

**UNIVERSITATEA BABEȘ-BOLYAI DIN CLUJ-NAPOCA  
FACULTATEA DE CHIMIE ȘI INGINERIE CHIMICĂ**

**CARACTERIZAREA FIZICO-CHIMICĂ A UNOR  
STRUCTURI SUPRAMOLECULARE FORMATE DIN  
COMPUȘI BIOLOGIC ACTIVI**

**TEZĂ DE DOCTORAT  
REZUMAT**

**Autor,  
ING. CHIM. CSABA-PÁL RÁCZ**

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC  
PROF. UNIV. DR. MARIA TOMOAI-COTIȘEL**

**Cluj-Napoca  
2011**

## CUPRINS

INTRODUCERE.....	1
1. Metode și tehnici de studiu al unor structuri supramoleculare.....	2
1.1. Tensiunea și presiunea interfacială.....	2
1.2 Balanța de film monomolecular (LBT).....	7
1.2.1 Filme insolubile de biosurfactanți etalate pe suprafețe lichide.....	7
1.2.2 Izoterme de compresiune.....	8
1.2.3 Orientarea biomoleculelor la interfața aer/apă.....	10
1.2.4 Compresibilitate superficială.....	12
1.2.5. Filme Langmuir-Blodgett ( LB).....	14
1.2.6. Echipamentul KSV 5000.....	14
1.3 Metode microscopice.....	19
1.3.1 Microscopia electronică.....	19
1.3.1.1 Microscopul electronic de transmisie (TEM).....	20
1.3.1.2 Microscopia electronică de baleiaj (SEM).....	23
1.3.1.3 Microscopia de forță atomică (AFM).....	25
1.4 Analiza calorimetrică dinamică diferențială (DSC-Differential Scanning Calorimetry).....	28
1.5 Spectroscopie UV-VIZ.....	29
1.6 Spectroscopia FTIR.....	31
1.7 Determinarea structurii prin difracție de raze X.....	35
1.7.1 Difracția de raze X.....	35
1.7.2 Factorul de structură.....	37
1.7.3 Metode de determinare a structurii cristaline.....	39
1.7.4 Obținerea modelului structural din difractograme pe pulberi.....	40
1.7.4.1. Problema indexării.....	40
1.7.4.2. Metode de obținere a modelului structural.....	41
1.7.4.3 Rafinarea modelului structural prin metoda Rietveld.....	42
1.7.5 Aparatură și mod de lucru.....	44
1.8 Bibliografie.....	48
2. Formarea și caracterizarea fizico-chimică a unor micle ale colatului de sodiu în sisteme bifazice.....	52
2. 1 Relații între structura chimică și proprietățile superficiale în sisteme care conțin colat de sodiu.....	52
2. 2 Concentrația critică micelară a colatului de sodiu (CMC).....	53
2.2.1 Obținerea soluției de colat de sodiu.....	53
2.2.2 Metode de măsurare a concentrației critice micelare.....	53
2.2.3 Determinarea concentrației critice micelare în sisteme care conțin colat de sodiu.....	54
2.3 Parametri termodinamici de micelizare a colatului de sodiu.....	57
2.3.1 Deducerea parametrilor termodinamici.....	57
2.3.2 Pregătirea subfazelor.....	58
2.3.3 Metode de determinare a tensiunii interfaciale.....	59
2.3.4 Determinarea parametrilor termodinamici ai adsorbției colatului de sodiu la interfața benzen/ apă.....	59
2.4 Concluzii.....	65
2.5 Bibliografie.....	65

3. Studiul cinetic al reacției de autoasamblare în cazul unor molecule biologice active la interfața lichid/lichid.....	67
3.1 Modele teoretice pentru adsorbție.....	68
3.1.1 Cinetica de adsorbție controlată de difuzie.....	68
3.1.2 Cinetica de adsorbție Langmuir.....	69
3.2 Tensiunea interfacială și adsorbția.....	70
3.2.1 Tensiuni interfaciale dinamice.....	71
3.2.2 Elaborarea unei noi ecuații a cineticii controlate de difuzie.....	76
3.2.3 Dinamica de adsorbție a dibucainei, tetracainei și a acidului stearic la interfața benzen/apă.....	80
3.3 Mecanismul de adsorbție la interfața ulei/apă.....	85
3.4 Concluzii.....	88
3.5 Bibliografie.....	89
4. Structură moleculară și proprietăți de monostrat : modelare și experiment.....	92
4.1 Caracteristici de suprafață ale unor carotenoide etalate la interfața aer/apă. Abordare experimentală și computațională.....	92
4.1.1 Obținerea filmelor de carotenoide.....	92
4.1.2 Calcul HMO, SCF-MO ( AM 1 și PM3 ). Momente de dipol.....	94
4.1.2.1 Calcule HMO.....	94
4.1.2.1.1 Nivele energetice obținute.....	95
4.1.2.1.2 Gradul de delocalizare a legăturilor $\pi$ .....	97
4.1.2.1.3 Densitatea de sarcină electronică și distanțe internucleare.....	97
4.1.2.1.4 Momente de dipol din date HMO.....	99
4.1.2.2 Calcule SCF MO.....	101
4.1.3 Descrierea izotermelor de compresie.....	103
4.1.4 Geometrie moleculară. Împachetare în monostrat.....	104
4.2 Caracterizarea fizico-chimică a unor filme de dipalmitoil fosfatidil colină (DPPC) pe substrat de aluminiu.....	110
4.2.1 Izoterme de compresie.....	111
4.2.2 Structuri ale fazelor din filme Langmuir de DPPC studiate prin AFM.....	113
4.2.2.1 Prepararea probelor LB.....	113
4.2.2.2 Analiza imaginilor AFM obținute.....	113
4.2.2.2.1 Filme LB de DPPC pur.....	114
4.2.2.2.2 Filme mixte de DPPC și P.....	118
4.3 Concluzii.....	122
4.4 Bibliografie.....	123
5. Obținerea și caracterizarea fizico-chimică a unor structuri supramoleculare formate din metale nobile și compuși biologici activi.....	126
5.1 Funcționalizarea nanoparticulelor de metale nobile.....	126
5.2 Obținerea soluțiilor coloidale de metale nobile.....	128
5.2.1 Obținerea soluției coloidale de aur.....	128
5.2.2 Obținerea soluției coloidale de argint.....	128
5.3 Metode de caracterizare fizico-chimică a sistemelor care conțin nanoparticule de aur.....	129
5.3.1 Caracterizarea soluției coloidale de aur.....	130
5.3.1.1 Imagini TEM.....	130
5.3.1.2 Spectre UV-VIZ.....	131
5.3.2 Interacțiuni cu soluții de aminoacizi.....	131
5.3.2.1 Spectre UV-VIZ.....	131

5.3.2.2 Imagini TEM.....	138
5.3.2.3 Imagini AFM.....	138
5.4 Metode fizico-chimice de caracterizare a sistemelor ce conțin nanoparticule de argint.....	142
5.4.1 Caracterizarea soluției coloidale de argint.....	142
5.4.1.1 Spectre UV-VIZ.....	142
5.4.1.2 Imagini TEM.....	142
5.4.2 Interacțiunea solului de argint cu acidul $\alpha$ -lipoic.....	143
5.4.2.1 Spectre UV-VIZ.....	144
5.4.2.2 Imagini TEM.....	144
5.5 Concluzii.....	145
5.6 Bibliografie.....	146
6. Autoasamblarea unor proteine globulare sau fibroase.....	150
6.1 Proteina principală ( PAC) de rezervă provenită din celulele aleurone din sămânța de orz.....	150
6.1.1 Despre proteina de rezervă, PAC.....	150
6.1.2 Prepararea și investigarea probelor.....	151
6.1.3 Caracterizarea proteinei PAC.....	152
6.2 Sisteme formate din albumină serică bovină și melatonină. Simularea unor fenomene interfaciale de la nivelul biomembranelor.....	156
6.2.1 Despre melatonină și albumină serică bovină.....	156
6.2.2 Prepararea și caracterizarea probelor.....	157
6.2.3 Interacțiuni moleculare specifice care apar între albumină serică bovină și melatonină.....	157
6.3 Morfologia colagenului și a unor medicamente anti-cancer asamblate pe mica.....	160
6.3.1 Despre colagen și medicamentele anti-cancer.....	160
6.3.2 Prepararea și investigarea probelor.....	162
6.3.3 Morfologia colagenul și a unor medicamente anti-cancer.....	163
6.4 Concluzii.....	168
6.5 Bibliografie.....	170
7. Structura chimică și morfologică a granulelor de amidon.....	173
7.1 Caracterizare chimică.....	173
7.2 Caracterizare structurală și morfologică.....	174
7.2.1 Imagistica AFM.....	174
7.2.1.1 Prepararea probelor AFM.....	174
7.2.1.2 Imagini AFM.....	175
7.2.2 Imagistica SEM.....	184
7.2.2.1 Prepararea probelor SEM.....	184
7.2.2.2 Imagini SEM.....	184
7.3 Concluzii.....	187
7.4 Bibliografie.....	188
8. Formarea și caracterizarea fizico-chimica a unor structuri supramoleculare formate din compusi biologic activi.....	190
8.1. Structuri supramoleculare formate din quercetină și $\beta$ -ciclodextrină.....	190
8.1.1. Obținerea complexului de incluziune format din quercetină și $\beta$ -ciclodextrină.....	193
8.1.1.1 Metode de preparare.....	193
8.1.2 Metode de caracterizare fizico-chimică.....	195
8.1.2.1. Caracterizarea complexului de incluziune format din quercetină și $\beta$ -	

ciclodextrină.....	197
8.1.2.1.1. Spectroscopia FTIR .....	197
8.1.2.1.2. Calorimetria de baleiaj diferențial (DSC) .....	199
8.1.2.1.3 Difractometria de raze X a pulberilor.....	202
8.1.2.1.4 Determinarea gradului de cristalinitate.....	203
8.1.2.2. Complexul de incluziune și geometria de asamblare supramoleculară.	206
8.1.3. Morfologie și structură.....	209
8.1.4 Concluzii.....	214
8.1.5 Bibliografie.....	215
8.1.6. Termodinamica formării complexului de incluziune dintre $\beta$ -ciclodextrină și quercetină.....	218
8.1.6.1. Constanta de echilibru din date spectroscopice UV-VIZ .....	218
8.1.6.2. Estimarea experimentală a constantei de echilibru .....	219
8.1.6.3. Caracteristicile termodinamice ale complexării $\beta$ -ciclodextrinei cu quercetina .....	232
8.1.6.4. Concluzii.....	232
8.1.6.5. Bibliografie.....	232
8.2. Structuri supramoleculare formate din $\beta$ -ciclodextrină și acid $\alpha$ -lipoic .....	235
8.2.1. Prepararea complexului solid prin coprecipitare.....	236
8.2.2. Metode de caracterizare a complexului de incluziune format din acid $\alpha$ -lipoic și $\beta$ -ciclodextrină.....	236
8.2.2.1. Spectroscopie în infraroșu.....	236
8.2.2.2. Calorimetrie diferențială de baleiaj.....	237
8.2.2.3. Difractometrie de raze X.....	237
8.2.3. Caracterizarea fizico-chimică a complexului de incluziune format din acid $\alpha$ -lipoic și $\beta$ -ciclodextrină.....	237
8.2.3.1 Concluzii.....	240
8.2.3.2 Bibliografie .....	240
8.2.4 Structura rețelei cristaline formată din complexul de incluziune, acid lipoic și $\beta$ -ciclodextrină.....	242
8.2.4.1 Complexul de incluziune, acid lipoic și $\beta$ -ciclodextrină.....	242
8.2.4.2. Determinarea structurii cristaline a complexului de incluziune $\beta$ -CD-LA. ....	243
8.2.4.2.1 Indexare și construirea modelului.....	243
8.2.4.2.2 Rafinarea Rietveld a modelului structurii cristaline .....	244
8.2.4.3. Împachetarea moleculară și legături de hidrogen în complexul de incluziune $\beta$ -CD-acid lipoic (1:1) .....	246
8.2.4.4. Modul de incluziune și conformația oaspetelui.....	249
8.2.4.5. Concluzii.....	253
8.2.4.6. Bibliografie.....	253
9. Concluzii generale.....	255
10. Diseminarea rezultatelor științifice .....	262
10.1 Lucrări științifice originale și cărți publicate.....	262
10.2 Participări la conferințe și simpozioane naționale și internaționale.....	264
Bibliografie generală.....	266

## INTRODUCERE

Chimia structurilor supramoleculare a fost definită foarte sugestiv de către un prim lider promotor al domeniului, Jean-Marie Lehn, laureat al Premiului Nobel din anul 1987, în felul următor: “chimia ansamblurilor moleculare și a legăturii intermoleculare”. La început prin compuși supramoleculari s-au subînțeles numai structuri de tip “host-guest”, în zilele noastre tot în această categorie se încadrează dispozitivele și mașinile moleculare, structurile formate prin auto-asamblare și auto-organizare și domeniul nu se poate separa clar de cel al nanoparticulelor.

