratori interni:</u> - Dr. Muntean Simona Gabriela, CSII <u>Colaboratori externi:</u> - Dr. Lönnecke Peter, Prof. Hey-Hawkins Evamarie, Institute of Inorganic Chemistry, Universität Leipzig, Faculty of Chemistry and Mineralogy, Germania. - Prof. Andruh
Faza 2 Trim.II	2.1 Caracterizarea combinațiilor complexe obținute la punctul 1.2. 2.2 Studiul proprietăților magnetice ale combinațiilor complexe obținute.	2.1.1 Caracterizarea prin AE, IR, UV-Vis și conductivitate electrică molară. 2.2.2 Caracterizarea structurală prin difracție de raze X pe monocristal. 2.2.1 Studiul variației susceptibilității magnetice cu temperatura în intervalul 2-300 K.	

Faza 3 Trim.III	3.1 Prelucrarea datelor experimentale. 3.2. Studiul proceselor de magnetizare.	3.1.1 Fitarea datelor experimentale 3.1.2. Interpretarea datelor fitate obținute. 3.2.1 Studiul variației magnetizării în funcție de intensitatea câmpului la diferite temperaturi	Marius, Universitatea din București, Facultatea de Chimie
Faza 4 Trim.IV	4.1 Studiul proprietăților fotocatalitice ale combinațiilor complexe obținute în procesul degradării coloranților din soluții apoase.	4.1.1 Studiul proprietăților fotocatalitice ale combinațiilor complexe în procesul de degradare a coloranților cu evaluarea: - timpului de iradiere - cantității de catalizator - concentrației inițiale a soluțiilor de colorant. 4.1.2. Studiul stabilității combinațiilor complexe utilizate ca și catalizatori.	

## **PROIECT 4.2.**

### **SISTEME MULTICOMPONENTE CU PROPRIETĂȚI OPTICE, MAGNETICE ȘI FARMACEUTICE SPECIALE.**

**Responsabil: Dr. Putz Ana-Maria, CS III**

**Colectiv de cercetare:**

- Dr. Szerb Elisabeta Ildyko, CS II
- Dr. Ianăși Cătălin, CS III
- Dr. Crețu Carmen, CS III
- Dr. Ilieș Sorina, CS
- Drd. Andelescu, Adelina CS
- Drd. Nicola Roxana, AsC
- Chim. Piciorus Elena-Mirela, AsC

**Colaboratori externi:**

- Prof. Dr. Negrea Adina, Conf. Dr. Lazău Radu, Prof. Manea Florica, Prof. Pode Rodica, Ș.L. Pop Aniela, C.S. Baci Anamaria, Universitatea "Politehnica"-Timișoara, Facultatea de Chimie și Ingineria Mediului;
- Dr. Săcărescu Liviu, CSI, Institutul de Chimie Macromoleculară Petru Poni, Iași;
- Conf. Dr. Ercuța Aurel, Universitatea de Vest, Timișoara;
- Conf. Dr. Barabas Reka, Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca;
- Dr. Sfirloagă Paula, Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Electrochimie și Materie Condensată, Timișoara.
- Dr. Almásy László, Dr. Len Adel, Academia Ungară de Științe, Institutul de Cercetare pentru Fizica și Optica Stării Solide și Centrul de Neutroni Budapesta, Ungaria;
- Dr. Policicchio Alfonso, Departamentul de Fizică, Universitatea din Calabria, Italia;
- Dr. Kuklin Alexander, IUCN-Institutul Unificat de Cercetări Nucleare, Dubna, regiunea Moscovei, Federația Rusă.
- Dr. Plocek Jirka, Academia de Științe a Republicii Cehe, Institutul de Chimie Anorganică, Rez, Republica Ceha;
- Dr. Cesare Oliviero Rossi, PhD Student Michele Porto, Universitatea din Calabria, Department of Chemistry and Chemical Technologies, Italia.

- Dr. Bertrand Donnio, Institut de Physique et Chimie des Matériaux de Strasbourg (IPCMS), CNRS-Université de Strasbourg, Strasbourg, Franța.

### **Obiectivele proiectului:**

- Proiectarea, sinteza și caracterizarea: unor structuri organo-metalice (MOF), de noi compuși cristalini, matrici amorfe și mezoporoase (cu porozitate ordonată) și materiale nanocompozite cu proprietăți magnetice speciale;
- Sinteze de combinații complexe de tip structuri organo-metalice (MOF) ale ionilor metalici cu liganzi dicarboxilici și liganzi de tip N,N;
- Utilizarea unor surse de energie neconvenționale (câmp ultrasonor) și implementarea agenților de direcționare pentru optimizarea rutelor de sinteză: coprecipitare și sol-gel;
- Optimizarea proprietăților structurale, optice, magnetice și morfologice;
- Testări de încărcare cu hidrogen, metan, dioxid de carbon și testarea potențialului ca sorbenți pentru aplicații în protecția mediului;
- Obținerea, funcționalizarea și caracterizarea de celuloză din hârtie reciclabilă;
- Îmbunătățirea proprietăților reologice ale bitumului prin adăugare de diferiți adjuvanți (celuloză funcționalizată sau cauciuc) obținuți din materiale reciclate;
- Obținerea unor materiale de electrozi pe bază de carbon nanostructurați modificați cu cristale lichide
- Dezvoltarea unor senzori electrochimici cu performanțe îmbunătățite pentru detecția produselor farmaceutice și a compușilor biologic activi.

### **Rezultate estimate:**

- Obținerea de nanoparticulele de oxizi de fier acoperite cu silice mezoporoasă;
- Obținerea de combinații complexe de tip structuri organo-metalice (MOF) ale ionilor metalici cu liganzi dicarboxilici și liganzi de tip N,N;
- Obținerea de materiale oxidice ce au, fie proprietatea de adsorbție de hidrogen, metan, dioxid de carbon, fie au proprietăți de sorbenți pentru aplicații în protecția mediului;
- Obținerea de bitum cu proprietăți reologice îmbunătățite;
- Obținerea unor noi materiale de electrod cu caracteristici electrochimice îmbunătățite
- Dezvoltarea unor protocoale de detecție avansată a produselor farmaceutice.
- Dezvoltarea unor protocoale de detecție avansată a compușilor biologic activi.

### **Modul de valorificare al rezultatelor**

- 4 lucrări cotate ISI și 4 comunicări orale la conferințe naționale și internaționale.

**Tema 4.2.1. Materiale oxidice nanostructurate pe bază de silice și hibride și structuri organometalice. Sinteze prin metoda sol-gel, cu agenți de direcționare clasici și lichide ionice, caracterizare și testări preliminare în aplicații biomedicale și în protecția mediului.**

**Coordonator: Dr. Ana-Maria Putz, CS III**

### **Colectiv de cercetare:**

- Dr. Ianăși Cătălin, CS III
- Dr. Crețu Carmen, CS III
- Chim. Drd. Nicola Roxana, AsC
- Chim. Picioruș Elena-Mirela, AsC

*Stadiul actual al cunoștințelor pentru Tema 4.2.1.*

Utilizând metoda co-precipitării inverse a ionilor, vor fi sintetizate nanoparticule de oxid de fier  $Fe^{2+}$  și  $Fe^{3+}$  în mediu alcalin [1]. Vor fi utilizate atât metoda conventională prin agitare mecanică, cât și metoda sonochimică. Particulele de oxid de fier astfel sintetizate vor fi acoperite cu silice,

scopul acoperirii fiind evitarea aglomerării acestora, îmbunătățirea stabilității chimice și funcționalizarea cu diferite grupări organice [2]. Se va folosi ca precursor de silice tetraetilortosilicatul ( $\text{Si}(\text{OR})_4$ ,  $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$ ) și un precursor cu funcționalitate redusă de tipul  $\text{Si}(\text{OR}_n)_x\text{R}'_x$ ,  $x=\{1,2\}$ ,  $\text{R}=\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{R}'=\text{CH}_3$  sau  $(\text{CH}_2)_3\text{-SH}$ ,  $(\text{CH}_2)_3\text{-NH}_2$  [3]. Metoda de sinteză abordată pentru acoperire va fi metoda sol-gel în cataliză bazică. Nanocompozitele rezultate vor fi folosite ca materiale adsorbante în vederea îndepărtării unor coloranți organici specifici din soluții apoase [4], dar și a unor ioni ai metalelor grele din soluții apoase [5]. Capacitatea de adsorbție, selectivitatea și afinitatea materialului adsorbant pentru ionii metalici menționați, sau pentru coloranții anionici sau cationici, dar și elucidarea mecanismului de adsorbție și stabilirea condițiilor optime pentru procesul de adsorbție se vor stabili pe baza prelucrării și analizei datelor experimentale. O altă abordare în ceea ce privește aplicarea oxizilor de fier este folosirea acestora ca fotocatalizatori, pentru degradarea coloranților organici din soluții apoase [6]. Oxizii de fier vor fi sintetizați prin metoda co-precipitării inverse, fiind o metodă rapidă, eficientă, economică și care nu necesită temperaturi înalte. Tot în acest scop, vor fi sintetizate și ferite, prin substituție cationică cu ioni bivalenți  $\text{M}_x\text{Fe}_{3-x}\text{O}_4$ , unde  $\text{M} = \text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ , etc. [7-9]. Materialele magnetice sunt utilizate și în alte multiple domenii precum medicina, în: imagistică, hipertermie, eliberare de medicamente [10-12]. Pentru ca aceste materiale să fie utilizate în medicină trebuie să aibe anumite proprietăți [13], în egală măsură, metoda de obținere a materialelor este una importantă [14,15] iar pe lângă costurile necesare obținerii materialelor trebuie să ținem cont și de toxicitatea acestora. În vederea îmbunătățirii unor proprietăți, utilizarea de anumiți polimeri sau silicați pot preveni oxidarea materialelor. Utilizând luminofori precum lantanidele, materialele prezintă proprietăți mult mai bune mai ales în identificarea în timp real a imaginilor microscopice a vaselor de sânge, prin fluorescență [16]. De asemenea, materialele luminescente și magnetice prezintă utilizări importante în bio-separare, diagnosticare și detecție [17].