Scopul cercetărilor științifice prezentate în această lucrare de doctorat constă în “captarea” de informații moleculare, studiind prin diferite metode fizico-chimice (**capitolul 1**) diverse sisteme supramoleculare care se formează prin auto-asamblarea unor molecule biologic active (**capitolele 2-9**).

Atât moleculele biologic active alese cât și metodele de studiu folosite au fost foarte variate, încercând să acoperim domenii de interes științific cât mai “fierbinți”. Astfel, în **capitolul 2** s-a studiat micelizarea în sisteme bifazice care conțin colatul de sodiu și comportamentul acestuia la interfața lichid-lichid. Alte molecule biologic active studiate au fost acidul stearic și anestezicele locale, dibucaina și tetracaina (**capitolul 3**). Studiul autoorganizării acestor molecule la interfața lichid-lichid a permis deducerea mecanismului formării unor suprastructuri moleculare cunoscute în literatura de specialitate sub numele de filme Gibbs. **Capitolul 4** cuprinde studiul unor nanostructuri formate din carotenoide la interfața aer-apă și din dipalmitoil fosfatidil colină pe suport de aluminiu. În **capitolul 5**, prin studiul interacțiunii unor amino acizi și a acidului  $\alpha$ -lipoic cu nanoparticule de metale nobile, cum ar fi aurul și argintul, s-a urmărit modelarea structurilor supramoleculare care pot lua naștere prin contactul materiei vii cu metale nobile. Structurile supramoleculare formate din proteine de origine vegetală sau animală prin interacțiuni cu hormoni și medicamente anticancerigene au fost discutate în **capitolul 6**. Morfologia și structura agregatelor naturale din amidon a fost studiată prin AFM în **capitolul 7**. **Capitolul 8** este consacrat structurilor formate prin reacții “host-guest” între  $\beta$ -ciclodextrină și quercetină precum și între  $\beta$ -ciclodextrină și acidul  $\alpha$ -lipoic.

Structurile supramoleculare se formează fără a implica ruperi sau formări de legături covalente (**concluzii generale**, în **capitolul 9**). S-a folosit un număr mare (**12**) de metode și tehnici fizico-chimice prezentate succint în **capitolul 1** și care sunt descrise în **patru cărți de specialitate** la care autorul tezei de doctorat este co-autor (**capitolul 10**). Cercetările originale cuprinse în teza de doctorat sunt publicate în **15 articole**, din care **13 în reviste cotate ISI** (**capitolul 10**).

## CUVINTE CHEIE

Sisteme supramoleculare nanostructurate

Compusi biologic activi

Interfețe fluide

Auto-organizare în monostrat

Auto-organizare în fază apoasă

Filme subțiri

## 2. FORMAREA ȘI CARACTERIZAREA FIZICO-CHIMICA A UNOR MICELE ALE COLATULUI DE SODIU ÎN SISTEME BIFAZICE

### 2.1 RELAȚII ÎNTRE STRUCTURA CHIMICĂ ȘI PROPRIETĂȚILE SUPERFICIALE ÎN SISTEME CARE CONȚIN COLAT DE SODIU

Datorită structurii moleculare (Fig.2.1.1), sărurile biliare prezintă o suprafață polară cu grupări hidrofile, și anume hidroxil, și o suprafață nepolară care conține segmente de hidrocarbură ale nucleului steroidic rigid nepolar și o grupare carboxilat. După cum se observă, molecula conține trei grupări hidroxil, situate de aceeași parte a moleculei și acestea formează un triunghi în partea hidrofilă din nucleul steroidic. Distanța dintre aceste trei grupări OH este de 5 Å.

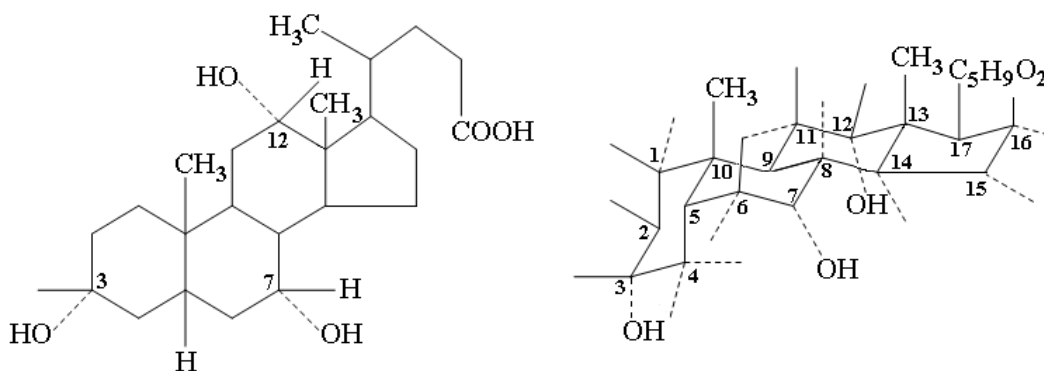


Fig. 2.1.1. Structura moleculară a acidului colic (3, 7, 12-trioxicolanic)

### 2.2 CONCENTRAȚIA CRITICĂ MICELARĂ A COLATULUI DE SODIU (CMC)

#### 2.2.3 Determinarea concentrației critice micelare în sisteme care conțin colat de sodiu

Valorile tensiunii interfaciale ( $\sigma$ ), la interfața tetraclorură de carbon/apă, determinate utilizând metoda picăturii atârnată [3, 4], sunt prezentate în fig.2.2.1, în funcție de logaritmul din concentrația de NaC. Intersecția celor două porțiuni liniare permite deducerea CMC.



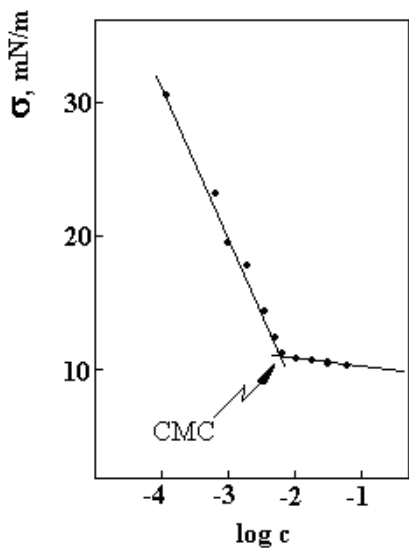


Fig.2.2.1. Tensiunea interfacială ( $\sigma$ ) măsurată utilizând metoda picăturii atârnată în funcție de logaritmul din concentrația de NaC

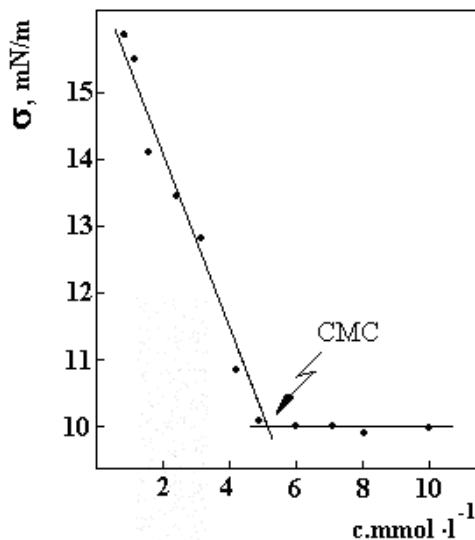


Fig.2.2.2. Tensiunea interfacială ( $\sigma$ ) folosind metoda Wilhelmy, în funcție de concentrația molară ( $c$ ) a NaC

Reprezentarea conductanței echivalente ( $\Lambda$ ) vs.  $\sqrt{c}$ , rădăcina pătrată din concentrația de NaC, este dată în fig. 2.2.3. După cum se observă, la CMC apare o schimbare bruscă de pantă. Turbiditatea ( $\tau$ ) în funcție de concentrația analitică de NaC este prezentată în figura 2.2.4. Apar două porțiuni liniare care se intersectează la CMC.

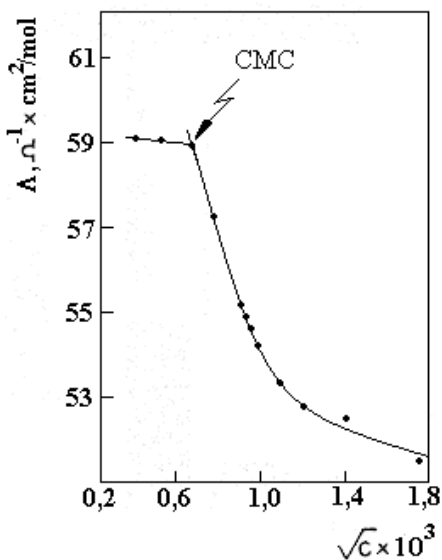


Fig. 2.2.3. Conductanța echivalentă ( $\Lambda$ ) vs.  $\sqrt{c}$  de NaC

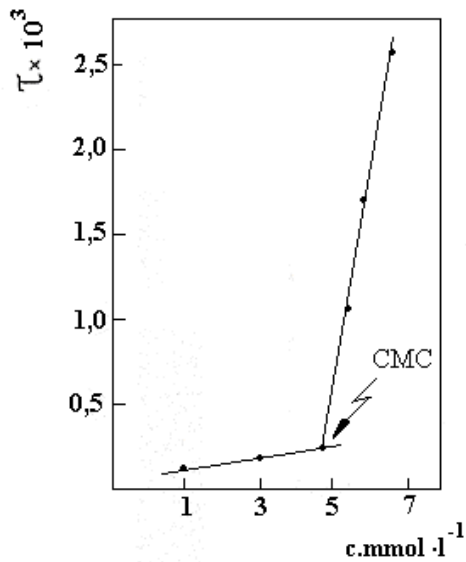


Fig.2.2.4. Turbiditatea ( $\tau$ ) în funcție de concentrația molară de NaC

Valorile CMC deduse din datele noastre experimentale sunt prezentate în Tab. 2.2.1. În acest tabel sunt prezentate și date din literatură. Din acestea s-au calculat maximul de adsorbție și valorile ariei moleculare, date în Tab. 2.2.2.

**Tabelul 2.2.1. Valorile CMC pentru soluții apoase de NaC**

Metoda	temperatura	CMC	referințe
	(°C)	(mM/l)	
Volumului picăturii	22	5,55	[123]
Plăcuței	20	5,31	[124]
Conductometrică	23	5,18	[123]
Turbidimetrică	22	4,91	[123]
Difuziei luminii	20	20	[94]
Solubilizării	20	13	[92]
Tensiunii superficiale	20	5	[96]
Tensiunii superficiale	22	4,9	[90]
Tensiunii superficiale	22	3,25	[90]

**Tabelul 2.2.2 Maximul de adsorbție și aria moleculară a NaC la interfața lichid/lichid**

Interfața	$\Gamma_m \times 10^{10}, mol \cdot cm^{-2}$	$A_0, \text{Å}^2/\text{moleculă}$
CCl <sub>4</sub> /apă	1,92	86,8
Benzen/apă	1,05	158,4

## 2.3 PARAMETRI TERMODINAMICI DE MICELIZARE A COLATULUI DE SODIU

### 2.3.1 Deducerea parametrilor termodinamici

Tensiunea interfacială ( $\sigma$ , mN/m) la interfața benzen/soluție apoasă de surfactant a fost măsurată în funcție de temperatură la mai multe concentrații de surfactant, în jurul concentrației critice micelare (CMC). Sunt obținuți parametri termodinamici care caracterizează atât adsorbția surfactantului cât și micelizarea lui.

### **2.3.4 Determinarea parametrilor termodinamici ai adsorbției colatului de sodiu la interfața benzen/apă**

Din valorile tensiunii interfaciale reprezentate în funcție de temperatură și concentrație s-a putut evalua variația de entropie asociată cu adsorbția per mol de surfactant ( $\Delta s/\Gamma_1$ , entropia de adsorbție). Aceasta are valori pozitive și scade foarte mult la  $m_1 < \text{CMC}$ . Această discontinuitate la CMC, indică la 298 K o entropie de micelizare destul de mică. La temperaturi mai mari, entropia de micelizare devine negativă.

S-a constatat că geometria și hidrofilicitatea colatului au un efect considerabil asupra proprietăților filmelor adsorbite de colat de sodiu și asupra comportamentului de formare de micle.

### 3. STUDIUL CINETIC AL REACȚIEI DE AUTOASAMBLARE ÎN CAZUL UNOR MOLECULE BIOLOGIC ACTIVE LA INTERFAȚA LICHID/LICHID

Unul dintre obiectivele acestui studiu este acela de a dezvolta un model cinetic și de a-l aplica în cazul adsorbției unor compuși biologic activi, de exemplu două anestezice locale (dibucaina și tetracaina), din soluții apoase la interfața cu benzenul pur. Un obiectiv major al acestei cercetări constă în elucidarea adsorbției unui alt compus biologic activ, și anume un acid gras (acidul stearic) din faza organică (benzenică) la interfața cu apa, acidul stearic fiind considerat un model simplu de compus lipidic.

#### 3.2.1 Tensiuni interfaciale dinamice

Valorile tensiunii interfaciale dinamice pentru adsorbția celor două anestezice la interfața benzen-apă, împreună cu valorile de echilibru, sunt prezentate în Tab.3.1.