Un alt obiectiv este acela de sinteză, caracterizare și testare a unor materiale pentru capacitatea de încărcare cu diferite molecule ( $\text{H}_2$ ,  $\text{CH}_4$  și  $\text{CO}_2$ ). Folosind metoda sol-gel, se vor sintetiza matrici de silice funcționalizate, pornind de la un tetraalcoxid, ca și precursor de silice, alături de care se vor mai folosi diferiți precursori di sau trialcoxidici, printre care trietoxivinilsilan, diethoxi(metil)vinilsilan și metiltrietoxisilan, cu scopul de a croi și optimiza proprietățile necesare scopului propus. Funcționalizarea cu diferite grupări organice se va realiza prin condensare sau post grefare. Se vor evalua: capacitatea de adsorbție cu hidrogen, la 77K, fie în condiții de presiune joasă fie în condiții de presiune ridicată. Capacitatea materialelor de adsorbție a metanului și a dioxidului de carbon vor fi evaluate la temperatura camerei. Ne așteptăm să obținem diferite proprietăți de adsorbție, datorate diferitelor interacții adsorbat-adsorbant dar pot fi datorate și proprietăților: structurale, morfologice și chimice ale probelor. S-a demonstrat că materialele funcționalizate cu trietoxivinilsilan au prezentat o afinitate apreciabilă pentru metan iar în cazul adsorbției de  $\text{CO}_2$  și hidrogen, funcționalizarea cu metiltrietoxisilan, a dat cea mai bună capacitate de adsorbție [18, 19]. Vom continua aceste cercetări, ținând cont că principalele cerințe pentru sistemele de depozitare de hidrogen sunt: siguranța și reversibilitatea procesului de încărcare-descărcare [20]. Ne propunem să îmbunătățim proprietățile materialelor, în vederea menținerii unei mai mari capacități de încărcare, după un număr mai mare de cicluri, așadar o mai bună reversibilitate a ciclului de adsorbție-desorbție [21].

Structurile metal-organice (MOFs) sunt o nouă generație de structuri macromoleculare foarte poroase, compuse din ioni metalici legați de liganzi organici multidentati, care, datorită proprietăților lor atractive, au un potențial notabil în diferite aplicații [22]. Datorită gamei nelimitate de ioni metalici și liganzi disponibili pentru formarea de structuri diverse, prin introducerea de linkeri multipli analogi în structura, MOF-urile au fost mult îmbunătățite și folosite pentru adsorbția gazelor sau cataliza eterogenă [23]. Aplicații pe MOF-uri folosite exclusiv pentru eliberarea medicamentelor sunt încă limitate [24]. Protocolul de modulare în care liganzii monotopici (modulatorii) concurează cu linkerii MOF pentru situs-urile de coordinare în timpul sintezei - a fost studiat pe scară largă pentru a controla proprietățile fizice: cristalinitatea,

dispersia coloidală [25], stabilitatea și porozitatea (prin defectele chimice) [26]. Deasemenea, s-a arătat recent că acest protocol de modulare poate fi folosit și pentru a controla suprafața MOF-urilor și funcționalitatea acestora [27]. Ne propunem sintetizarea de materiale policristaline de tip Zr-MOF, prin metoda hidro/solvotermala, utilizând ca și precursor de Zr,  $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ , cu agent de modulare (acidul acetic) și linker (acidul tereftalic) [28].

### *Bibliografie*

1. Al-Alawy F., Al-Abodi E. E., Synthesis and characterization of magnetic iron oxide nanoparticles by co-precipitation method at different conditions, *J. Eng.* 24(10), 60-72, **2018**
2. Sharafi Z., Bakhshi B., Javidi J., Adrangi S., Synthesis of silica-coated iron oxide nanoparticles: preventing aggregations without using additives or seed pretreatment, *Iran J. Pharm. Sci.* 17(1), 386-395, **2018**
3. Chandraprabha M.N., Samrat K., Ahalya N., Sharada B., Venkat K., Pujashree A.K., Amine-functionalization silica coated MIONS for rapid removal of bacterial pathogens, *Mater. Today - Proc.* 5(10), 21413-21420, **2018**
4. D. Chen, Z. Zeng, Y. Zeng, F. Zhang, M. Wang, Removal of methylene blue and mechanism on magnetic  $\gamma-Fe_2O_3/SiO_2$  nanocomposite from aqueous solution, *Water Res. Ind.* 15, 1-13, **2016**
5. A. Saadat, L. Hajiaghababaei, A. Babiei, M.R. Ganjali, G. Mohammadi Ziarani, Amino functionalized silica coated  $Fe_3O_4$  magnetic nanoparticles as a novel adsorbent for removal of  $Pb^{2+}$  and  $Cd^{2+}$ , *Pollution* 5(4), 847-857, **2019**
6. Reyes Villegas V.A., De León Ramírez J.I., Guevara E.H., Sicairos S.P., Hurtado Ayala L.A., Sanchez B.L., Synthesis and characterization of magnetite nanoparticles for photocatalysis of nitrobenzene, *J. Saudi Chem. Soc.* 24(2), 223-235, **2020**
7. Wahab A., Imran M., Ikram M., Naz M., Aqeel M., Rafiq A., Majeed H., Ali S., Dye degradation property of cobalt and manganese doped iron oxide nanoparticles, *Appl. Nanosci.* 9, 1823-1832, **2019**
8. Mushtaq F., Zahid M., Mansha A., Bhatti I.A., Mustafa G., Nasir S., Yaseen M.,  $MnFe_2O_4$ /coal fly ash nanocomposites: a novel sunlight-active magnetic photocatalyst for dye degradation, *Int. J. Environ. Sci. Tehnol.* 17, 4233-4248, **2020**
9. Sarvestani N.S., Tabasizadeh M., Abbaspour-Fard M.H., Nayebzadeh H., Karimi-Maleh H., Van T.C., Jafari M., Ristovski Z., Brown R.J., Influence of Mg doping cation in  $Fe_3O_4$  lattice on its oxygen storage capacity to use as a catalyst for reducing emission of a compression ignition engine, *Fuel* 272, 117728-117739, **2020**
10. Guo H., Zhang Y., Liang W., Tai F., Dong Q., Zhang R., Yu B., Wong W.-Y., An inorganic magnetic fluorescent nanoprobe with favorable biocompatibility for dual-modality bioimaging and drug delivery, *J. Inorg. Biochem.* 192, 72-81, **2019**
11. Tiwari A., Verma N. C., Turkkan S., Debnath A., Singh A., Draeger G., Nandi C. K., and Randhawa J. K., Graphitic Carbon Coated Magnetite Nanoparticles for Dual Mode Imaging and Hyperthermia, *ACS Appl. Nano Mater.* 3, 896-904, **2020**
12. Wan H., Li C., Gao Z., Liu Z., Dong L., Yang Q., Xiong C., Facile and efficient synthesis of magnetic fluorescent nanocomposites based on carbon nanotubes, *Ceram Int.*, 46(7), 8928-8934, **2019**
13. Pavon-Hernandez A. I., Rodríguez-Velazquez E., Alatorre-Meda M., Galindo J. T. E., Paraguay-Delgado F., Tirado-Guizar A., Pina-Luis G., Magnetic nanocomposite with fluorescence enhancement effect based on amino acid coated- $Fe_3O_4$  functionalized with quantum dots, *Mater. Chem. Phys.* 251, 123082, **2020**
14. Wang Y, Zhu Y., Xue Y., Wang J., Li X., Wu X., Qin Y., Chen W., Sequential in-situ route to synthesize novel composite hydrogels with excellent mechanical, conductive, and magnetic responsive properties, *Mater. Des.*, 193, 108759, **2020**

15. Lei Y., Ding J., Yu P., He G., Chen Y., Chen H., Low-temperature preparation of magnetically separable Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@ZnO-RGO for high-performance removal of methylene blue in visible light, *J. Alloys Compd.*, 821, 153366, **2020**
16. Manikandan A., Yogasundari M., Thanrasu K., Dinesh A., Raja K.K., Slimani Y., Jaganathan S.K., Srinivasan R., Baykal A., Structural, morphological and optical properties of multifunctional magnetic-luminescent ZnO@Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanocomposite, *Physica E Low Dimens. Syst. Nanostruct.*, 124, 114291, **2020**
17. Das A., Panigrahi K., Saha S., Das B.K., Das N.S., Sarkar S., Chatterjee R., Chattopadhyay K.K., Yellow emitting Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/ZnS hybrid: a probe for in-vitro dermatoglyphics and anti-counterfeiting applications, *Mater. Res. Bull.* 131, 110966, **2020**
18. Putz A.M., Policicchio A., Stelitano S., Agostino R. G., Sfirloagă P., Ianăși C., Savii C., Tailoring mesoporous silica by functionalization for gases (H<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>, CO<sub>2</sub>) storage applications, *Fuller. Nanotub. Car. N.* 810-819, **2018**.
19. Policicchio A., Conte G., Stelitano S., Bonaventura C.P., Putz A.M., Ianăși C., Almásy L., Horváth Z.E., Agostino R. G., Hydrogen storage performances for mesoporous silica synthesized with mixed tetraethoxysilane and methyltriethoxysilane precursors in acidic condition, *Colloid. Surface A.* 601, 125040, **2020**.
20. E. Dündar-Tekkaya, Y. Yürüm, Mesoporous MCM-41 material for hydrogen storage: A short review, *Int. J. Hydr. Energ.* 4(23), 9789-9795, **2016**
21. J. Liu, H. Cheng, S. Han, H. Liu, J. Huot, Hydrogen storage properties and cycling degradation of single-phase La<sub>0.60</sub>R<sub>0.15</sub>Mg<sub>0.25</sub>Ni<sub>3.45</sub> alloys with A2B7-type superlattice structure, *Energy*, 192, 116617, **2020**.
22. Li H., Wang K., Sun Y., C. T Lollar., Li J., Zhou H.-C., Recent advances in gas storage and separation using metal–organic frameworks, *Materials Today* 21, 108- 121, **2018**.
23. Xia Q., Li Z., Tan C., Liu Y., Gong W., Cui Y., Multivariate Metal–Organic Frameworks as Multifunctional Heterogeneous Asymmetric Catalysts for Sequential Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, 139, 8259-8266, **2017**
24. Dong Z., Sun Y., Chu J., Zhang X., Deng H., Multivariate Metal-Organic Frameworks for Dialing-in the Binding and Programming the Release of Drug Molecules, *J. Am. Chem. Soc.*, 139, 14209- 14216, **2017**.
25. Morris W., Wang S., Cho D., Auyeung E., Li P., Farha O. K., Mirkin C. A., Role of Modulators in Controlling the Colloidal Stability and Polydispersity of the UiO-66 Metal–Organic Framework, *Appl. Mater. Interfaces* 9, 33413-33418, **2017**
26. Dissegna S., Epp K., Heinz W. R., Kieslich G., Fischer R. A., Defective Metal-Organic Frameworks, *Adv. Mater.*, 30, 1704501, **2018**
27. Abánades Lázaro I., Haddad S., Rodrigo-Muñoz J. M., Orellana-Tavra C., del Pozo V., Fairen-Jimenez D., Forgan R. S., Mechanistic Investigation into the Selective Anticancer Cytotoxicity and Immune System Response of Surface-Functionalized, Dichloroacetate-Loaded, UiO-66 Nanoparticles, *Appl. Mater. Interfaces*, 10, 5255-5268, **2018**
28. Chen, P., He, X., Pang, M., Dong, X., Zhao, S., Zhang, W., Iodine Capture Using Zr-based Metal-Organic Frameworks (Zr-MOFs): Adsorption Performance and Mechanism, *Appl. Mater. Interfaces*, 12, 20429–20439, **2020**.