**Tabelul 3.1.** Tensiunile interfaciale dinamice (mN/m) la interfața benzen/apă

Anestezice t, min	Dibucaina			Tetracaina		
	C <sub>o</sub> , mol dm <sup>-3</sup>					
	0.001	0.005	0.010	0.001	0.005	0.010
1	31.9	28.7	26.4	32.8	31.1	29.9
2	31.1	27.1	24.3	31.9	30.5	28.9
3	30.2	25.4	22.2	31.7	29.2	27.5
4	29.7	24.6	20.8	31.3	28.7	27.0
5	29.2	23.5	20.0	31.1	28.2	26.2
6	28.8	23.1	19.2	30.8	27.7	25.9
7	28.4	22.1	18.6	30.7	27.5	25.3
8	28.1	21.9	18.2	30.5	27.2	25.1
9	27.8	21.2	17.5	30.3	27.0	24.7
10	27.5	20.9	17.3	30.1	26.7	24.5
11	27.3	20.4	16.8	30.0	26.6	24.3
12	27.0	20.1	16.6	29.9	26.4	24.0
13	26.9	19.7	16.2	29.8	26.3	23.9
14	26.6	19.4	16.0	29.6	26.1	23.8
15	26.5	19.2	15.8	29.5	26.0	23.7
∞	26.0	18.6	15.6	29.3	25.6	23.3

Pentru a testa validitatea ecuației cinetice (3.7) [177], a fost calculat membrul stâng al ecuației, notat cu  $y$ , folosind valorile experimentale  $\sigma$  prezentate în Tab. 3.1, precum și valorile lor de echilibru  $\sigma_e$ , corespunzând la  $t = \infty$ , și luând  $\sigma_o = 34.7 \text{ mN/m}$ . Folosind ecuațiile cinetice, s-au evaluat valorile constantelor relative de adsorbție și desorbție date în Tab. 3.3.

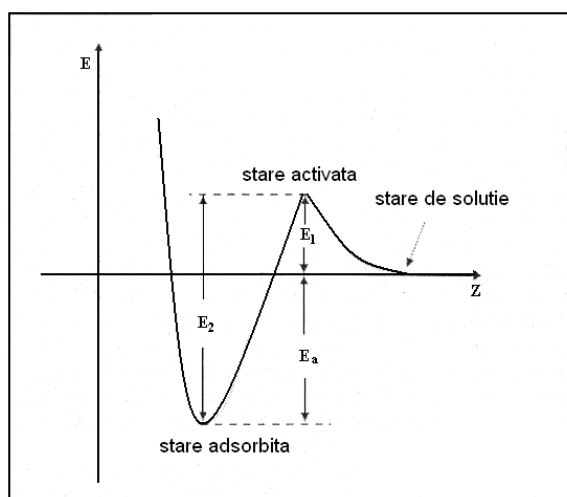
**Tabelul 3.3.** Constantele relative de adsorbție și desorbție

Biocompusul	$k_1 / \Gamma_\infty$ $\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ min}^{-1}$	$k_2 / \Gamma_\infty$ $\text{min}^{-1}$	r	$k_1/k_2$ $\text{mol}^{-1} \text{ dm}^3$
Dibucaina	7.250	0.1590	0.9914	45,6
Tetracaina	4.990	0.1490	0.9988	33,5
Acid stearic	0,212	0,0392	0,9990	5,4

Pentru o mai bună corelație a datelor experimentale s-a propus un nou model teoretic și o nouă ecuație cinetică, bazată pe ecuația de difuzie a lui Ward și Tordai asociată cu ecuația de stare bidimensională van der Waals [177].

### 3.3 MECANISMUL DE ADSORBȚIE LA INTERFAȚA ULEI/APĂ

Pentru a oferi o imagine mai bună asupra mecanismului de adsorbție, în Fig. 3.14, am reprezentat variația de energie ( $E$ ) în funcție de distanța la interfața ( $Z$ ) și am ilustrat barierele enenetice pentru procesul de adsorbție și desorbție la interfața lichid-lichid.



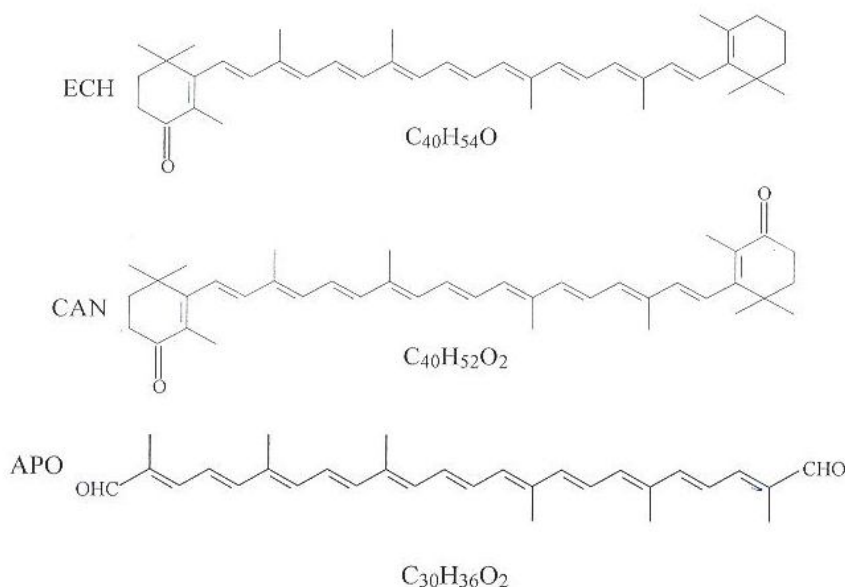
**Fig.3.14** Relația dintre bariera de adsorbție  $E_1$  (adică energia de activare de adsorbție), bariera de desorbție  $E_2$  (adică energia de activare de desorbție) și energia de adsorbție ( $E_a$ )

Forțele motrice pentru adsorbția anestezicelor (molecule solubile în apă) sunt interacțiunile hidrofobe dintre lanțurile hidrofobe penetrate și faza de ulei, care sunt însoțite de creșterea de entropie a sistemului cauzată de distrugerea structurii ordonate a moleculelor de apă, formată în jurul lanțurilor hidrofobe din faza apoasă.

Din contra, forța motrice pentru adsorbția acidului stearic (un component practic insolubil în apă) este schimbarea de entalpie a sistemului datorată hidratării grupării cap polare hidrofile când se imersează în faza apoasă [190].

## 4. STRUCTURĂ MOLECULARĂ ȘI PROPRIETĂȚI DE MONOSTRAT : MODELARE ȘI EXPERIMENT

S-au determinat caracteristicile de monostrat a trei pigmenți carotenoidici (Fig. 4.1.1) [207, 208].

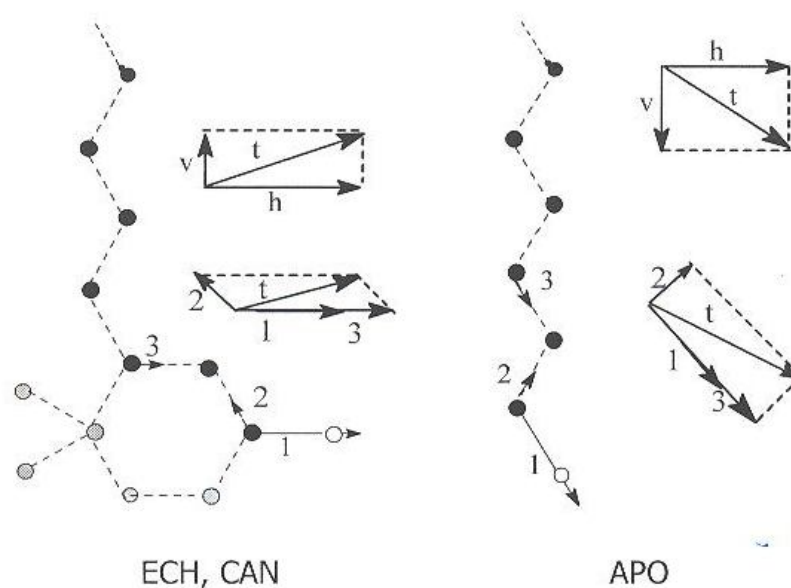


**Figura 4.1.1** Structura moleculară a carotenoidelor:  $\beta,\beta$ -caroten-4-onă (echinenonă, ECH),  $\beta,\beta$ -caroten-4,4'-dionă (cantaxantină, CAN) și 4,4'-diapo- $\psi,\psi$ -caroten-4,4'-dial (denumit de asemenea 4,4'-diapolicopendial, APO)

### 4.1.2 Calcul HMO, SCF-MO (AM 1 și PM 3). Momente de dipol

#### 4.1.2.1.4 Momente de dipol din date HMO

Am utilizat calcule simple HMO pentru sistemul de electroni  $\pi$  delocalizați al celor trei molecule [207]. Din densitatea electronilor  $\pi$  și ordinul legăturilor s-a realizat estimarea momentelor de dipol în cazul diferitelor legături, pe baza unor presupuneri logice. În timp ce pentru legăturile de tip CC s-au luat în considerare numai momente dipol de tip  $\pi$ , pentru legături de tip CO s-a inclus și o componentă  $\sigma$ . Aceste momente de dipol ale legăturilor individuale au fost compuse vectorial (vezi Fig.4.1.9 pentru compunerea momentelor de dipol pentru primele trei legături), începând cu legătura CO, despre care se presupune că este orientată orizontal direct pe substratul de apă, presupunând totodată că unghiurile legăturilor din sistemul conjugat sunt de  $120^\circ$  (hibridizare trigonală pentru toți atomii C și O).



**Figura 4.1.9.** Compunerea dipol momentelor pentru primele 3 legături și descompunerea momentului de dipol total în componente orizontale și verticale. Simboluri: cercuri negre-atom de  $C(sp^2)$ ; cercuri gri-atom de  $C(sp^3)$ ; cercuri albe-atom de  $O(sp^2)$ .

#### 4.1.2.2 Calcule SCF MO

S-au efectuat calcule MO mai complexe, referitor la toți electronii ( $\sigma$  și  $\pi$ ) pentru cele trei carotenoide (ECH, CAN și APO) toate în forma trans. Calculele s-au efectuat la nivelul Hartree-Fock restricționat (RHF) prin utilizarea a două metode semi-empirice SCF MO: Modelul Austin 1 (AM1) și Modelul Parametric PM3, cu ajutorul pachetului de software HyperChem7.5. Ele au fost de asemenea folosite la estimarea momentelor de dipol.

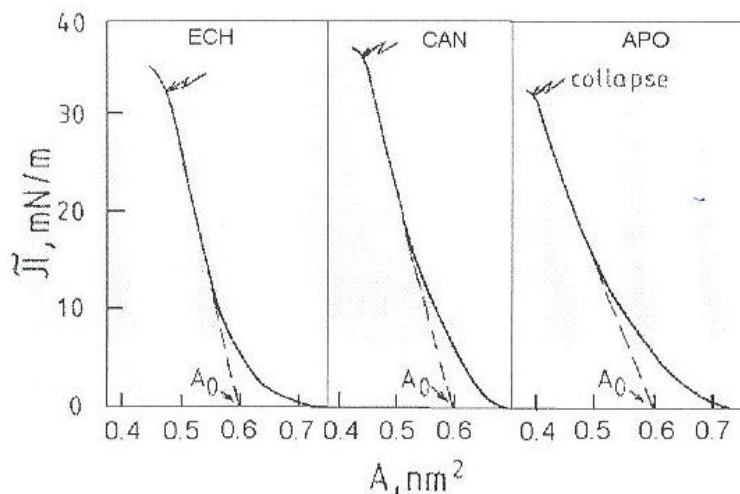
#### 4.1.3 Descrierea izotermelor de compresie

S-au înregistrat izotermele de compresie ale celor trei carotenoide (ECH, CAN și APO) etalate la interfața aer/apă (Fig.4.1.10). Având ca punct de plecare aceste izoterme de compresie, s-au stabilit caracteristicile superficiale, și anume: presiune de colaps  $\pi_c$ , modul de compresie superficială  $C_s^{-1}$ , și parametri de interacțiune  $A'_o$  (Tabelul 4.1.1).

#### 4.1.4 Geometrie moleculară. Împachetare în monostrat

Componenta orizontală a momentului de dipol în cazul primelor trei legături din sistemul conjugat  $\mu_{h3}$ , adică momentul de dipol al grupului principal, scade în ordinea ECH>CAN>APO, asemănător cu valorile  $\alpha$  și  $C_s^{-1}$  stabilite experimental,  $\alpha$  fiind o măsură pentru forța de atracție intermoleculară, și  $C_s^{-1}$  modulul de compresie superficială.