Lucrări publicate in ultimii 5 ani in domeniul temei:

1. Putz A.M., Ianăși C., Dudás Z., Coricovac D., Watz C.F., Len A., Almásy L., Sacarescu L., Dehelean C., SiO(2)-PVA-Fe(acac)(3) Hybrid Based Superparamagnetic Nanocomposites for Nanomedicine: Morpho-textural Evaluation and In Vitro Cytotoxicity Assay, *Molecules* 25(3), 653, **2020**
2. Nicola R., Costișor O., Muntean S., Nistor M.A., Putz A.M., Ianăși C., Lazau R., Almásy L., Sacarescu L., Mesoporous magnetic nanocomposites: a promising adsorbent for the removal of dyes from aqueous solutions, *J. Porous Mater.* 27, 413–428, **2020**

3. Ianasi C., Piciorus M., Nicola R., Ciopec M., Negrea A., Niznansky D., Len A., Almasy L., Putz A.M., Removal of cadmium from aqueous solutions using inorganic porous nanocomposites, *Korean. J Chem. Eng.* 36(5), 688-700, **2019**
4. Putz, A.M., Almasy, L., Len, A., Ianasi, C., Functionalized silica materials synthesized via co-condensation and post-grafting methods, *Fuller. Nanotub. Car. N.* 27(4), 323-332, **2019**
5. Almásy L., Putz A.M., Tian Q., Kopitsa G.P., Khamova T.V., Barabás R., Rigó M., Bóta A., Wacha A., Mirica M., Țăranu B., Savii C., Hybrid Mesoporous Silica with Controlled Drug Release, *J. Serb. Chem. Soc.* 84(9), 1027-1039, **2019**
6. Ianăși C., Costișor O., Putz A.M., Plocek J., Săcărescu L., Nižňanský D., Savii C., Superparamagnetic  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-SiO<sub>2</sub> Nanocomposites from Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-SiO<sub>2</sub>-PVA Hybrid Xerogels. Characterization and MRI Preliminary Testing, *Curr. Org. Chem.* 21(27), 2783-2791, **2017**
7. Putz A.M., Wang K., Len A., Plocek J., Bezdicka P., Kopitsa G. P., Khamova T. V., Ianăși C., Săcărescu L., Mitróová Z., Savii C., Yan M., Almásy L., Mezoporous silica obtained with methyltriethoxysilane as co-precursor in alkaline medium, *Appl. Surf. Sci.* 424(3), 275-281, **2017**

**Tema 4.2.1. Materiale oxidice nanostructurate pe bază de silice și hibride și structuri organometalice. Sinteze prin metoda sol-gel, cu agenți de direcționare clasici și lichide ionice, caracterizare și testări preliminare în aplicații biomedicale și în protecția mediului. Coordonator: Dr. Putz Ana-Maria, CS III**

Faza	Obiectivul fazei	Activități în cadrul fazei	Executanți
Faza 1 Trim.I	1.1 Sinteza și caracterizarea de materiale magnetice nanostructurate prin coprecipitare și sol-gel.	1.1.1. Sinteza nanocompozitelor, oxizi de fier-silice și ferite, prin coprecipitare și sol gel. 1.1.2. Caracterizarea fizico-chimică a materialelor obținute prin: IR, UV-VIS, SEM, TEM, BET, difracție de raze X, Moessbauer, SANS, SAXS. 1.1.3. Selectarea probelor de materiale magnetice nanostructurate (oxizi de fier și nanocompozite) cu proprietăți optime în adsorbție. 1.1.4. Testarea pe probe sintetice de apă contaminată pentru adsorbția unor ioni ai metalelor grele din soluții apoase și a unor coloranți cât și testarea acestora ca și fotocatalizatori.	<u>Colectiv:</u> -Dr. Ianăși Cătălin, CS III -Dr. Crețu Carmen, CS III -Chim. Picioruș Elena-Mirela, AsC <u>Colaboratori externi:</u> -Prof. Dr. Negrea Adina, Conf Dr. Radu Lazau, Universitatea Politehnica Timișoara. - Dr. Sacarescu Liviu, Institutul de Chimie Macromoleculara Petru Poni, Iasi. - Conf. Dr. Ercuța

Faza 2 Trim.II	2.1. Obținerea de materiale magnetice pe bază de oxid de fier dopate cu diferite elemente rare.	2.1.1. Sinteza materialelor microporoase și mezoporoase magnetice prin co-precipitare. 2.1.2. Dezvoltarea materialelor prin doparea cu elemente rare (luminescente) în vederea utilizării în domeniul biomedicale. 2.1.3. Varierea metodelor de obținere a materialelor prin agitare mecanică și ultrasonicare. 2.1.4. Acoperirea particulelor magnetice obținute cu polimeri sau silicați și caracterizarea fizico-chimică a materialelor obținute prin: IR, UV-VIS, SEM, TEM, BET, difracție de raze X, Moessbauer, SANS, SAXS, VSM, Raman și AFM.	Aurel, Universitatea de Vest, Timișoara. - Conf Dr. Barabas Reka, Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca. - Dr. Sfirloaga Paula, Institutul National de Cercetare-Dezvoltare pentru Electrochimie și Materie Condensata, Timisoara. -Dr. Almásy László, Dr. Len Adél, Academia Ungară de Științe, Institutul de Cercetare pentru Fizica și Optica Stării Solide și Centrul de Neutroni Budapesta, Ungaria.
Faza 3 Trim.III	3.1. Sinteza, caracterizarea și testarea unor materiale pentru capacitatea de încărcare cu diferite molecule.	3.1.1. Sinteza sol-gel de materiale mezoporoase în prezența unor agenți de direcționare și funcționalizarea cu diferite grupări organice folosind metodele: co-condensării și cea de post grefare. 3.1.2. Caracterizarea fizico-chimică a materialelor obținute. 3.1.3. Selectarea probelor pentru încărcarea cu diferite molecule, pe baza caracteristicilor obținute. 3.1.4. Evaluarea capacității de încărcare cu diferite molecule.	- Dr. Policicchio Alfonso, Departamentul de Fizică, Universitatea din Calabria, Italia. - Dr. Kuklin Alexander, JINR-Joint Institute for Nuclear Research (IUCN-Institutul Unificat de Cercetări Nucleare) Dubna, regiunea Moscovei, Federația Rusă.
Faza 4 Trim.IV	4.1. Sinteza de structuri organo-metalice, de tip MOF, utilizând precursori de Zr(IV) și Zn(II) cu liganzi dicarboxilici și liganzi de tip N,N.	4.1.1. Sinteza de materiale policristaline de tip Zr-MOF, prin metoda hidro/solvotermală. 4.1.2. Sinteza de materiale de tip Zn-MOF prin metoda activării în câmp ultrasonor. 4.1.3. Sinteza de materiale hibride de tip Zn-MOF/Zr-MOF.	-Dr. Jirka Plocek, Academia de Științe a Republicii Cehe, Institutul de Chimie Anorganică, Rez, Republica Cehă.

#### **Tema 4.2.2. Regenerarea asfaltului prin îmbunătățirea proprietăților reologice ale bitumului utilizând materiale reciclate**

**Coordonator: Dr. Ana-Maria Putz, CS III**

##### **Colectiv de cercetare:**

- Dr. Szerb Elisabeta I., CS II

##### *Stadiul actual al cunoștințelor pentru Tema 4.2.2.*

Asfalturile sunt sisteme heterogene în care o fază este constituită din particule macrometrice anorganice, numite agregate (c.a. 93–96% w/w), iar cealaltă fază este agentul de legare, bitumul [1]. Bitumul este un complex microheterogen, fluid vâscos, constituit din agregate nanometrice de molecule polare (asfaltene) organizate ierarhic pe diferite nivele de agregare [2] și dispersat



într-o fază continuă mai apolară de parafine saturate, uleiuri aromatice și resine, denumite maltene [3]. Deși bitumul constituie partea minoritară în asfalt, acesta joacă cel mai important rol. Îmbunătățirea proprietăților bitumulului duce la îmbunătățirea calității asfaltului. Unele dintre procesele ce cauzează îmbătrânirea asfaltului sunt fie pierderea compușilor volatili, fie dezordinea în organizarea moleculară, acționate de tendința spontană de a ajunge la o stare stabilă, de echilibru termodinamic, care în mod evident depinde de anumite condiții. Ca și o consecință a proceselor menționate ce au loc în bitum, asfaltul este susceptibil la fracturi sau crăpături, la stres mecanic sau termic. Asfaltul îmbătrânit poate fi reutilizat în amestecuri cu noi agenți de legare, răspunzând astfel nevoii economice de producții cu cost redus și făcând față pe deplin problemelor evident îngrijorătoare de mediu. Acest asfalt îmbătrânit este reutilizat prin adaugare în mici cantități la un asfalt nou, cel îmbătrânit având performanțe reologice scăzute (având o rigiditate ridicată și o capacitate scăzută de relaxare). Astfel, se cere nevoia și de a găsi noi agenți de întinerire a bitumulului, care să scadă vâscozitatea și în plus să producă revenirea la organizarea microstructurală originală.

Obiectivul nostru este ca pentru acest scop să folosim fie celuloză (esterificată) obținută din hârtie reciclată fie cauciuc reciclat. În literatură se găsesc diferite metode de extragere a celulozei din hârtie reciclată [4,5]. Am aplicat deja preliminar câteva metode pentru a extrage celuloza din hârtie reciclată, una dintre aceste metode constă în tratarea hârtiei reciclate cu un amestec de acid acetic și acid sulfuric, sub agitare continuă la 115°C [6]. Unul dintre obiective este găsirea unei metode optime de extragere a celulozei din hârtie reciclată, cu aplicație la nivel industrial. Următorul obiectiv va fi acela de a esterifica această celuloză cu acizi grași cu lanțuri lungi. Am pornit studiul de la rețeta de esterificare cu acidul oleic, în prezența anhidridei acetice, a clorurii de litiu anhidre și a N,N-dimetil acetamidei. Însă vom continua să parcurgem studiile de literatură și să optimizăm și această procedură, în scopul de a fi aplicată la scară industrială. Astfel, vom parcurge diferite studii din literatură de esterificare a celulozei cu acizi grași [7]. Se va lucra și la optimizarea sintezei de obținere a unui material compozit, prin reacția celulozei obținute din hârtia reciclată cu anhidrida maleică. Dialdehid celulozoza și iminele vor fi adăugate în diferite concentrații, în bitum în scopul îmbunătățirii caracteristicilor reologice. Proprietățile noului bitum astfel obținut vor fi studiate. Un alt obiectiv este acela de a folosi cauciuc reciclat (obținut de Firma Continental, Timișoara) ce va fi ulterior tratat și folosit ca adjuvant pentru bitum. După ce toate metodele de sinteză vor fi optimizate, se va trece la obținerea lor în cantități mari. Astfel, se are în vedere obținerea a câte 500 g din fiecare amestec cu bitumen, necesar pentru prepararea agregatelor de asfalt și testarea proprietăților lor mecanice și reologice.

#### *Bibliografie*

1. Caputo P., Porto M., Angelico R., Loise V., Calandra P., Rossi O. C., Bitumen and asphalt concrete modified by nanometer-sized particles: Basic concepts, the state of the art and future perspectives of the nanoscale approach, *Adv. Colloid Interface Sci.* 285, 102283, **2020**.
2. Calandra P., Caputo P., De Santo M. P., Todaro L., Liveri T. V., Rossi O. C., Effect of additives on the structural organization of asphaltene aggregates in bitumen, *Constr. Build. Mater.* 199, 288-297, **2019**.
3. Loise V., Caputo P., Porto M., Calandra P., Angelico R., Rossi O. C., A Review on Bitumen Rejuvenation: Mechanisms, Materials, Methods and Perspectives, *Appl. Sci.* 9, 4316, **2019**.
4. Ferreira F. V., Mariano M., Rabelo S. C., Gouveia R.F., Lona L. M. F., Isolation and surface modification of cellulose nanocrystals from sugarcane bagasse waste: From a micro- to a nanoscale view, *Appl. Surf. Sci.* 436, 1113-1122, **2018**.
5. de Souza A. G., Rocha D. B., Kano F. S., Bonvent J. J., Rosa, D. D. S., Valorization of industrial paper waste by isolating cellulose nanostructures with different pre-treatment methods, *Resours. Conserv. Recy.* 143, 133-142, **2019**.
6. de Souza, A. G., Kano F. S., Bonvent, J. J., Rosa, D. D. S., Cellulose Nanostructures Obtained from Waste Paper Industry: A Comparison of Acid and Mechanical Isolation Methods, *Mat. Res.* 20(2), 209-214, **2017**.

7. Weia L., Agarwala U. P., Hirtha K. C., Matuanab L. M., Sabo R. C., Stark N. M., Chemical modification of nanocellulose with canola oil fatty acidmethyl ester, *Carbohydr. Polym.* 169, 108-116, **2017**.

*Lucrări publicate în ultimii 5 ani în domeniul temei:*

1. C. Oliviero Rossi, P. Caputo, N. Baldino, E. I. Szerb, B. Teltayev, Quantitative evaluation of organosilane-based adhesion promoter effect on bitumen-aggregate bond by contact angle test, *Int. J. Adhes. Adhes.* 72, 117–122, **2017**.

2. E. I. Szerb, I. Nicotera, B. Teltayev, R. Vaiana, C. Oliviero Rossi, Highly stable surfactant-crumb rubber-modified bitumen: NMR and rheological investigation, *Road. Mater. Pavement.* 19(5), 1192–1202, **2018**.

<b>Tema 4.2.2. Regenerarea asfaltului prin îmbunătățirea proprietăților reologice ale bitumului utilizând materiale reciclate.</b>			
<b>Coordonator: Dr. Ana-Maria Putz, CS III</b>			
Faza	Obiectivul fazei	Activități în cadrul fazei	Executanți
Faza 1 Trim.I	1.1. Selectarea de noi agenți de întinerire a bitumului, cu evidențierea proprietăților reologice necesare.	1.1. Studii de literatură privind utilizarea celulozei și a cauciucului uzat ca agenți de întinerire a bitumului. 1.2. Studii comparative de literatură în vederea argumentării avantajelor folosirii noilor agenți selectați de întinerire a bitumului.	<u>Colectiv:</u> - Dr. Szerb Elisabeta I., CS II <u>Colaboratori externi:</u> Dr. Oliviero Rossi Cesare, PhD Student Porto Michele, University of Calabria, Department of Chemistry and Chemical Technologies, Italia
Faza 2 Trim.II	2.1. Utilizarea celulozei esterificate ca agent de întinerire a bitumului.	2.1.1. Obținerea celulozei din hârtie reciclată. 2.1.2. Esterificarea celulozei cu acizi grași.	
Faza 3 Trim.III	3.1 Pregătirea cauciucului reciclat ca agent de întinerire în bitum.	3.1.1. Extragerea și separarea cauciucului din resturile obținute/rămase din procesul tehnologic. 3.1.2. Caracterizarea fizico-chimică a cauciucului obținut prin metode spectroscopice (IR, RMN) și reologice.	
Faza 4 Trim.IV	4.1. Prepararea agregatelor de asfalt și testarea proprietăților lor mecanice.	4.1.1 Obținerea bitumului modificat cu celuloza esterificata în diferite concentrații de masă. 4.1.2. Obținerea bitumului modificat cu cauciuc reciclat, in diferite concentrații de masă. 4.1.3. Determinarea proprietăților reologice și mecanice pentru agregatele de asfalt astfel obținute.	

### **Tema 4.2.3. Dezvoltarea unor metode de determinare electrochimice a unor produse farmaceutice și compuși biologic activi utilizând materiale de electrod pe bază de carbon nanostructurat modificat.**

**Coordonator: Dr. Ilieș Sorina, CS**

#### **Colectiv de cercetare:**

- Dr. Dr. Szerb Elisabeta Ildyko, CS II
- Dr. Cretu Carmen, CS III
- Drd. Andelescu, Adelina CS

#### *Stadiul actual al cunoștințelor pentru Tema 4.2.3.*

Monitorizarea eficientă în timp real este cheia pentru înțelegerea și abordarea problemei asigurării calității vieții și a apei, cu referire la contaminarea apei cu produse farmaceutice și compuși biologic activi.

Îmbunătățirea calității vieții reprezintă obiectivul central și este în strânsă legătură cu alte aspecte care fac obiectul eforturilor de cercetare la nivel global. Control mai bun al bolilor, al calității și siguranței medicamentelor și al produselor alimentare și îmbunătățirea calității mediului sunt aspecte care concurează la îndeplinirea obiectivului central de îmbunătățire a calității vieții. Astfel, pentru îmbunătățirea controlului calității vieții și a metodelor de detecție a unui compus care intervin/ influențează sănătatea umană și calitatea factorilor de mediu. În această categorie largă a senzorilor, senzorii și metodele de determinare electrochimică reprezintă o clasă importantă care prezintă avantajul răspunsului rapid, performanțelor ridicate legate de sensibilitate și limită de detecție, simplitatea metodei, etc. Deoarece materialul electrodului de lucru care înregistrează semnalele electrodului este decisiv în obținerea răspunsurilor electrodului pentru detecția anumitor compuși, cercetările pentru dezvoltarea de noi materiale continuă. Astfel, cercetările din ultimii ani în ceea ce privește materialele de carbon nanostructurate cu dimensiuni cuprinse între câteva zeci și câteva sute de nm, au cunoscut o creștere științifică semnificativă în domeniile: stocare de energie [1], senzorilor biologici, chimici și mecanici [2–6] și posibile aplicații conexe [7–13]. Aceste materiale de carbon nanostructurate au caracteristici unice, cum ar fi: conductivitatea electrică superioară, porozitatea reglabilă, rezistența mecanică remarcabilă și proprietățile termice, optice și chimice excelente datorită dimensiunilor nano și a raportului suprafață volum foarte mare [14]. Aceste caracteristici structurale deosebite ale nanomaterialelor de carbon care permit interacțiunea cu alte materiale pentru numeroase aplicații inovatoare incluzând detecția electrochimică.

Nanostructurile de carbon au fost utilizate pe scară largă ca electrod și/sau electrod modificat în senzori electrochimici și biosenzori fie ca și (co) catalizator sau ca și suport pentru catalizator [9]. Astfel, ele pot fi utilizate atât ca matrice de imobilizare a metalelor/oxizi metalici cât și ca traductori, datorită semnalului lor electrochimic [15]. Caracteristicile fiecărei nanostructuri pe bază de carbon îi permit să fie utilizate într-un mecanism specific de tip senzor. De exemplu, fullerena (FLN) a fost intens studiată pentru producerea de biosenzori datorită cineticii îmbunătățite de transfer de electroni, raportului mare suprafață-volum și biocompatibilității [16]. Nanocompozitele pe bază de FLN, în special C60, pot fi utilizate pentru a detecta diferite molecule biologice, inclusiv medicamente legale și ilegale, ca de exemplu: methyldopa, dextroamfetamina, tiramina, tolazolina, enalapril și metoprolol, glucoza, ADN, adenzin trifosfatul (ATP) și altele [17, 18]. Proprietățile optice și fotoelectrice ale FLN-urilor au fost de asemenea explorate pentru dezvoltarea materialelor de detecție a culorilor [17].

Nanotuburile de carbon (CNT) au proprietăți unice datorită raportului mare suprafață-volum cât și a structurii tubulare. Acestea pot adsorbi un număr mare de molecule pe suprafețele lor prin intermediul interacțiunii electronice, fiind considerați candidați buni ca și senzori chimici și biologici. S-au dezvoltat metode electrochimice pe bază de CNT pentru detecția electrochimică a medicamentelor care prezentau risc atât pentru mediu cât și pentru sănătate. Nanocompozitele pe

bazate pe CNT pot fi folosite pentru detecția medicamentelor legale și ilegale, inclusiv: medicamente anticancerigene (clorambucil și flutamidă), medicamente pentru tuberculoză (pirazinamidă), tranchilizante (diazepam) și medicamente ilegale (amfetamina și fenilpropanolamina) [19, 20].

Grafena și derivații săi au fost folosiți ca materie primă pentru senzori în diferite aplicații, datorită conductivității termice și electrice, a suprafeței mari, a vitezei mari de transfer de electroni și a rezistenței mecanice ridicate [21-24]. Studiile recente au arătat rezultate excepționale ale utilizării grafenei ca și senzor electrochimic, ca de exemplu, o mai bună sensibilitate, costuri reduse, operare ușoară, timp de răspuns rapid și o selectivitate bună. Una dintre cele mai frecvente aplicații ale senzorilor pe bază de grafena o reprezintă detecția gazelor [25-27].

Mai multe exemple de senzori pe bază de nanostructuri de carbon de înaltă calitate pentru aplicații biomedicale pot fi găsite în literatura de specialitate, de exemplu, monitorizarea non-enzimatică a glucozei pentru diagnosticarea diabetului, ADN-ului [28, 29].

Îmbunătățirea activității electroanalitice a senzorilor reprezintă o problemă continuă, iar dezvoltarea ansamblor sau rețelelor de micro (nano) electrozi ar trebui să ofere un potențial mare în acest sens. Construirea ansamblului/rețelei de micro/nano-electrozi cu un substrat specific care are la bază cristale lichide / metalomeogene pe bază pe metale de tranziție, reprezintă o abordare inovatoare pentru a îmbunătăți sensibilitatea analiților țintă și pentru a contribui la o selectivitate mai bună în relație cu structura chimică, etc.

Această temă aduce soluții inovative prin utilizarea pentru prima dată a complexilor coordinativi cu cristale lichide în detecția cantitativă a unor compuși biologici activi și a compușilor farmaceutici care sunt prezenți în apă ca și poluanți emergenți a calității apei oferind elemente tehnico-științifice pentru detecția simultană/ individuală/ selectivă a compușilor în soluții apoase. Aceste noi materiale ar trebui să revoluționeze dezvoltarea senzorilor electrochimici aplicabili în domeniul medical și al protecției mediului [30].