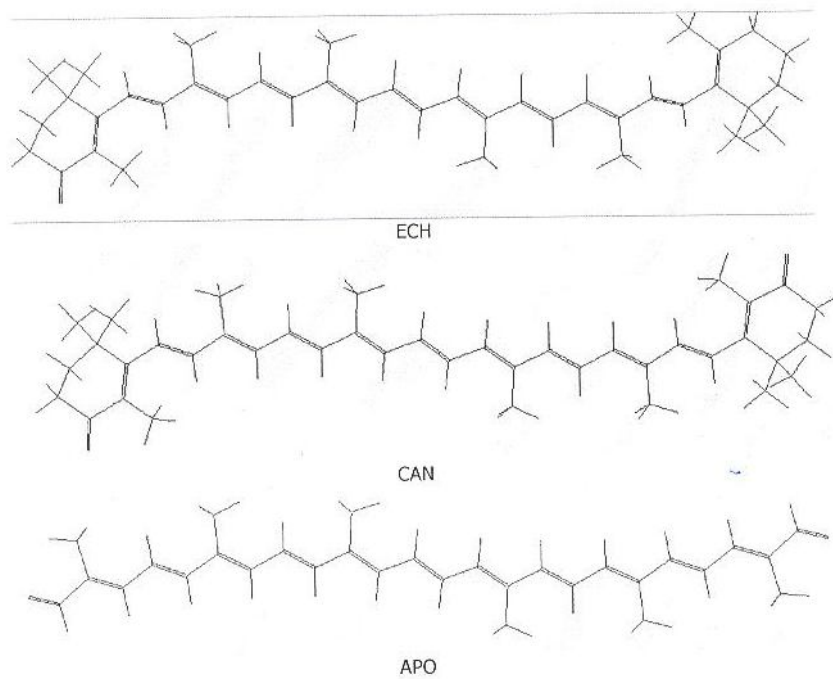
**Figura 4.1.10.** Izoterme de compresie: presiune superficială funcție de arie moleculară pentru carotenoidele ECH, CAN și APO

**Tabelul 4.1.1.** Caracteristicile superficiale a celor trei carotenoide studiate

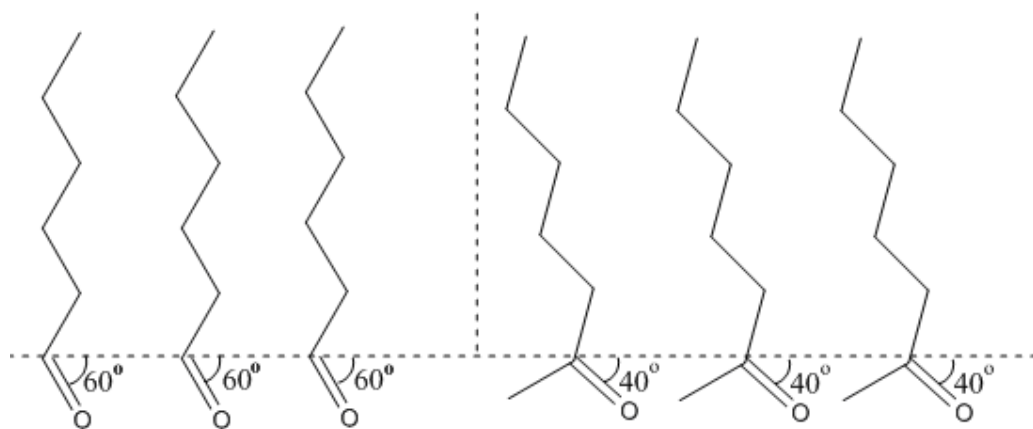
Carotenoid	$\pi_c$ ( $mN \cdot m^{-1}$ )	$C_s^{-1}$ ( $mN \cdot m^{-1}$ )	$\alpha \cdot 10^{30}$ ( $N \cdot m^2$ )	$A_0'$ ( $nm^2$ )
ECH	32	151	9.02	0.438
CAN	36	145	8.74	0.432
APO	32	95	6.71	0.392

Fig.4.1.11. arată geometriile optimizate așa cum rezultă din calcule PM3 în planul primelor două axe inerțiale.

Calcululele semi-empirice SCF-MO în cazul celor trei carotenoide studiate duc la rezultate generale asemănătoare cu cele indicate de calculele HMO. Momentele de dipol ale grupelor polare se corelează cu caracteristicile termodinamice de suprafață urmărite. În cazul moleculelor de echinenonă (ECH) și cantaxantină(CAN), orientarea moleculară în monostratul condensat este considerată perpendiculară pe interfața aer/apă și monostratul care rezultă din această împachetare moleculară este destul de rigid, pe când moleculele APO au o orientare diferită și compresibilitate ridicată. Aceste molecule sunt deviate din poziția verticală, adică înclinate pentru a diminua unghiul legăturii C=O cu linia de contact aer/apă (4.1.15). Unghiul ar trebui să fie de aproximativ 40°.



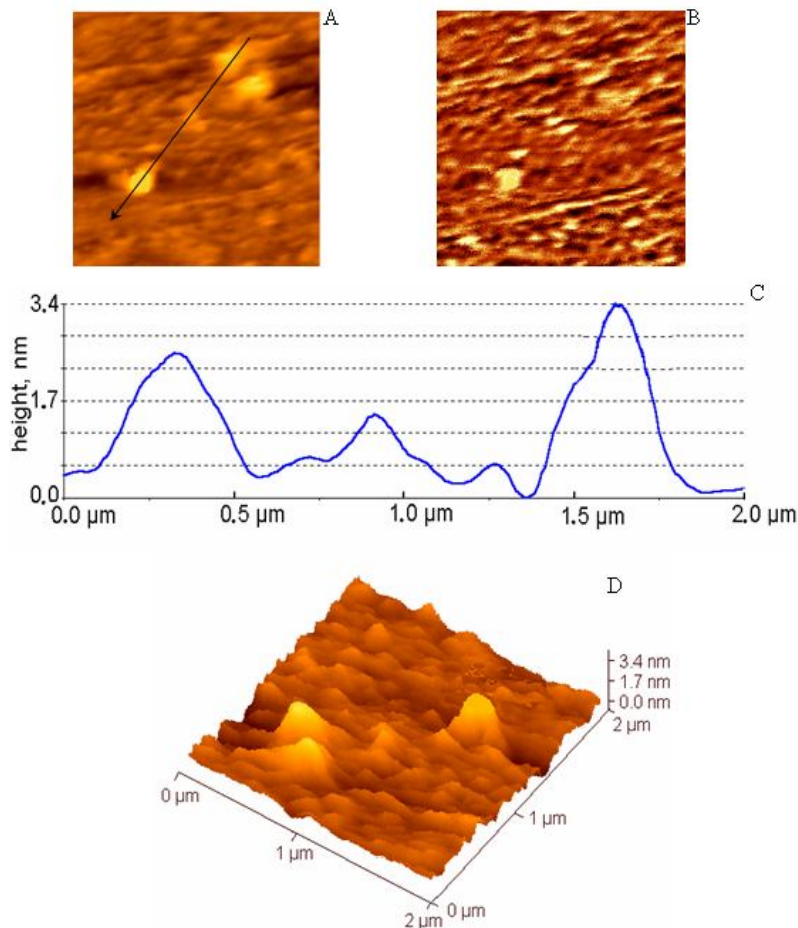
**Figura 4.1.11.** Geometrii optimizate (calc. PM3) pentru moleculele celor trei carotenoide



**Fig. 4.1.15** Orientarea moleculelor de APO la interfața aer/apă

## 4.2 CARACTERIZAREA FIZICO-CHIMICĂ A UNOR FILME DE DIPALMITOIL FOSFATIDIL COLINĂ (DPPC) PE SUBSTRAT DE ALUMINIU

Pentru modelarea membranelor s-au folosit diferite modele printre care monostraturile de dipalmitoilfosfatidilcolină, DPPC, denumite și nanostraturi, veziculele lipidice sau lipozomii și filmele Langmuir-Blodgett (LB) studiate prin diferite tehnici: tehnica Langmuir, tehnica Langmuir-Blodgett (LB) asociată cu microscopia de forță atomică (AFM). Nanostraturile Langmuir de DPPC în absența și prezența procainei (P) la interfața aer/apă au fost studiate folosind izotermele de compresiune. Filmele Langmuir-Blodgett transferate pe suport de sticlă acoperită cu aluminiu au fost vizualizate prin spectroscopie de forță atomică (AFM), de ex. Fig. 4.2.4 [249, 571]. Analiza imaginilor AFM relevă diferențele dintre suprafețele filmului LB de DPPC pur și DPPC cu P, sugerând faptul că există o modificare a compoziției suprafeței.



**Fig.4.2.4** Imaginile AFM bidimensionale (2D) topografice (A) și de fază (B) ale filmelor LB de DPPC pur transferate pe suport de aluminiu la tranziția de faza principală la 8 mN/m; aria scanată  $2 \times 2 \mu\text{m}^2$ . Imaginea C reprezintă profilul secțiunii transversale de-a lungul săgeții din fig.A. Imaginea AFM topografică 3D (D) a imaginii 2D (fig.A).

Structurile experimentale ale filmului LB colapsat vizualizate cu AFM și profilul secțiunilor transversale pot fi explicate sugestiv cu ajutorul modelului de colaps prin nucleație și creșterea nucleelor. Imaginile AFM ale DPPC cu P relevă asocierea acestora în particule slab agregate la colaps avansat față de cazul filmului de DPPC pur.

Studiile noastre au arătat de asemenea, o stabilitate pe termen lung a filmelor de DPPC pur și a filmelor de DPPC cu P transferate pe suport de aluminiu. Această stabilitate ridicată poate include interacțiunea dintre moleculele de DPPC și dintre DPPC și P plus interacțiunea dintre suportul de aluminiu și moleculele formatoare de film.

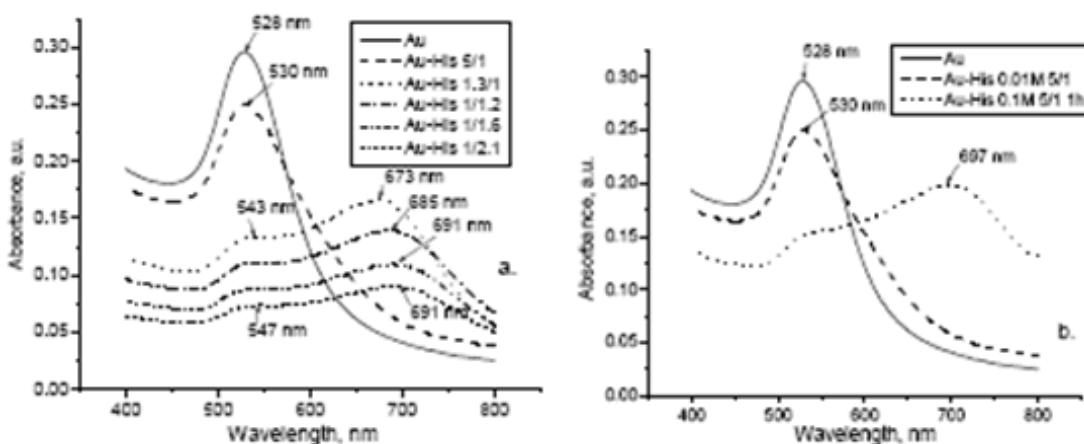
## 5. OBȚINEREA ȘI CARACTERIZAREA FIZICO-CHIMICĂ A UNOR STRUCTURI SUPRAMOLECULARE FORMATE DIN METALE NOBILE ȘI COMPUȘI BIOLOGIC ACTIVI

S-a realizat sinteza unor soluții coloidale conținând nanoparticule de aur [328] și de argint [329].

### 5.3 METODE DE CARACTERIZARE FIZICO-CHIMICĂ A SISTEMELOR CARE CONȚIN NANOPARTICULE DE AUR

Atât soluțiile coloidale conținând doar nanoparticule de metal nobil, cât și cele la care s-au adăugat biomolecule (aminoacizi, acid lipoic) au fost caracterizate prin spectroscopie UV-VIZ, microscopie electronică de transmisie (TEM) și AFM.

#### 5.3.2.1 Spectre UV-VIZ



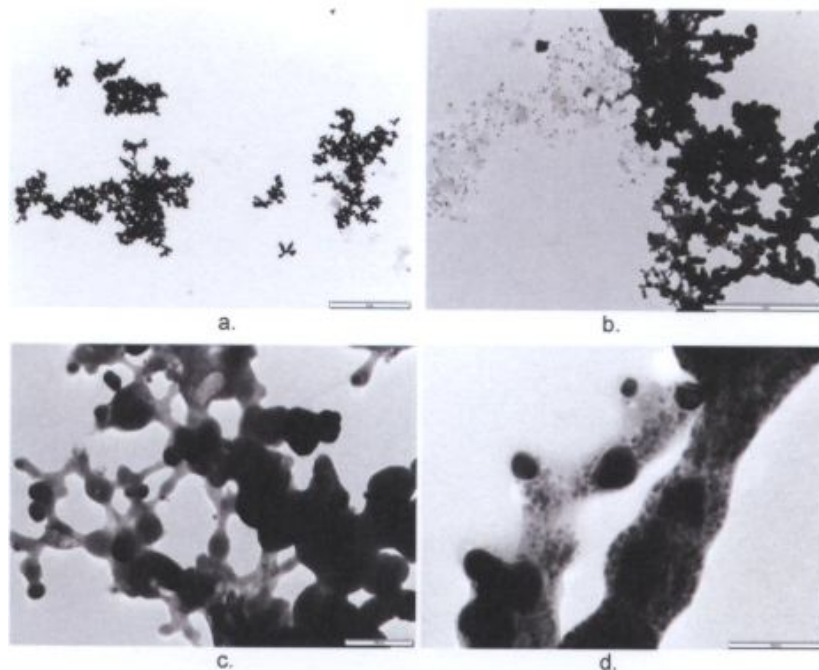
**Fig.5.3.7.** Spectrul optic al soluției coloidale de aur cu soluție de histidină 0,01 M în diferite raporturi (a) și cu soluții de histidină de diferite concentrații (b) [328]

În spectrele UV-VIZ se remarcă benzile caracteristice rezonanței plasmonilor de suprafață (SPR) ai nanoparticulelor metalice, iar adăugarea biomoleculilor duce la o deplasare a maximelor benzilor spre lungimi de undă mai mare, cu atât mai pronunțată, cu cât interacțiunea este mai puternică. Autoagregarea nanoparticulelor mediată de biomolecule se reflectă printr-o lărgire a benzilor de absorbție și o delasare batocromă pronunțată (Fig. 5.3.7.)