### *Bibliografie*

1. Mondal K., Balasubramaniam, B, Gupta A., Lahcen A.A., Kwiatkowski M., Carbon Nanostructures for Energy and Sensing Applications, *J. of Nanotechnol.* 2019, 1-3, **2019**.
2. Ali M. A., Mondal K., Jiao Y., Oren S., Xu Z., Sharma A., Dong L., Microfluidic immunochip for detection of breast cancer biomarkers using hierarchical composite of porous graphene and titanium dioxide nanofibers, *ACS Appl. Mater. Inter. J.* 8, (32), 20570–20582, **2016**.
3. Ali M. A., Singh C., Mondal K., Srivastava S., Sharma A., Malhotra B. D., Mesoporous few-layer graphene platform for affinity biosensing application, *ACS Appl. Mater. Inter. J.* 8, (12), 7646–7656, **2016**.
4. Mondal K., Ali M. A., Srivastava S., Malhotra B. D., Sharma A., Electrospun functional micro/nanochannels embedded in porous carbon electrodes for microfluidic biosensing, *Sens. Actuators B Chem.* 229, 82–91, **2016**.
5. Ali M. A., Mondal K., Wang Y., Jiang H., Mahal N. K., Castellano M. J., Sharmad A., Dong L., In situ integration of graphene foam-titanium nitride based bio-scaffolds and microfluidic structures for soil nutrient sensors, *Lab Chip J.* 17, (2), 274–285, **2017**.
6. Mondal K., Ali M. A., Singh C., Sumana G., Malhotra B. D., Sharma A., Highly sensitive porous carbon and metal/ carbon conducting nanofiber based enzymatic biosensors for triglyceride detection, *Sens. Actuators B Chem.* 246, 202–214, **2017**.
7. Katiyar S., Mondal K., Sharma A., One-step sol-gel synthesis of hierarchically porous, flow-through carbon/ silica monoliths, *RSC Adv. J.* 6, (15), 12298–12310, **2016**.
8. Al Jitan S., Palmisano G., Garlisi, C., Synthesis and Surface Modification of TiO<sub>2</sub>-Based Photocatalysts for the Conversion of CO<sub>2</sub>, *Catalysts* 10, (2), 227-257, **2020**.

9. Srivastava A. K., Mondal K., Mukhopadhyay K., Prasad N. E., Sharma A., Facile reduction of para-nitrophenols: catalytic efficiency of silver nanoferns in batch and continuous flow reactors, *RSC Adv. J.* 6, (115), 113981–113990, **2016**.
10. Million T., Hyeong-Ki K., The role of carbon nanotube on hydration kinetics and shrinkage of cement composite, *Composites Part B* 169, 55–64, **2019**.
11. Andrews J. B., Mondal K., Neumann T. V. Cardenas J.A., Wang J., Parekh D.P., Lin Y., Ballentine P., Dickey M.D., Franklin A.D., Patterned liquid metal contacts for printed carbon nanotube transistors, *ACS Nano*. 12, (6) , 5482–5488, **2018**.
12. Singh S., Mondal K., Sharma A., ZnO nanoparticle fortified highly permeable carbon/silica monoliths as a flowthrough media, *Langmuir* 33, (31), 7692–7700, **2017**.
13. Ben Messaoud N., Ait Lahcen A., Dridi C., Amine A., Ultrasound assisted magnetic imprinted polymer combined sensor based on carbon black and gold nanoparticles for selective and sensitive electrochemical detection of bisphenol A, *Sens. Actuators B Chem.* 276, 304–312, **2018**.
14. Kwiatkowski M., Policicchio A., Sereych M., Bandosz T. J., Evaluation of CO<sub>2</sub> interactions with S-doped nanoporous carbon and its composites with a reduced GO: effect of surface features on an apparent physical adsorption mechanism,, *Carbon* 98, 250–258, **2016**.
15. Nazemi, H., Joseph, A., Park, J., Emadi, A., Advanced Micro- and Nano-Gas Sensor Technology: A Review, *Sensors* 19, (6), 1285-1308, **2018**.
16. Sutradhar S., Patnaik A., A new fullerene-C60- nanogold composite for non-enzymatic glucose sensing, *Sens. Actuators B Chem.* 241, 681–689, **2017**.
17. Aruna P., Joseph C. M., Spectral sensitivity of fullerene doped P3HT thin films for color sensing applications, *Mater. Today Proceedings* 5, (1), 2412–2418, **2018**.
18. Ahmadi R., Jalali Sarvestani M. R., Sadeghi B., Computational study of the fullerene effects on the properties of 16 different drugs: a review, *Int. J. Nano Dimens.* 9, (4), 325–335, **2018**.
19. Mohammad Ali Zanjani S., Dousti M., Dolatshahi M., High-precision, resistor less gas pressure sensor and instrumentation amplifier in CNT technology, *AEU-Int. J. Electron. C.* 93, 325–336, **2018**.
20. Prasad B. B., Singh R., Kumar A., Synthesis of fullerene (C60-monoadduct)-based water-compatible imprinted micelles for electrochemical determination of chlorambucil, *Biosens. Bioelectron.* 94, 115–123, **2017**.
21. Chen X., Pu H., Fu Z, Sui X., Chang J., Chen J., Mao S., Real-time and selective detection of nitrates in water using graphene-based field-effect transistor sensors, *Environ. Sci. Nano* 5, (8), 1990–1999, **2018**.
22. Liu S., Wu T., Li F., Zhang Q., Dong X., Niu L., Disposable graphene sensor with an internal reference electrode for stripping analysis of heavy metals, *Anal. Methods* 10, (17), 1986–1992, **2018**.
23. Lezi N., Fabrication of a “Green” and low-cost screenprinted graphene sensor and its application to the determination of caffeine by adsorptive stripping voltammetry, *Int. J. Electrochem. Sci.* 12, pp. 6054–6067, **2017**.
24. Leng X., Luo D., Xu Z., Wang F., Modified graphene oxide/nafion composite humidity sensor and its linear response to the relative humidity, *Sens. Actuators B Chem.* 257, 372–381, **2018**.
25. Guo L., Li T., Sub-ppb and ultra selective nitrogen dioxide sensor based on sulfur doped graphene, *Sens. Actuators B Chem.* 255, 2258–2263, **2018**.
26. Kodu M., Berholts A., Kahro T., Kook M., Ritslaid P., Seemen H., Avarmaa T., Alles H., Jaanisoo R., Graphene functionalised by laser-ablated V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> for a highly sensitive NH<sub>3</sub> sensor, *Beilstein J. Nanotech.* 8, 571–578, **2017**.
27. Ovsianyskyi O., Nam Y.-S., Tsymbalenko O., Lan P.-T., Moon M.-W., Lee K.-B., Highly sensitive chemiresistive H<sub>2</sub>S gas sensor based on graphene decorated with Ag nanoparticles and charged impurities, *Sens. Actuators B Chem.* 257, 278–285, **2018**.

28. Wei W., Nong J., Zhu Y., Zhang G., Wang N., Luo S., Chen N., Lan G., Chuang C.-J., Huang Y., Graphene/Au-enhanced plastic clad silica fiber optic surface plasmon resonance sensor, *Plasmonics* 13, (2), 483–491, **2018**.
29. Liu Y., Kannegulla A., Wu B., Cheng L.-J., Quantum dot fullerene-based molecular beacon nanosensors for rapid, highly sensitive nucleic acid detection, *ACS Appl. Mater. Inter.* 10, (22), 18524–18531, **2018**.
30. Ilies (born Motoc), Cretu C., Costisor O., Baciuc A., Manea F., Szerb E., Cu(I) Coordination Complex Precursor for Randomized CuOx Microarray Loaded on Carbon Nanofiber with Excellent Electrocatalytic Performance for Electrochemical Glucose Detection, *Sensors*, 19, (24), 5353-5371, **2019**.

*Lucrări publicate în ultimii 5 ani în domeniul temei:*

1. Ilies (born Motoc) S., Manea F., Iacob A., Martinez-Joaristi A., Gascon J., Pop A., Schoonman J., Electrochemical Selective and Simultaneous Detection of Diclofenac and Ibuprofen in Aqueous Solution Using HKUST-1 Metal-Organic Framework-Carbon Nanofiber Composite Electrode, *Sensors* 16, (10), 1719-1731, **2016**.
2. Andelescu A. A., Cretu C., Sasca V., Marinescu S., Cseh L., Costisor O., Szerb E. I., New heteroleptic Zn(II) and Cu(II) complexes with quercetine and N<sup>N</sup> ligands, *Polyhedron* 147, 120–125, **2018**.
3. Cretu C., Andelescu A. A., Candrea A., Crispini A., Szerb E. I., La Deda M., Bisubstituted-Biquinoline Cu(I) complexes: synthesis, mesomorphism and photophysical studies in solution and condensed states, *J. Mater. Chem. C*, 6, 10073-10082, **2018**.
4. Ilies (born Motoc) S., Manea F., Orha C., Pop A., Enhanced Electrochemical Response of Diclofenac at a Fullerene-Carbon Nanofiber Paste Electrode, *Sensors*, 19, (6), 1332-1346, **2019**.
5. Ilieș (born Motoc), Cretu C., Costisor O., Baciuc A., Manea F., Szerb E., Cu(I) Coordination Complex Precursor for Randomized CuOx Microarray Loaded on Carbon Nanofiber with Excellent Electrocatalytic Performance for Electrochemical Glucose Detection, *Sensors*, 19, (24), 5353-5371, **2019**.

**Tema 4.2.3. Dezvoltarea unor metode de determinare electrochimice a unor produse farmaceutice și compuși biologic activi utilizând materiale de electrod pe bază de carbon nanostructurat modificat.**

**Coordonator: Dr. Ilieș Sorina, CS**

Faza	Obiectivul fazei	Activitati în cadrul fazei	Executanți
Faza 1 Trim.I	1.1. Obținerea unor materiale de electrod pe bază de carbon nanostructurat modificat.	1.1.1. Obținerea materialelor de electrod de tip pastă pe bază de carbon nanostructurat (CNT, CNF, fullerenă, graphenă) 1.1.2. Studiul influenței compoziției raportului masic al compușilor pe bază de carbon asupra stabilității materialului de electrod. 1.1.3. Modificarea materialelor de electrod pe bază de carbon nanostructurat cu cristale lichide/metalomesogeni pe bază de metale tranziționale.	<u>Colectiv:</u> - Dr. Dr. Szerb Elisabeta Ildyko, CS II - Dr. Cretu Carmen, CS III - Drd. Andelescu, Adelina CS <u>Colaboratori externi:</u> - Prof. Manea Florica, Prof. Pode Rodica, Ș.L. Pop Aniela, C.S. Baciuc Anamaria, Universitatea

Faza 2 Trim.II	2.1 Caracterizarea morfostructurală și electrochimică a materialelor de electrod pe bază de carbon nanostructurat modificat.	2.1.1 Caracterizarea morfostructurală a materialelor de electrod prin SEM/EDAX, FTIR, RX. 2.1.2. Caracterizarea electrochimică a materialelor de electrod: - determinarea ariei suprafeței electroactive prin metoda clasică ferri/ferrocianură; -determinarea caracteristicilor electrochimice specifice aplicațiilor electroanalitice (fereastra de potențial, curent de fond, caracteristici de rețele de micro/nanoelectrozi). 2.1.3. Teste preliminare de detecție voltametrică a unor analiți țintă din clasa produșilor farmaceutici și a compușilor biologic activi.	“Politehnica”- Timișoara, Facultatea de Chimie si Ingineria Mediului. - Dr. Bertrand Donnio, Institut de Physique et Chimie des Matériaux de Strasbourg (IPCMS), CNRS- Université de Strasbourg, Strasbourg, Franța.
Faza 3 Trim.III	3.1 Dezvoltarea metodelor de detecție electrochimică individuală a analiților țintă (ex. ibuprofen, citostatice, glucoză, acid uric, acid ascorbic)	3.1.1 Detecția voltametrică a analiților țintă prin CV, DPV, SWV. Determinarea parametrilor electroanalitici (sensibilitate, limită de detecție). 3.1.2. Detecția amperometrică a analiților țintă prin CA și MPA. Determinarea parametrilor electroanalitici (sensibilitate, limită de detecție). 3.1.3. Stabilirea interferențelor; Determinarea reproductibilității și a acuratetei metodei; Aplicarea metodelor propuse pentru probe reale (produse farmaceutice, ser fiziologic, urină).	
Faza 4 Trim.IV	4.1 Dezvoltarea metodelor de detecție electrochimică simultană/ selectivă a analiților țintă (ex. ibuprofen, citostatice, glucoză, acid uric, acid ascorbic)	4.1.1 Detecția electrochimică simultană/ selective a produselor farmaceutice. Stabilirea condițiilor (tehnică, condiții de operare) pentru detecția simultană sau selectivă. 4.1.2. Detecția electrochimică simultană/ selectivă a compușilor biologic activi. Stabilirea condițiilor (tehnică, condiții de operare) pentru detecția simultană sau selectivă.	

### PROIECT 4.3.

## PROIECTAREA LA NIVEL MOLECULAR ȘI SINTEZA DE COMPUȘI CU ACTIVITATE CATALITICĂ DIRIJATĂ PENTRU REACȚII DE TRANSFORMARE A SUBSTANȚELOR OBTINUTE DIN SURSE REGENERABILE ÎN INTERMEDIARI ORGANICI SAU ÎN SURSE DE ENERGIE ȘI PENTRU REACȚII DE DISTRUGERE A UNOR POLUANȚI

**Responsabil: Dr. Ing. Popa Alexandru, CS II**

#### **Colectiv de cercetare:**

- Dr. chim. Verdeș Orsina, CS III
- Dr. ing Borcănescu Silvana, CS
- Dr. ing. Suba Mariana, CS

#### **Colaboratori externi:**

- Conf. Paul Barvinschi, Universitatea de Vest – colaborarea are ca obiectiv studii de analiză difractometrică.
- Dr.ing. Radu Banica, Dr. Daniel Ursu, Institutul National de Cercetare Dezvoltare pentru Electrochimie și Materie Condensată –INCEMC- Timișoara- colaborare pentru caracterizare catalizatori prin analiza UV-Vis-DRS, SEM si RX.
- Prof. Dr. Zoltan Konya, Universitatea din Szeged, Ungaria: Reaction Kinetics and Surface Chemistry.
- Prof. Ivanka Antunovic - Universitatea din Belgrad, Facultatea de de Chimie Fizică și Departamentul de Cataliză și Inginerie chimică din cadrul Institutului de Chimie Tehnologie și Metalurgie.
- Conf. Dr. Snezana Uskoković–Marković - Facultatea de Farmacie, Universitatea din Belgrad, Serbia

#### **Obiectivele proiectului:**

- Sinteza de compuși solizi cu activitate catalitică potențială ridicată în reacțiile de transformare a unor substanțe sau materii prime regenerabile în intermediari pentru industria organică de sinteză sau substanțe organice valoroase.
- Sinteza unor materiale mezoporoase cu potențial ridicat de adsorbție a unor substanțe poluante (ex: CO<sub>2</sub>)
- Furnizarea de parametri descriptori în vederea modelării activității și selectivității catalitice în reacțiile de transformare a unor substanțe poluante sau materii prime regenerabile.
- Elaborarea de modele ale mecanismului reacțiilor catalitice și stabilirea unor relații de corelare între activitatea catalitică și proprietățile fizico-chimice ale catalizatorilor solizi.
- Diseminarea rezultatelor cercetării.

#### **Rezultate estimate**

- Date noi privind: proiectarea și sinteza unor catalizatori performanți, determinarea mecanismului reacțiilor catalitice, stabilirea unor relații între caracteristicile fizico-chimice ale catalizatorilor și activitatea catalitică; proiectarea și sinteza unor compuși cu proprietăți adsorbante pentru substanțe poluante
- Transferul rezultatelor cercetării catre comunitatea științifică prin publicare în reviste și comunicări la manifestări științifice, schimburi de cercetare interacademice;
- Dezvoltarea de direcții noi de cercetare pentru proiecte de cercetare pe baza de grant în vederea dotării cu aparatură de cercetare performantă.
- Stabilirea unor noi colaborări cu grupuri de cercetare pe domenii de interes comun.



## Modul de valorificare al rezultatelor

Valorificarea rezultatelor se va face prin publicații în reviste de specialitate, din țară și străinătate; comunicări la manifestări științifice,

- 3 lucrări publicate în reviste cotate ISI

- 4 lucrări comunicate și publicate în volum la manifestări științifice de nivel național și internațional.

### **Tema 4.3.1. Proiectare la nivel molecular și sinteze de compuși solizi depuși pe suport cu activitate catalitică dirijată pentru reacțiile de conversie a alcoolilor alifatici inferiori și pentru distrugerea sau conversia de poluanți în substanțe utile.**

**Coordonator: Dr. Ing. Popa Alexandru, CS II**

#### *Stadiul actual al cunoștințelor în domeniul temei 4.3.1:*

Principala direcție de cercetare a proiectului este pe de o parte dezvoltarea de noi catalizatori din clasa heteropolioxometalatilor iar pe de alta parte sinteza unor site moleculare mesoporoase cu structură și textură controlate utilizați pentru adsorbția unor substanțe poluante în speta CO<sub>2</sub>.

Activitatea catalitică a heteropolioxometalatilor respectiv catalizatorilor oxidici micști în stare pură sau suportați va fi dirijată spre performanțe maxime în reacțiile de transformare a unor compuși organici obținuți din surse de materii prime regenerabile (bio-etano, metan) sau care rezultă ca produși secundari în industria organică de sinteză, respectiv petrochimie. O astfel de reacție este transformarea bioetanolului, obținut din resurse regenerabile, în etenă sau produși de oxidare parțială ca acetaldehida. Reacția catalitică de conversie a etanolului la etenă și produși de oxidare parțială este intens studiată pe catalizatori de tip H<sub>3+x</sub>[PV<sub>x</sub>Mo<sub>12-x</sub>O<sub>40</sub>] (x=0÷3) și pe săruri de Cs ale acestora. Producții de reacție detectați au fost: eterul etilic, etena, acetaldehida și în unele cazuri acidul acetic. Transformarea etanolului urmează un curs diferit pe centrii activi acizi (dehidratare) și pe centrii activi redox (dehidrogenare) de aceea aceasta reacție este considerată în prezent ca o reacție test pentru caracterizarea proprietăților catalitice ale heteropoliacizilor-HPA. Conversia etanolului este de o importanță deosebită deoarece producția de etanol obținută din biomasă constituie o prioritate pe plan mondial [1-3].

Clasa catalizatorilor heteropoliacizi și a sărurilor lor, în special pe baza de molibden și wolfram cu structura Keggin, care oferă posibilități deosebite de dirijare a activității și selectivității catalitice prin modificarea controlată a acidității, capacității de oxidare/reoxidare, structurii și texturii se pretează pentru proiectarea de catalizatori adecvați. Depunerea pe suporturi cu suprafață specifică mare a heteropoliacizilor este una din direcțiile de cercetare abordate preferențial, deoarece, în general, HPA prezintă o suprafață specifică mică și o stabilitate termică nu foarte bună. Suporturile cu suprafațe specifice mari, de peste 1000 m<sup>2</sup>/g sunt grafitul și sitele moleculare. Dintre sitele moleculare mezoporoase cea mai utilizată este MCM 41, având o stabilitate termică ridicată, suprafața specifică mare (peste 700 m<sup>2</sup>/g) și o bună capacitate de adsorbție a moleculelor organice [4,5]. Din condițiile de preparare și din tipul de reacții utilizați (agenți template) se pot regla dimensiunile porilor între 15-100 Å, dimensiuni care permit introducerea în pori a moleculelor de HPA (12 Å în diametru). Deși mecanismul sintezei materialelor MCM-41 și MCM-48 este același, și anume structurarea cu un agent tensioactiv cationic (bromura de hexadecil-trimetilamoniu), totuși sinteza materialului MCM-48 este mai dificilă fiind un intermediar între o fază hexagonală și o fază lamelară [6]. Silica mezoporoasă SBA-15 este o sită moleculară descoperită în ultimii ani care prezintă o structură compusă din canale tubulare cu pori care variază între 50 și 300 Å. În comparație cu MCM-41, SBA-15 are porii cu diametre mai mari, pereții porilor sunt mai groși, iar stabilitatea hidrotermală este mai ridicată [7, 8]. Un alt tip de sită mezoporoasă este KIT-6 a cărui sistemul cubic prezintă o interconectare foarte bună deoarece rețeaua se bazează pe două subrețele de canale separate printr-un perete de siliciu amorf. KIT-6 prezintă diametre ale porilor între 4–12 nm, pereții cu grosimi între 4 și 6 nm, un volum mare al porilor și suprafețe specifice mari. Rețeaua poroasă a

sitei permite un acces direct la centrii activi ceea ce facilitează inserarea sau difuzia speciilor care urmează a fi impregnate în interiorul rețelei [9-11].

Intrucât HPA sunt catalizatori eficienți în medii de lichide polare, pentru a evita dizolvarea lor se folosește metoda sol-gel, în urma careia structura silicatică înglobează moleculele heteropoliacidului. Se preconizează prepararea HPA incluși în matrice de silice prin metoda sol-gel în scopul obținerii unei dispersii cât mai înaintate a substanței active în masa suportului și a unei porozități controlate în limite cât mai înguste a diametrului porilor în intervalul corespunzător mezoporilor.