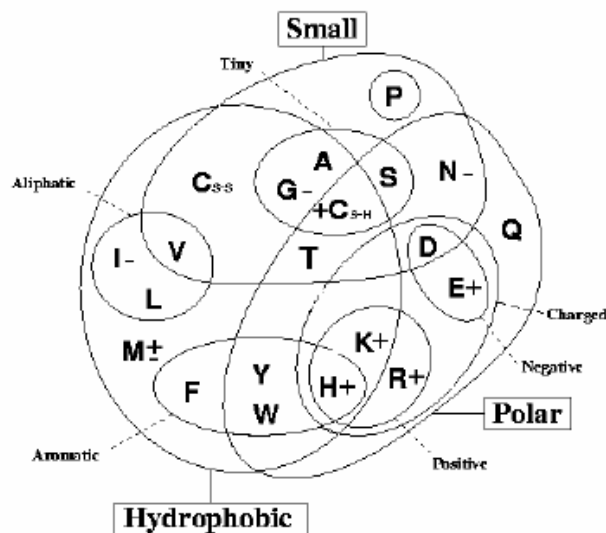
Legarea aminoacizilor cu interfața nanoparticulei de aur se poate realiza prin funcția amino, sau în cazul celor conținând sulf, prin intermediul acestui atom.

### 5.4.1.2 Imagini TEM

Imaginile TEM vizualizează nanoparticulele metalice și agregatele formate din aceste particule în prezența biomoleculor (Fig. 5.4.6).



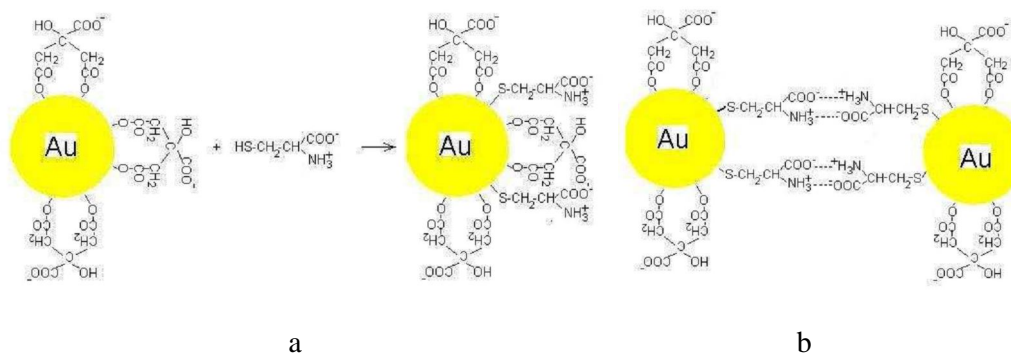
**Fig.5.4.6.** Imagini TEM ale nanoparticulelor de argint cu acidul  $\alpha$ -lipoic. Barele din imagini corespund la 5  $\mu\text{m}$  (a), 2  $\mu\text{m}$  (b), 200 nm (c) și 100 nm (d) [329]



**Fig. 5.3.17.** Diagramă Venn grupând aminoacizii în funcție de proprietățile lor (adaptată după [45]). A – alanină, CS-H – cisteină, CS-S cisteină, D – acid asparagic, E – acid glutamic, F – fenilalanină, G – glicină, H – histidină, I – izoleucină, K – lizină, L – leucină, M – metionină, N – asparagină, P – prolină, Q – glutamină, R – arginină, S – serină, T – treonină, V – valină, W – triptofan, Y – tirozină.

Pentru a raționaliza comportarea aminoacizilor cercetați față de nanoparticulele de aur, folosim o diagramă Venn (Fig. 5.3.17), care grupează aminoacizii după proprietățile lor. Aminoacizii pentru care s-a găsit că interacționează puternic cu nanoparticulele de aur și inițiază agregarea lor au fost notate cu “+”, iar cei care au produs doar ușoare deplasări ale benzii de absorbție UV-VIZ, cu “-”.

Un mecanism posibil pentru legarea unui aminoacid la nanoparticula de aur și formarea de agregate de particule este prezentat pentru cisteină în Fig.5.3.18.



**Fig. 5.3.18.** Un model pentru legarea cisteinei la nanoparticula de aur acoperită cu citrat (a) și pentru formarea de legături între nanoparticule de aur (b)

## **6. AUTOASAMBLAREA UNOR PROTEINE GLOBULARE SAU FIBROASE**

### **6.1. PROTEINA PRINCIPALĂ (PAC) DE REZERVĂ PROVENITĂ DIN CELULELE ALEURONE DIN SĂMÂNȚA DE ORZ**

Scopul acestui studiu este acela de a cerceta autoasamblarea straturilor de proteină PAC adsorbită pe suport solid. Atenția principală se îndreaptă spre determinarea structurii de suprafață a straturilor uscate de proteină și apariția de nanoparticule de proteină în interiorul straturilor de proteină. Structura straturilor de proteină adsorbită pe sticlă a fost studiată în funcție de timpul de adsorbție, de concentrația proteinei, pH și forța ionică. Din câte cunoaștem, acesta este primul studiu cu privire la adsorbția proteinei PAC pe suport solid și include detalii la scară nanometrică asupra structurii straturilor de proteină PAC [359]. Proteina PAC prezintă o structurare unică în filmul adsorbit pe suportul de sticlă investigat la AFM. Un asemenea proces de structurare moleculară și supramoleculară poate să apară în interiorul vacuolelor care stochează proteinele în procesul de dezvoltare a grăunțelor din cereale.

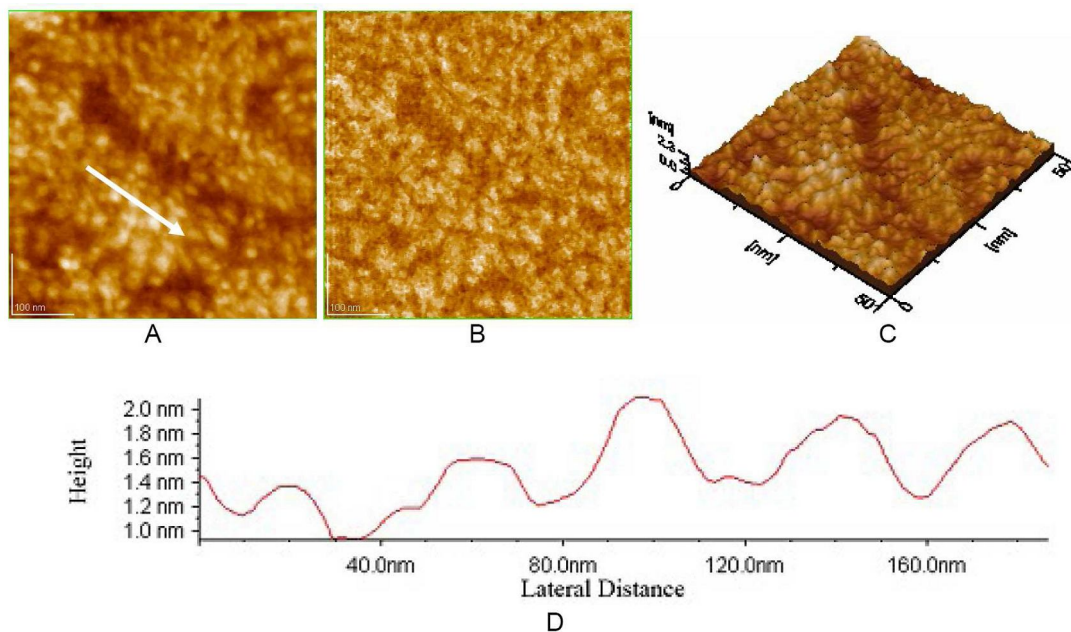
### **6.2 SISTEME FORMATE DIN ALBUMINĂ SERICĂ BOVINĂ ȘI MELATONINĂ. SIMULAREA UNOR FENOMENE INTERFACIALE DE LA NIVELUL BIOMEMBRANELOR**

Se urmărește determinarea efectelor melatoninei asupra filmelor auto-asamblate de albumină serică bovină (BSA) adsorbite la interfața aer/soluție apoasă, aproape de pH-ul fiziologic [337]. Datele noastre experimentale, care arată că melatonina interacționează specific cu BSA. Melatonina crește presiunea interfacială a filmelor de BSA adsorbite, exercitând un substanțial efect de stabilizare asupra filmelor interfaciale de BSA autoasamblate la interfața aer/apă. Rezultatele noastre confirmă atât implicarea melatoninei în interacțiuni specifice cu BSA, cât și efectul ei remarcabil asupra stabilizării compușilor biologici la interfețe fluide.



### 6.3. MORFOLOGIA COLAGENULUI ȘI A UNOR MEDICAMENTE ANTI-CANCER ASAMBLATE PE MICA

Autoasamblările colagenului de tip I (COL) din tendonul lui Achille de bovină cu unele medicamente anti-cancer, precum 5-fluorouracil (FLU) sau doxorubicina (DOX), pe substrat de mică, au fost investigate folosind microscopia de forță atomică (AFM) [576]. Imaginile AFM arată diferite morfologii ale auto-asamblărilor formate din COL, COL-FLU și COL-DOX (Fig. 8). Datele sugerează că medicamentele anticancer conduc la formarea autoasamblărilor de COL cu un grad mare de stabilitate, prezentând un nivel înalt de ordine, la nivel nanometric în cazul straturilor adsorbite pe suprafața de mică. Interacțiunea acestor autoasamblări cu suprafața de mică este puternică, iar interacțiunile specifice dintre molecule în interiorul straturilor auto-asamblate ar putea fi explicată prin intermediul legăturilor de hidrogen, dar nu se poate exclude nici mecanismul de simplă înglobare a moleculelor de medicament în matricea de colagen.

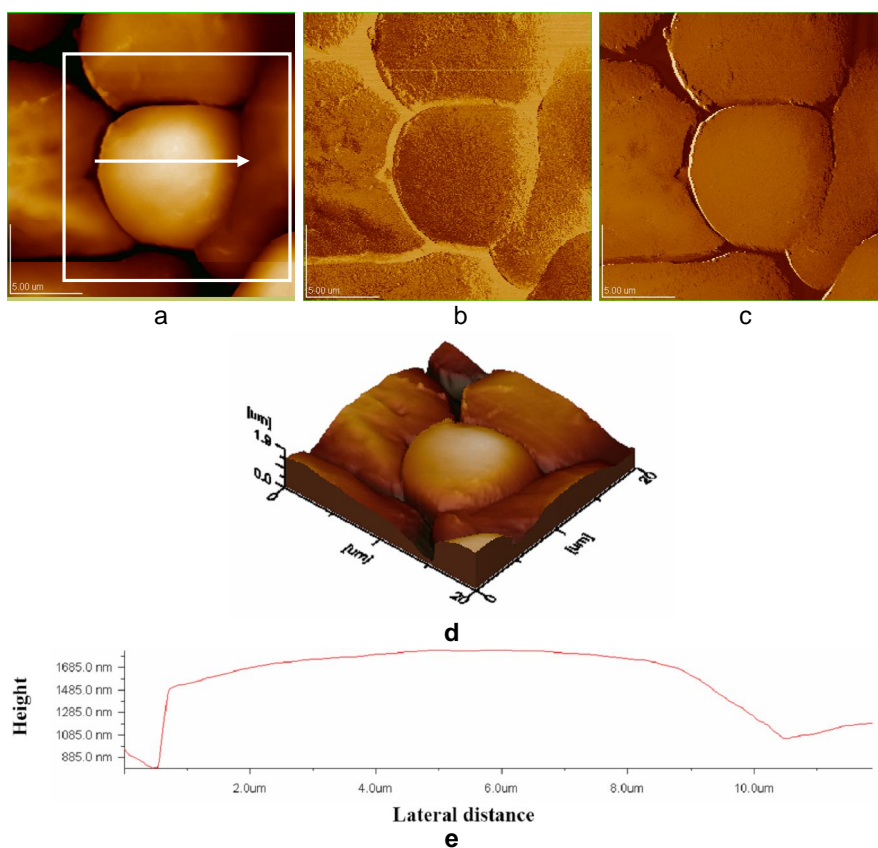


**Figura 8.** Filmul de colagen mixat cu 5-fluorouracil pe mică. A) topografie 2D; B) imagine de fază; C) topografie 3D; D) Secțiune transversală de-a lungul săgeții în Fig. 8A. Aria scanată 0,5  $\mu\text{m}$  x 0,5  $\mu\text{m}$ .