Caracterizarea catalizatorilor va consta în: studierea comportării termice, determinarea conținutului de apă de cristalizare, respectiv de constituție și a domeniului de stabilitate termică prin analiza termică TG-DTA; determinarea compoziției prin analiza cantitativă a cationilor; determinarea structurii moleculare prin spectroscopie FT-IR și analiza difractometrică, respectiv a structurii electronice prin spectroscopie UV-Vis; determinarea texturii prin măsurarea suprafeței specifice prin metoda BET cu adsorbție de azot, a volumului porilor și dimensiunilor medii, respectiv a morfologiei suprafeței prin microscopie electronica de baleiaj; determinarea acidității prin desorbția programată a N-butilaminei și amoniacului sau dioxidului de carbon.

Testarea catalizatorilor se va realiza în microreactoare cu reglare computerizată a temperaturii conectate la gaz-cromatografe prin metoda pulsurilor de reactant sau în flux continuu de reactant. Parametrii descriptori în vederea modelării activității și selectivității catalitice în reacțiile de oxidare, dehidrogenare, dehidratare se obțin din valorile conversiilor, selectivităților, vitezelor de reacție, respectiv energiilor de activare ale reacțiilor principale (parametrii descriptori ai activității catalitice).

Reducerea cantității de CO<sub>2</sub> eliminat în atmosferă este una dintre problemele stringente ale omenirii din cauza efectului de seră pe care îl provoacă CO<sub>2</sub> din atmosferă, având ca rezultat încălzirea globală. Prin urmare, este necesară reducerea concentrației de CO<sub>2</sub> de la nivelul actual prin captarea și sechestrarea acesteia cu diferite tehnologii de adsorbție și absorbție. Principalele abordări disponibile pentru captarea dioxidului de carbon sunt adsorbția, absorbția (fizică și chimică), separarea cu membrane și criogenia [12, 13].

Absorbția chimică folosind tehnologii cu soluții de amine este încă utilizată pe scară largă datorită eficienței mai mari de captare, chiar și la concentrații mici de CO<sub>2</sub> și o selectivitate mai mare. Datorită dezavantajelor majore (cantitatea mare de energie necesară pentru regenerarea soluțiilor de amină, coroziunea echipamentului, degradarea solventului de absorbție în prezența O<sub>2</sub>) a utilizării soluțiilor cu amine pentru separarea CO<sub>2</sub>, adsorbția cu sorbenți solizi sunt de preferat din cauza proprietății inerente asociate cu ușurință în manipularea solidelor. Prin urmare, pentru viitor, adsorbția pe sorbenți solizi este considerată o opțiune importantă pentru procesul de captare a CO<sub>2</sub> [12, 14, 15].

Adsorbantii solizi, cum ar fi silice mezoporoasă, carbon activ, alumina, oxizi metalici, zeoliți, compusi organo-metalici, polimeri pot fi utilizați pentru adsorbția CO<sub>2</sub> [16-18]. Pentru captarea CO<sub>2</sub>, suporturile mezostructurate sunt funcționalizate cu molecule organice care conțin grupări amino, care acționează ca centri specifici pentru captarea CO<sub>2</sub> prin adsorbție chimică. Incorporarea grupărilor funcționale se poate realiza pe două căi: metoda de grefare, care se bazează pe reacția dintre un compus organo-alcoxi-silan și grupele de silanol ale suportului de silice obținut anterior, și metoda de co-condensare, care implică condensarea simultană în mediul de sinteză al compusului organo-alcoxi-silan și al alcoxy-silanului precursor al structurii silice.

Silica mezoporoasă amino funcționalizată este preferată pentru captarea CO<sub>2</sub> din gazele de ardere, datorită porilor săi uniformi și mari, a suprafeței specifice ridicate, precum și datorită formării reversibile de carbamați și / sau carbonați de amoniu în timpul adsorbției CO<sub>2</sub> [15]. Pentru a controla caracteristicile porilor din particulele mezoporoase, s-a demonstrat că utilizarea agenților de umflare este fost o tehnică eficientă, astfel utilizarea unei cantități optime de 1-dodecanethiol (agent de umflare) poate crește dimensiunea diametrului porilor și distanța dintre centrii porilor particulelor de hidroxiapatită mezoporoasă [19].

În literatura de specialitate, s-a investigat adsorbția de CO<sub>2</sub> într-o gamă largă de condiții pe o serie de adsorbenti de silice mezoporoasă: silice convențională, MCM-41, MCM-48, KIT-6 și SBA-15. Mărimea porilor și volumul porilor de silice mezoporoasă afectează în mod semnificativ performanța de captare a CO<sub>2</sub> a adsorbantilor grefați cu amină și impregnați cu amină. Așadar, sinteza materialelor mezoporoase cu grupuri funcționalizate cu amină cu capacitate mare de adsorbție și selectivitate pentru procesul de captare a CO<sub>2</sub> este o provocare importantă pentru viitor [20-24].

#### Bibliografie:

1. Sanchez L. M., Thomas H.J., Climent M.J., Romanelli G.P., Iborra S., Heteropolycompounds as catalysts for biomass product transformations, *Catal. Review*, 497–586, **2016**.
2. Fan D., Dai D-J., Wu H-S, Ethylene formation by catalytic dehydration of ethanol with industrial considerations, *Materials* 6, 101–115, **2013**.
3. Zhou J., Zhao J., Zhang J., Zhang T., Ye M., Liu Z., Regeneration of catalysts deactivated by coke deposition: A review, *Chinese J. Catal.*, 41(7), 1048-1061, **2020**
4. Udayakumar S., Ajaikumar S., Pandurangan A., A protocol on yields to synthesize commercial imperative bisphenols using HPA and supported HPA: Effective condensation over solid acid catalysts, *Appl. Catal. A: Gen.*, 302, 86–95, **2006**.
5. Ali B. El, Tijani J., Fettouhi M., El-Faer M., Al-Arfaj A., Rhodium(I) and rhodium(III)–heteropolyacids supported on MCM-41 for the catalytic hydroformylation of styrene derivatives, *Appl. Catal. A: Gen.*, 283, 185–196, **2005**.
6. Patel A, Pithadia D., Low temperature synthesis of bio-fuel additives via valorisation of glycerol with benzaldehyde as well as furfural over a novel sustainable catalyst, 12-tungstosilicic acid anchored to ordered cubic nano-porous MCM-48, *Appl. Catal. A-Gen.*, 602, 117729. **2020**
7. Galarneau A., Cambon H., Di Renzo F., Ryoo R., Choi M., Fajula F., Microporosity and connections between pores in SBA 15, *New J. Chem.* 27, 73–79, **2003**.
8. Trong D., Desplandier-Giscard D., Kaliaguine S., Perspectives in catalytic applications of mesostructured materials materials, *Appl. Catal. A: Gen.* 253, 545–602, **2003**.
9. Fernando R. D. Fernandes, Francisco G. H. S. Pinto, Ewelanny L. F. Lima, Luiz D. Souza, Vinícius P. S. Caldeira, Anne G. D. Santos, Influence of Synthesis Parameters in Obtaining KIT-6 Mesoporous Material, *Appl. Sci.*, 8, 725, **2018**.
10. Guillet-Nicolas R., Ahmad R., Cychosz K. A., Kleitz F., Thommes M., Insights into the pore structure of KIT-6 and SBA-15 ordered mesoporous silica – recent advances by combining physical adsorption with mercury porosimetry, *New J. Chem.*, 5, **2016**.
11. Wei J., Mei D., Lin Z., Geng L., Chen S., Liao L., Effect of TETA or TEPA Loading on CO<sub>2</sub> adsorption properties using pore-expanded KIT-6 as support, *NANO: Brief Reports and Reviews*, 4 (13), **2018**.
12. Zhang S., Chen C., Ahn W-S., Recent progress on CO<sub>2</sub> capture using amine-functionalized silica, *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.*, 16, 26–32, **2019**
13. Hedin N., Bacsik Z., Perspectives on the adsorption of CO<sub>2</sub> on amine-modified silica studied by infrared spectroscopy, *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.*, 16, 13-19, **2019**
14. Hao S., Xiao Q., Yang H., Zhong Y., Pepe F., Zhu W., Synthesis and CO<sub>2</sub> adsorption property of amino-functionalized silica nanospheres with centrosymmetric radial mesopores, *Micropor. Mesopor. Mater.*, 132, 552–558, **2010**.
15. Sanz R., Calleja G., Arencibia A., Sanz-Pérez E. S., Amino functionalized mesostructured SBA-15 silica for CO<sub>2</sub> capture: Exploring the relation between the adsorption capacity and the distribution of amino groups by TEM, *Micropor. Mesopor. Mater.*, 158 309–317, **2012**
16. Chen C., Bhattacharjee S., Trimodal nanoporous silica as a support for amine-based CO<sub>2</sub> adsorbents: Improvement in adsorption capacity and kinetics, *Appl. Surf. Sci.*, 396, 1515–1519, **2017**

17. Sibera D., Narkiewicz U., Kapica J., Serafin J., Michalkiewicz B., Wróbel R. J., Morawski A. W., Preparation and characterisation of carbon spheres for carbon dioxide capture, *J. Por. Mater.*, 26, 19–27, **2019**
18. Saha R., Sharma V., De D., Bharadwaj P. K., Chattaraj P. K., A (T–P) phase diagram for the adsorption/desorption of carbon dioxide and hydrogen in a Cu(II)-MOF, *Polyhedron*, 153, 254–260, **2018**
19. Bakhtiari L., Javadpour J., Rezaie H.R., Erfan M., Shokrgozar M.A., The effect of swelling agent on the pore characteristics of mesoporous hydroxyapatite nanoparticles, *Prog. Nat. Sci-Mater.*, 25, 185–190, **2015**
20. Sanz-Perez E.S., Dantas T.C.M., Arencibia A., Calleja G., Guedes A.P.M.A., Araujo A.S., Sanz R., Reuse and recycling of amine-functionalized silica materials for CO<sub>2</sub> Adsorption, *Chem. Eng. J.*, 308, 1021–1033, **2017**
21. Loganathan S., Ghoshal A.K., Amine tethered pore-expanded MCM-41: A promising adsorbent for CO<sub>2</sub> capture, *Chem. Eng. J.*, 308, 827–839, **2017**.
22. Liu Y., Yu X., Carbon dioxide adsorption properties and adsorption/desorption kinetics of amine-functionalized KIT-6, *Appl. Energ.*, 211, 1080-1088, **2018**
23. Sun H., Parlett C. M. A., Isaacs M. A., Liu X., Adwek G., Wang J., Wu, C., Development of Ca/KIT-6 adsorbents for high temperature CO<sub>2</sub> capture, *Fuel*, 235, 1070–1076, **2019**
- Zhou X., Zhao H., Liu S., Ye, D., Qu R., Zheng C., Gao, X., Engineering nano-ordered of Ni nanoparticles on KIT-6 for enhanced catalytic hydrogenation of nitrobenzene, *Appl. Surf. Sci.*, **146382, 2020**