## 7. STRUCTURA CHIMICĂ ȘI MORFOLOGICĂ A GRANULELOR DE AMIDON

### 7.2.1.2 Imagini AFM

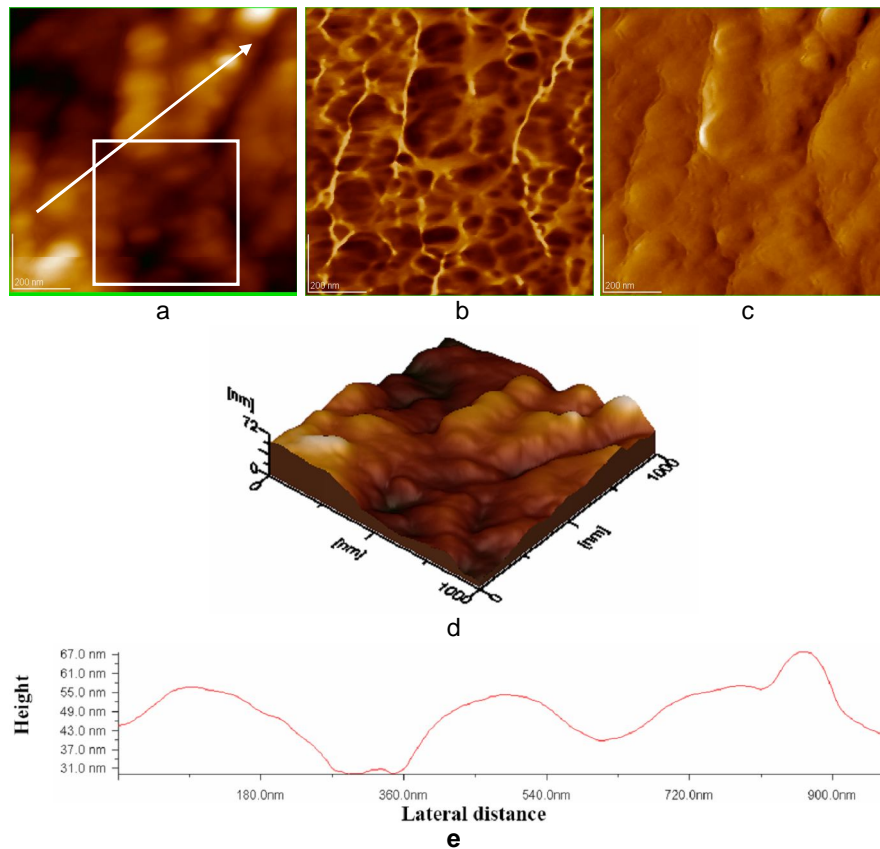
Microscopia de forță atomică (AFM) a fost folosită pentru a investiga micro și nanostructurile granulelor de amidon din porumb cultivat în România [432, 433]. Dimensiunea, forma și morfologia de suprafață a granulelor de amidon nativ din porumb sunt ilustrate prin astfel de imagini. O selecție a imaginilor AFM ale granulelor de amidon din porumb compactate în tablete este prezentată în Fig. 1, iar a celor întinse ca film subțire – în Fig. 7. Din imaginile AFM, topografiile 2D (Figura 1a, 7a) și topografiile 3D (Figura 1d, 7d) precum și din imaginile de fază (Figura 1b, 7b) și imaginile de amplitudine (Figura 1c, 7c), se poate observa structurarea superficială a granulelor de amidon, în special prezența ieșiturilor (noduli sau particule mici rotunjite sau alungite).



**Figura 1.** Imagini AFM ale amidonului din porumb compactat în tabletă. Aria scanată 20 μm x 20 μm. a) imagine topografică 2D; b) imagine de fază; c) imagine de amplitudine; d) imagine topografică 3D; e) secțiune transversală de-a lungul săgeții în panoul a.

Structurile de suprafață investigate prin imagistica AFM, precum nodulii ieșiți în afară de pe suprafața granulelor de amidon, au diverse dimensiuni, aflate într-un spectru larg de valori, de la 30 nm la 80 nm. În mod frecvent, particulele fine s-au autoasamblat pe suprafața granulei în aranjamente destul de puternice, formând șiruri.

Organizarea superficială a granulei de amidon este probabil constituită din blocuri, ca elemente structurale, care au fost deja propuse pentru asocierea și clusterizarea moleculelor elicoidale de amilopectină înăuntrul granulei de amidon și pe suprafața acesteia. Noi sugerăm că cele mai mici particule care au fost vizualizate ar putea de asemenea să corespundă clusterilor individuali ai amilopectinei, ceea ce este în acord substanțial cu modelul de cluster propus și cu conceptul blocurilor admise în literatura de specialitate. Existența unor zone destul de netede cu o rugozitate superficială scăzută ori zone mai rugoase pe granulele de amidon este confirmată.

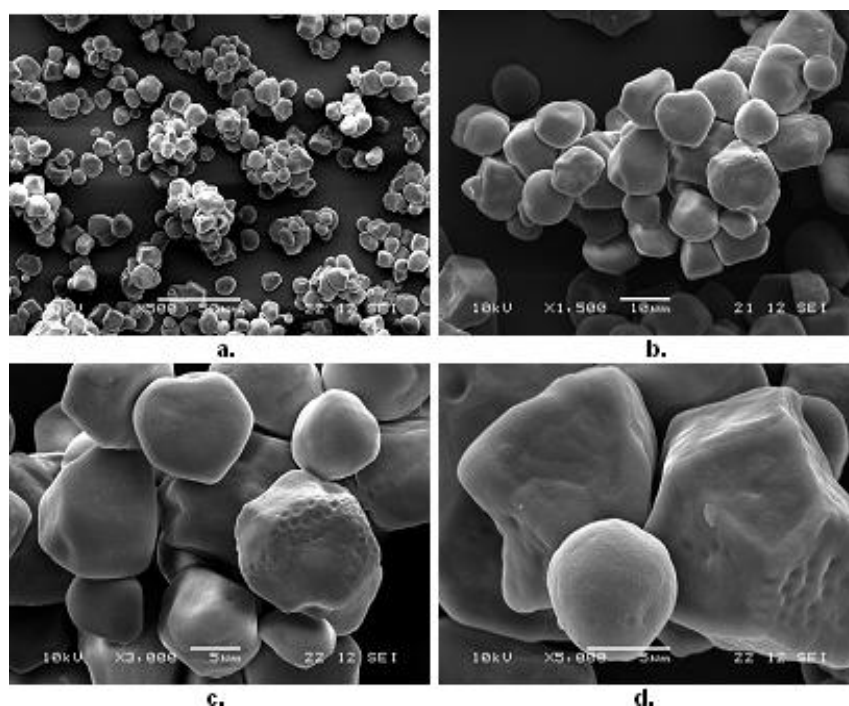


**Figura 7.** Imagini AFM ale amidonului din porumb întins ca și film subțire. Aria scanată 1  $\mu\text{m}$  x 1  $\mu\text{m}$ . a) imagine topografică 2D; b) imagine de fază; c) imagine de amplitudine; d) imagine topografică 3D; e) Secțiune transversală de-a lungul săgeții în panoul a.

## 7.2.2 Imagistica SEM

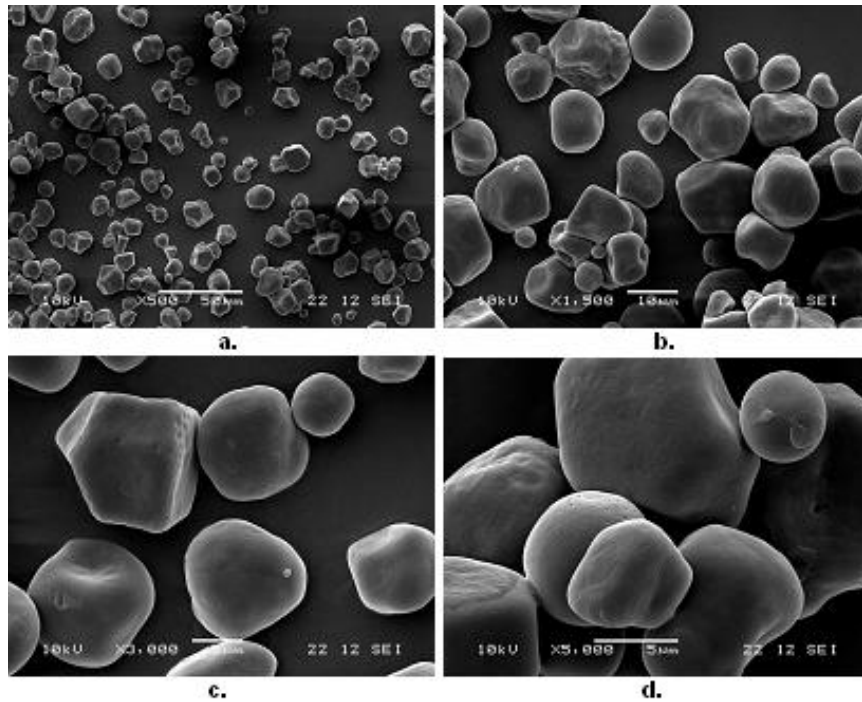
### 7.2.2.2 Imagini SEM

Imagini SEM ale granulelor de amidon din cartof depuse în film subțire, examinate folosind tehnica SEI, sunt prezentate în Figura 8 pentru diverse arii de măsurare. Imaginile analoge pentru granulele de amidon din porumb sunt date în Fig. 9.

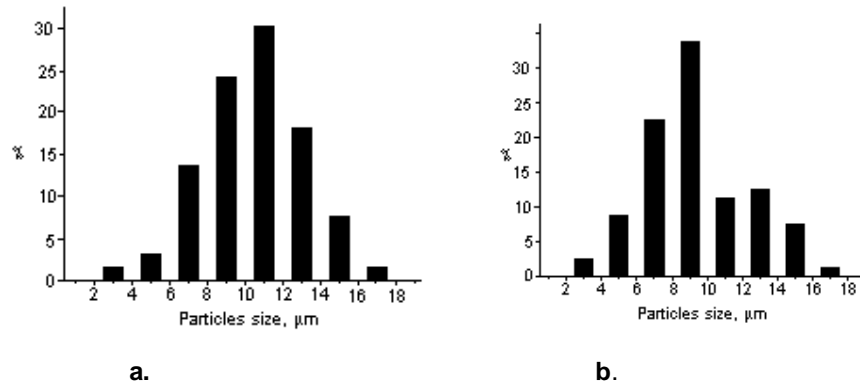


**Figura 8.** Granule de amidon din cartof (proba 1) vizualizate cu ajutorul SEM (SEI), Lungimea barelor : 50 µm (a); 10 µm (b); 5 µm (c); 5 µm (d).

Din măsurarea unui număr mare de particule (câteva sute), folosind SEM, dimensiunea medie (echivalentă cu diametrul granulelor) și abaterea standard (SDEV) au fost calculate, împreună cu unele valori extreme ale granulelor. Histogramele care prezintă distribuția după mărime a granulelor de amidon, obținute din imaginile SEM, sunt date în Figura 10. Distribuția după mărime este similară în cazul celor două probe, adică nu există diferențe semnificative între granulele de amidon din cartof (Fig. 10a) și porumb (Fig. 10b). Din aceste histogramele a fost dedusă granulometria probelor de amidon.



**Figura 9.** Granule de amidon din porumb (proba 2) vizualizate cu ajutorul SEM (SEI), Lungimea barelor : 50 µm (a); 10 µm (b); 5 µm (c); 5 µm (d).



**Figura 10.** Histogramele distribuției după mărime a granulelor în cazul amidonului din cartof, proba 1 (a) și a amidonului din porumb – proba 2 (b) în filme subțiri

Astfel, unele tipuri de amidon din România au fost investigate pentru prima dată în literatura de specialitate, folosind imagistica SEM, și granulometria lor a fost stabilită din histogramele rezultate din măsurarea dimensiunii granulelor. S-a putut realiza de asemenea o comparare a morfologiei granulelor de amidon românesc cu alte feluri de amidon publicate.

## 8. FORMAREA ȘI CARACTERIZAREA FIZICO-CHIMICA A UNOR STRUCTURI SUPRAMOLECULARE FORMATE DIN COMPUSI BIOLOGIC ACTIVI

### 8.1. STRUCTURI SUPRAMOLECULARE FORMATE DIN QUERCETINĂ ȘI $\beta$ -CICLODEXTRINĂ [489-496]

#### 8.1.2 Metode de caracterizare fizico-chimică

##### 8.1.2.1. Caracterizarea complexului de incluziune format din quercetină (Q) și $\beta$ -ciclodextrină ( $\beta$ -CD)

###### 8.1.2.1. 1. Spectroscopia FTIR

În regiunea spectrală dată în Fig.8.1.1, frecvența de întindere O-H pe  $\beta$ -CD, localizată la  $3380\text{ cm}^{-1}$ , este deplasată la  $3412\text{ cm}^{-1}$  pentru compușii *co* și *fd*. Probabil că unele legături de hidrogen sunt rupte. Este clar din Fig.8.1.2 că grupa C=O este implicată în procesul de complexare, frecvența ei de întindere fiind deplasată de la  $1664$  la  $1660\text{ cm}^{-1}$  pentru compușii *fd* și *co*. Aceasta subliniază faptul că grupa C=O (grupa cetonică), de la C4 al scheletului quercetinei, este implicată în legături de hidrogen la complexarea dintre Q și  $\beta$ -CD.

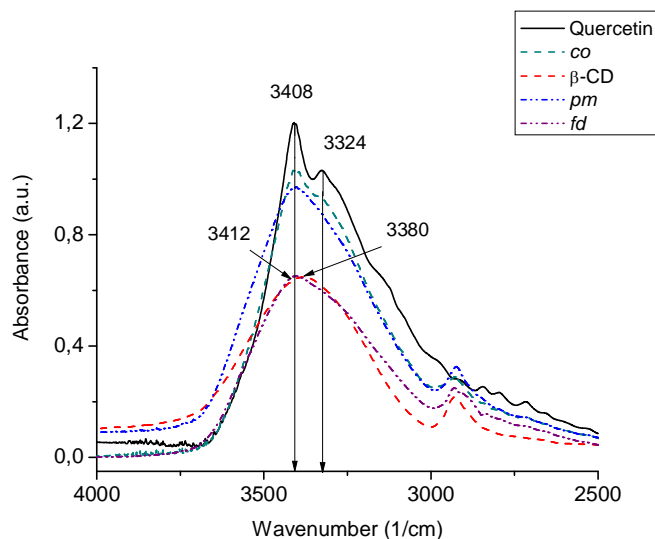


Fig. 8.1.1. Spectre FTIR ale quercetinei și  $\beta$ -ciclodextrinei pure și pentru compușii de incluziune ai Q cu  $\beta$ -CD, pentru domeniul spectral  $4000\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$ . Simboluri: coprecipitat (*co*), liofilizat (*fd*) și amestec fizic (*pm*).

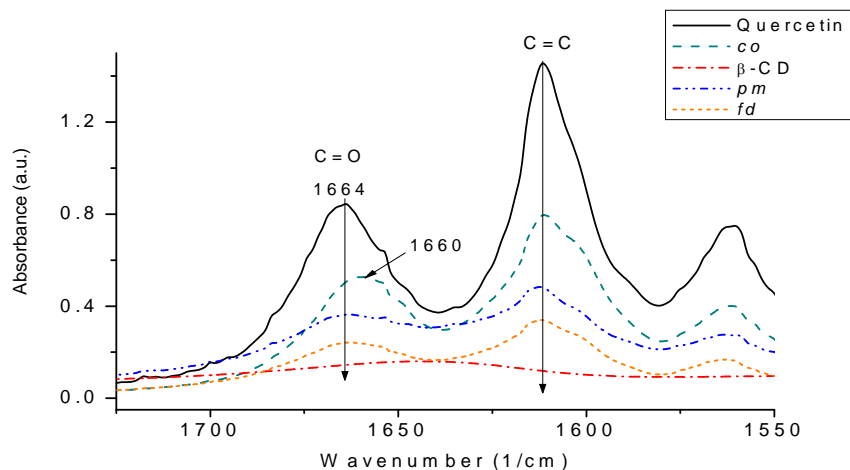
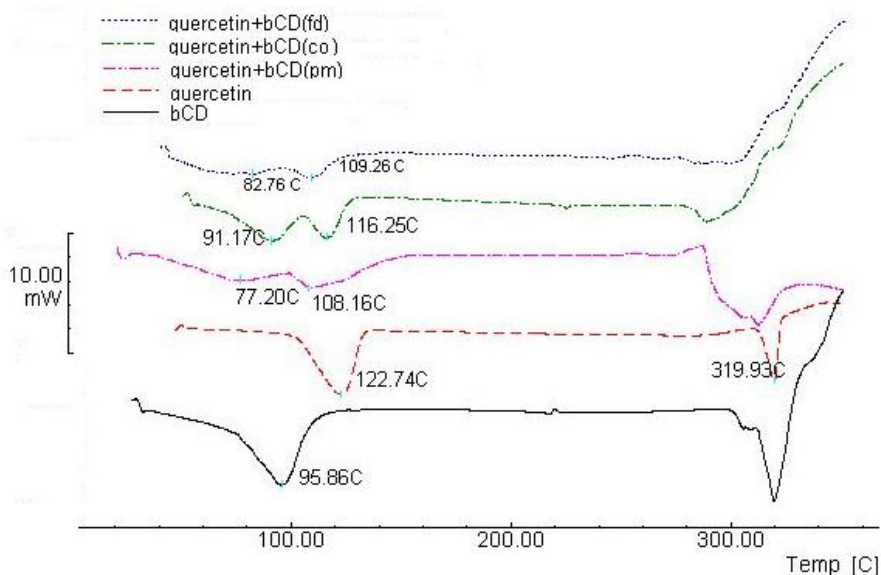


Fig. 8.1.2. Spectre FTIR ale quercetinei și  $\beta$ -ciclodextrinei pure și pentru compușii de incluziune ai Q cu  $\beta$ -CD, pentru domeniul spectral 1725-1550  $\text{cm}^{-1}$ .

### 8.1.2.1. 2. Calorimetria de baleiaj diferențial (DSC)

Curba DSC pentru  $\beta$ -ciclodextrină prezintă un pic endoterm larg (Fig.8.1.3) pentru domeniul de temperatură de la cca. 74 la 118°C, cu o temperatură a picului de cca. 95,8  $\pm$ 1,6 °C. S-a calculat entalpia,  $\Delta H$ , de cca. 209,3  $\pm$ 8,6 J/g și ea corespunde dehidratării și pierderii moleculelor de apă prin evaporare, din umiditatea reziduală existentă (sub 100°C), ca și din cele incluse în cavitate (peste 100°C). De la 290°C în sus există un nou pic endoterm, corespunzând topirii, urmate de descompunerea  $\beta$ -ciclodextrinei.



**Fig.8.1.3:** Termograme DSC, flux de căldură (efecte endoterme: în jos, mW, în funcție de temperatură, grade Celsius, C) pentru compușii puri,  $\beta$ -ciclodextrină ( $\beta$ -CD) și quercetină (Q) dihidrat, și compușii de incluziune Q:  $\beta$ -CD obținuți prin metodele de preparare: coprecipitare (*co*) și liofilizare (*fd*) și pentru amestecul fizic Q:  $\beta$ -CD (*pm*).

Curba DSC a quercetinei, un compus dihidrat, prezintă două procese endoterme. Primul este un pic endoterm destul de larg la cca.  $122,7 \pm 1,3$  °C și corespunde pierderii apei legate (entalpie  $254,2 \pm 8,8$  J/g). Al doilea profil endoterm prezintă o temperatură a picului de  $319,9 \pm 0,8$  °C și este legat de topirea compusului Q anhidru. Entalpia de  $81,2 \pm 1,3$  J/g și corespunde topirii compusului Q, urmată probabil de descompunerea sa.

Termograma amestecului fizic de Q și  $\beta$ -CD prezintă două endoterme largi între 60 și 100°C, datorate pierderii moleculelor de apă nelegate și o alta pentru domeniul de temperaturi de la 103 la 140 °C, corespunzând moleculelor de apă legate, cu valori  $\Delta H$  de cca.  $25,6 \pm 5,3$  J/g și de aproximativ  $64 \pm 10$  J/g, respectiv. A treia endotermă, mai largă, începe la 287°C și corespunde topirii amestecului fizic de Q și  $\beta$ -CD, urmată de descompunerea sa.

Curba DSC a compusului de incluziune coprecipitat din Q și  $\beta$ -CD prezintă două endoterme largi. Primul pic este caracterizat printr-o temperatură a picului de 91,17°C și  $\Delta H$  de  $68 \pm 8,3$  J/g, iar al doilea pic are temperatura picului de 116,25°C și  $\Delta H$  de  $42,2 \pm 7,8$  J/g. Ambele picuri corespund la pierderea moleculelor de apă. Picul de topire a quercetinei dispare din profilul termic, iar la cca. 280°C începe descompunerea complexului de incluziune.

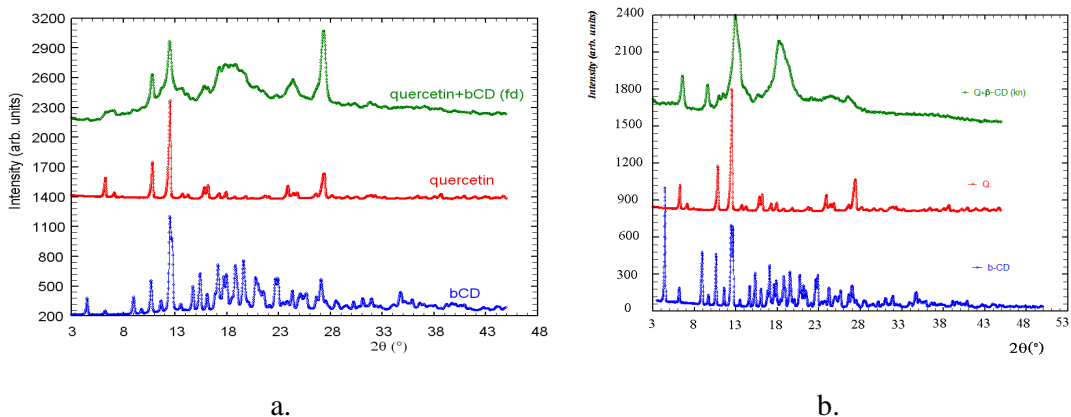
Termograma compusului de incluziune al quercetinei și  $\beta$ -CD, obținut prin metoda liofilizării prezintă un singur pic endoterm slab, la 109,26°C cu  $\Delta H$  de  $27,1 \pm 8,2$  J/g corespunzând pierderii moleculelor de apă. Decompunerea acestui complex începe la cca. 300°C, prezentând o stabilitate termică mai bună decât pentru complexul quercetină:  $\beta$ -CD (*co*), indicând că cea mai bună metodă pentru prepararea complexului de incluziune este prin liofilizare.

Aceste constatări ar putea fi considerate ca o evidență a interacțiunilor moleculare dintre componentele Q și  $\beta$ -CD în complexul de incluziune, confirmând astfel formarea complexului.

### 8.1.2.1. 3 Difractometria de raze X a pulberilor

În Fig.8.1.4 sunt prezentate spectrele de difracție a razelor X în pulberi, pentru  $\beta$ -CD, quercetină și pentru complexii lor de incluziune, pentru raportul molar 1: 1, preparați prin două metode diferite, prin liofilizare (*fd*, Fig.8.1.4a) și prin frământare (*kn*, Fig.8.1.4b).



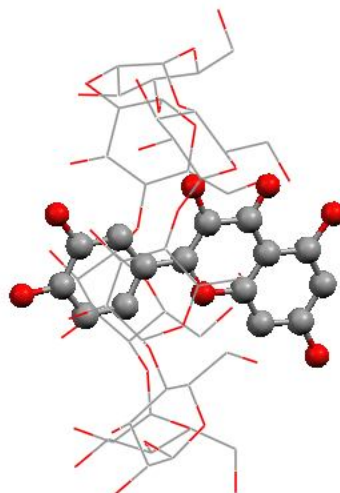


**Fig. 8.1.4.** Spectre de difracție a razelor X în pulberi pentru  $\beta$ -CD, Q și compusul lor de incluziune Q:  $\beta$ -CD, obținut prin tehnica (a) liofilizării (*fd*) și (b) frământării (*kn*).

Se poate vedea că difractogramele de raze X au trăsături diferite pentru ambii compuși de incluziune, cel de coprecipitare (*co*) și de liofilizare (*fd*), față de compușii inițiali (Q și  $\beta$ CD). Aceste constatări confirmă formarea complexilor de incluziune ai Q și  $\beta$ CD prin ambele tehnici *co* și *fd*.