Lucrări publicate in ultimii 5 ani in domeniul temei:

1. Popa A., Borcanescu S., Holclajtner-Antunović I., D. Bajuk Bogdanović S. Uskoković Marković, Preparation and characterisation of amino-functionalized pore-expanded mesoporous silica for carbon dioxide capture, *J Porous Mater*, **2020**, article on-line, <https://doi.org/10.1007/s10934-020-00974-1>
2. Verdes O., Sasca V., Popa A., Suba M., Borcanescu S., Catalytic activity of heteropoly tungstate catalysts for ethanol dehydration reaction: Deactivation and regeneration, *Catal. Today*, **2020**, article on-line, <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2019.12.040>
3. Verdes O., Sasca V., Suba M., Borcanescu S., Popa A., The influence of palladium on the catalytic activity for ethanol conversion over heteropoly tungstate catalysts, *Reac. Kinet. Mech. Cat.*, 128, 53–69, **2019**
4. Holclajtner-Antunović I., Uskoković-Marković S., Popa A., Jevremović A., Nedić Vasiljević B., Milojević-Rakić M., Bajuk-Bogdanović D., Ethanol dehydration over Keggin type tungstophosphoric acid and its potassium salts supported on carbon, *Reac. Kinet. Mech. Cat.*, 128, 121–137, **2019**
5. Popa A., Sasca V., Verdes O., Oszko A., Preparation and catalytic properties of cobalt salts of Keggin type heteropolyacids supported on mesoporous silica, *Catal. Today*, 306, 233–242, **2018**
6. Popa A., Sasca V., Verdes O., Suba M., Barvinschi P., Effect of the amine type on thermal stability of modified mesoporous silica used for CO<sub>2</sub> adsorption, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 134, 269–279, **2018**
7. Popa A., Sasca V., Verdes O., Ianasi C., Banica R., Heteropolyacids Anchored on Amino-Functionalized MCM-41 and SBA-15 and its application to the ethanol conversion reaction, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 127, 319-334, **2017**
8. Popa A., Sasca V., Catalytic conversion of ethanol over Nickel salts of Keggin type heteropolyacids supported on mesoporous silica, *React. Kinet. Mech. Catal.*, 121 (2), 657–672, **2017**
9. Sasca V. Z., Verdes O., Popa A., The estimation of thermal endurance for some heteropoly acidic catalysts from thermogravimetric decomposition data, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 127 (1), 273–282, **2017**

10. Jović A., Bajuk-Bogdanović D., Nedić Vasiljević B., Milojević-Rakić M., Krajišnik D., Dondur V., Popa A., Uskoković-Marković S., Holclajtner-Antunović I., Synthesis and characterization of 12-phosphotungstic acid supported on BEA zeolite, *Mater. Chem. Phys.*, 186, 430–437, **2017**
11. Bajuk–Bogdanović D., Popa A., Uskoković–Marković S., Holclajtner–Antunović I., Vibrational study of interaction between 12–tungstophosphoric acid and microporous/mesoporous supports, *Vib. Spectrosc.*, 92, 151–161, **2017**
12. Popa A., Sasca V., Bajuk-Bogdanović D., Holclajtner-Antunović I., Synthesis, characterization and thermal stability of cobalt salts of Keggin type heteropolyacids supported on mesoporous silica, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 126, 1567–1577, **2016**
13. Bajuk-Bogdanović, D., Uskoković-Marković, S., Hercigonja, R., Popa, A., Holclajtner-Antunović, I., Study of the decomposition pathway of 12 molybdophosphoric acid in aqueous solutions by micro Raman spectroscopy, *Spectrochim. Acta, Part. A*, 153, 152–159, **2016**
14. Popa A., Sasca V., The influence of surface coverage on the catalytic activity of silica-supported heteropolyacids, *React. Kinet. Mech. Cat.*, 117 (1), 205–221, **2016**
15. Popa A., Sasca V., Bajuk-Bogdanovic D., Holclajtner-Antunovic I., Acidic nickel salts of Keggin type heteropolyacids supported on SBA-15 mesoporous silica, *J Porous Mater*, 23 (1), 211–223, **2016**
16. Sasca V. Z., Popa A., Verdes O., Quantitative measurement of Brønsted acidity by TPD of ammonia on  $H_3[PMo_{12}O_{40}]$  and its Cs1 salt, in bulk and supported on SBA-15, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 123 (1), 557–569, **2016**

**Tema 4.3.1. Proiectare la nivel molecular și sinteze de compuși solizi depuși pe suport cu activitate catalitică dirijată pentru reacțiile de conversie a alcoolilor alifatici inferiori și pentru distrugerea sau conversia de poluanți în substanțe utile**  
**Coordonator: Dr.ing. Popa Alexandru, CS II**

Faza	Obiectivul fazei	Activități în cadrul fazei	Executanți
------	------------------	----------------------------	------------

<p>Faza 1 Trim.I</p>	<p>1.1 Prepararea unor suporturi de tip sită moleculară (SBA-15 modificată, MCM-41, MCM-48, KIT 6) cu proprietăți texturale controlate prin utilizarea diferiților surfactanți și agenți de expandare a volumului porilor (mesitylen, butil benzen și 1-fenil-decan).</p> <p>1.2. Funcționalizarea suporturilor de silice preparate anterior prin grefare cu ajutorul unor agenți de silanizare prin utilizarea mai multor tipuri de amine.</p> <p>1.3 Prepararea unor heteropolioxometalați cu activitate catalitică de tipul <math>Me_xH_{3-x}[PW_{12}O_{40}]</math> unde Me = Ag, K, Cs, Ni, Co, iar x = 0.25 - 1.5, și a unor oxizi metalici de tipul Me/SBA-15 respectiv Me/KIT-6 prin impregnare (Me =Mg, Ti, Ag Ni, Mn).</p>	<p>1.1.1. Sinteza sitelor moleculare (SBA-15 modificata, MCM-41, MCM-48, KIT 6) prin metoda sol-gel cu utilizarea diferiților surfactanți și agenți de expandare a volumului porilor</p> <p>1.1.2 Analiza fizico-chimica a compusilor preparati pentru determinarea continutului de apa, aciditatii Bronsted si continutului de Me prin: analiza termogravimetrica, termodesorbție programata TPD a amoniacului, spectroscopie de absorbție atomica in flacara.</p> <p>1.2.1. Funcționalizarea suporturilor de silice de tip sită moleculară prin grefarea unor amine (primare, secundare, terțiare, etc) cu ajutorul unor agenți de silanizare sau grefarea directă folosind amino-silani (ex: APTES). Aceste compozite sunt utilizate la adsorbția dioxidului de carbon la temperaturi sub 100°C.</p> <p>1.3.1 Prepararea unor heteropolioxometalati cu activitate catalitică ridicată de tipul <math>Me_xH_{3-x}[PW_{12}O_{40}]</math> unde Me = Ag, iar x = 0.5 - 3, și depunerea lor în grade diferite de acoperire pe cărbune activ și respectiv zeoliți (ex: BEA, ZSM-5). Utilizarea acestor HPA la reacția de conversie a etanolului în scopul obținerii unor selectivități ridicate în etenă/acetaldehidă.</p> <p>1.3.2 Sinteza heteropolicompușilor de tipul <math>H_{3-x}Cs_xPW</math> (x=0, 1, 2, 2.25, 2.5 si 3), urmate de depunerea acestora prin impregnare pe site moleculare de tip MCM-48 si KIT-6.</p> <p>1.3.3 Prepararea de oxizi metalici de tipul Me/SBA-15 respectiv Me/KIT-6 prin impregnare (Me =Mg, Ti, Ag, Ni, Mn).</p>	<p><u>Colectiv:</u> Dr. Verdeș Orsina Dr. Ing. Suba Mariana Dr. Ing. Borcănescu Silvana</p> <p><u>Colaboratori externi:</u> - Dr.ing. Banica Radu, Dr. Ursu Daniel - Institutul National de Cercetare Dezvoltare pentru Electrochimie si Materie Condensata–INCEMC-Timisoara - Conf. Barvinschi Paul - Facultatea de Fizica, Universitatea de Vest Timisoara - Prof. Dr. Konya Zoltan, Universitatea din Szeged, Ungaria: Reaction Kinetics and Surface Chemistry. -Prof. Holclajner Ivanka -Antunovic - Universitatea din Belgrad- Serbia - Conf. Dr. Uskoković–Marković Snezana - Facultatea de Farmacie, Universitatea din Belgrad, Serbia</p>
--------------------------	---	--	---

Faza 2 Trim.II	2.1. Caracterizarea fizico-chimică a compozitelor de silice grefate cu amine și a HPAs puri și depuși pe suport prin: difracție de raze X, spectroscopie IR și Raman, analiză termică TG-DTA cuplat cu spectrometrie de masă și DSC, masurători de suprafață specifică și porozitate prin metoda BET, microscopie electronică SEM-EDS și TEM.	2.1.1 Determinarea proprietăților texturale a compozitelor de silice grefate cu amine și a heteropolioxometalaților preparați prin măsurători de suprafață specifică și porozitate prin metoda BET-BJH. 2.1.2. Caracterizarea structurală a compozitelor de silice grefate cu amine și a heteropolioxometalaților depuși pe site moleculare prin: spectroscopie IR și Raman, analiză termică cuplată cu MS, analiză difractometrică la unghiuri mici, microscopie electronică SEM-EDS și TEM. 2.1.3. Prelucrarea și interpretarea datelor experimentale, redactare comunicări, postere pentru simpozioane științifice.	
Faza 3 Trim.III	3.1 Evaluarea proprietăților de adsorbție/desorbție ale CO <sub>2</sub> pe compozitele de silice grefate cu amine la temperaturi sub 100 °C. 3.2. Stabilirea condițiilor optime de reacție prin teste de activitate catalitică.	3.1.1 Masurători de cicluri de adsorbție-desorbție programată termic-TPD a CO <sub>2</sub> pe compuși sintetizați cu metoda adaptată pentru analiza TG-DTA cuplată cu spectrometria de masă. 3.2.1. Teste de activitate catalitică cu modificarea condițiilor de lucru pentru stabilirea temperaturii optime în vederea obținerii unei conversii ridicate. 3.2.2 Prelucrarea și interpretarea datelor experimentale, redactare comunicări științifice, postere pentru simpozioane științifice.	
Faza 4 Trim.IV	4.1 Evaluarea proprietatilor catalitice a HPAs depuși pe suport in reactia de conversie a alcoolilor inferiori. Corelarea activitatii catalitice cu proprietatile texturale și structurale.	4.1.1 Studiul dezactivării și regenerării catalizatorilor prin teste de activitate catalitică de lunga durată la diferite temperaturi pentru cei mai performanți catalizatori. 4.1.2 Calcularea vitezelor de formare a produsilor de reactie importanti si a bilanturilor de materiale. 4.1.3 Formularea mecanismului de reactie si stabilirea relatiilor de corelare activitate catalitica-compozitie-structura-textura.	