### 8.1.2.2 Complexul de incluziune și geometria de asamblare supramoleculară

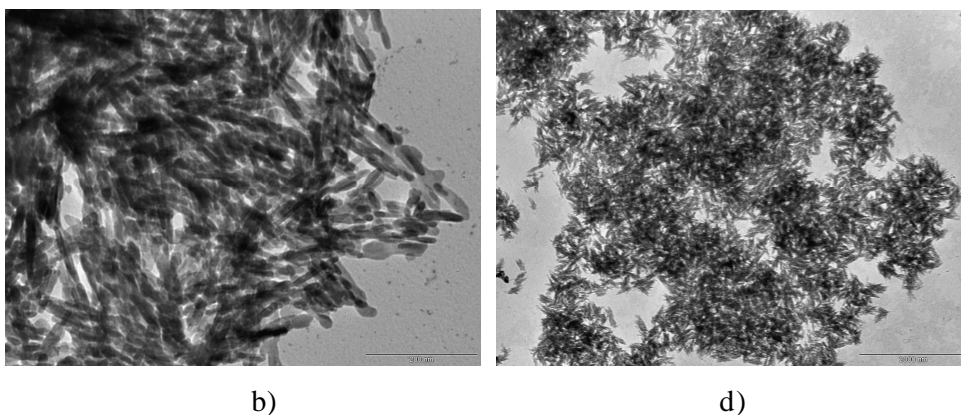
Geometria complexului a fost optimizată folosind algoritmul de mecanică moleculară al programului HyperChem. După cum se poate vedea în Fig.8.1.6, grupările cetonice (C=O la C4 ale inelului C al quercetinei) pot participa la formarea unei legături de hidrogen cu gruparea de hidroxil primar situată pe cavitatea de  $\beta$ -CD.



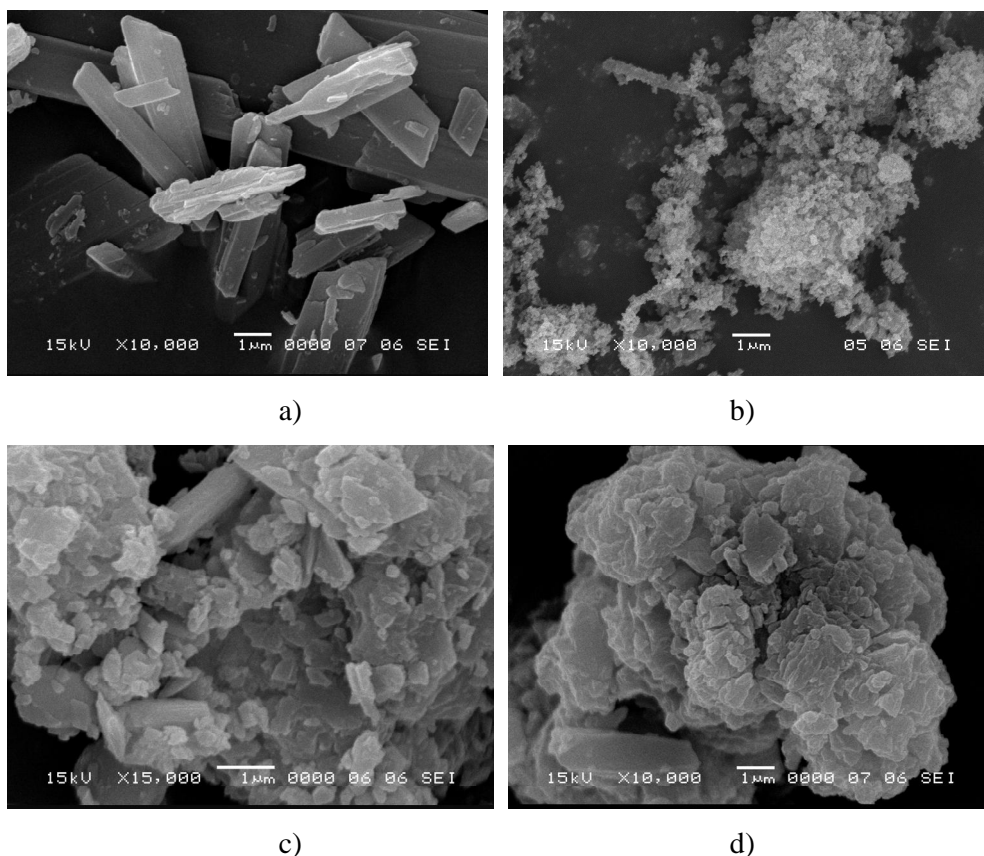
**Fig.8.1.6:** Model molecular propus pentru complexul de incluziune format din quercetină și  $\beta$ -ciclodextrină

### 8.1.3. Morfologie și structură

Quercetina,  $\beta$ -CD și complecșii lor de incluziune sunt investigați și caracterizați folosind imagini TEM, SEM și AFM și astfel sunt identificate agregate de diferite dimensiuni. Imaginile TEM (Fig.8.1.8) indică o organizare aleatoare a asociațiilor supramoleculare alungite destul de liniare ale moleculelor de quercetină, care se extind la sute de nanometri (Fig.8.1.8b) sau chiar extinse la câțiva  $\mu\text{m}$ . Toți complecșii de incluziune ce conțin  $\beta$ -CD și Q (obținuți prin frământare, co-precipitare și frământare, co-precipitare sau tehnici de liofilizare) prezintă o tendință de a forma aproape același tip de aranjamente în fire ca și în cazul quercetinei pure, după cum se evidențiază din măsurători TEM.



**Fig. 8.1.8.** Imagini TEM pentru quercetină (b) și complexul de incluziune Q:  $\beta$ -CD obținut prin liofilizare (fd) (d).

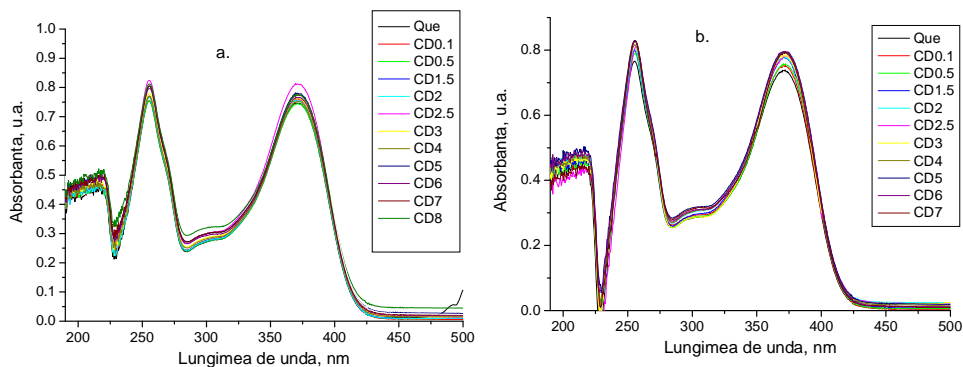


**Fig. 8.1.9.** Imagini SEM pentru quercetină (a),  $\beta$ -CD (b) complexul de incluziune Q:  $\beta$ -CD obținut prin frământare sau frământare și coprecipitare (c) complexul de incluziune Q:  $\beta$ -CD obținut prin liofilizare (d); Lungimea barei este 1  $\mu$ m.

În imaginile SEM (Fig. 8.1.9), complexii de incluziune formați de  $\beta$ -CD și Q (Fig. 8.1.9c și d) prezintă particule cu o morfologie comparabilă, practic independentă de modul de preparare (frământare, respectiv liofilizare în Fig. 8.1.9d). Morfologia și forma acestor particule sunt total diferite de a celor corespunzând componentilor puri, quercetină sau  $\beta$ -CD, relevând o structură diferită în fază solidă datorată interacțiunilor moleculare din rețeaua complexelor de incluziune, în acord total cu observațiile TEM.

#### 8.1.6.2. Estimarea experimentală a constantei de echilibru

Câteva din spectrele UV-VIS pentru soluțiile alcoolice apoase de quercetină cu  $\beta$ CD în diferite proporții, sunt date în Fig.8.1.13. pentru pH = 3. În toate soluțiile apar două picuri, cu maxime la 372 și 255 nm. Absorbanța la maxime prezintă o tendință generală crescătoare cu creșterea concentrației de  $\beta$ CD. S-au folosit trei medii apoase diferite și anume: pH 3, netamponat (pH 5.5) și pH 7.4, pentru a varia condițiile de mediu și interacțiunea dintre moleculele de  $\beta$ CD și Que.



**Fig.8.1.13.** Spectre optice ale soluțiilor de Que 0.04 mM cu conținut variabil de  $\beta$ CD, la pH = 3 (tampon citrat), la 2 min. după amestecare (a) și după 24 h (b).

Constanta de echilibru  $K$  a formării complexului molecular host-guest s-a evaluat folosind metoda Benesi-Hildebrand în 4 variante [566], pentru cele două picuri de absorbție. În Tabelul 8.1.2, sunt rezumate valori ale constantei de echilibru obținute de noi prin diferitele metode grafice.

**Tabelul 8.1.2.** Valori estimate pentru constanta de echilibru de legare pentru complexul  $\beta$ CD-Que

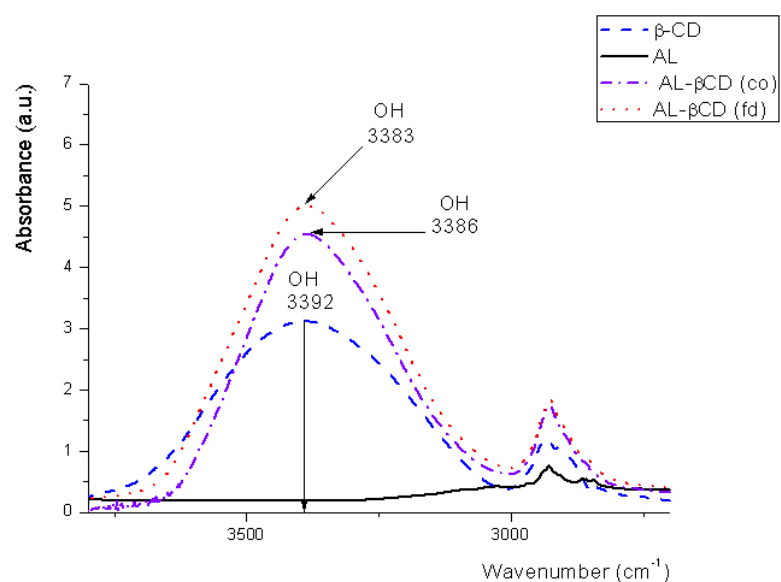
Metoda	Banda de abs. 371 nm	Banda de absorbție 256 nm
<b>pH = 3, după 2 min. din ec.(2)</b>	300 ( $r = 0,558$ )	150 ( $r = 0,434$ )
<b>pH = 3, after 24 h</b>		
din ec. (1)	$725 \pm 50$ (0,996)	$1100 \pm 250$ (0,931)
din ec. (2)	$760 \pm 100$ (0,995)	$650 \pm 170$ (0,973)
din ec. (3)	$750 \pm 70$ (0,967)	$1040 \pm 250$ (0,768)
din ec. (4)	$810 \pm 100$ (0,995)	$810 \pm 220$ (0,973)
Media	$750 \pm 150$	$900 \pm 400$
Media din 2 max	820	
<b>pH = 5.5</b>		
din ec. (1)	$710 \pm 70$ (0,990)	$570 \pm 170$ (0,858)
din ec. (2)	$610 \pm 100$ (0,990)	$530 \pm 160$ (0,959)
din ec. (3)	$740 \pm 90$ (-0,928)	$670 \pm 190$ (-0,711)
din ec. (4)	$680 \pm 110$ (0,990)	$710 \pm 210$ (0,959)
Media	$680 \pm 150$	$620 \pm 230$
Media 2 max	650	

La pH 7,4 ionizarea parțială a quercetinei și stabilitatea scăzută a formei ei anionice împiedică estimarea unor valori K sigure. Din valorile estimate ale constantelor de legare K, se poate calcula energia liberă Gibbs (entalpia liberă) de formare [524, 525] pentru complexul molecular host-guest. Valorile obținute din această relație sunt: -16,6 kJ/mol (pH = 3), -16,0 kJ/mol (pH = 5,5).

## 8.2. STRUCTURI SUPRAMOLECULARE FORMATE DIN $\beta$ -CICLODEXTRINĂ ȘI ACID LIPOIC

### 8.2.3. Caracterizarea fizico-chimică a complexului de incluziune format din acid $\alpha$ -lipoic (LA) și $\beta$ -ciclodextrină [533-536]

- Spectroscopie FTIR



**Fig. 8.2.2** Spectre FTIR ale acidului lipoic și  $\beta$ -ciclodextrinei pure și pentru compușii de incluziune ai LA cu  $\beta$ -CD, pentru domeniul spectral 3800-2700  $\text{cm}^{-1}$ . Simboluri: coprecipitat (*co*), liofilizat (*fd*).

Frecvența de întindere a grupei O-H, localizată a  $\sim 3392 \text{ cm}^{-1}$  în  $\beta$ -CD pură, este deplasată la 3386 (produs *co*) și 3383  $\text{cm}^{-1}$  (produs *fd*), respectiv datorită creșterii numărului de legături de hidrogen în cursul procesului de complexare. Nu se poate neglija nici expulzarea moleculelor de apă din cavitatea  $\beta$ -CD.

În regiunea spectrală 1800-1500  $\text{cm}^{-1}$  apar de asemenea modificări în urma complexării.

-  $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{O})$  a acidului lipoic este deplasată la frecvență mai înaltă, probabil din cauza distrugerii structurii cu legături puternice de hidrogen din substanța necomplexată, după formarea compusului de incluziune cu  $\beta$ -ciclodextrina.

-  $\nu(\text{OH})$  (modul de încovoiere) de la  $\beta$ -CD este deplasată la o frecvență mai joasă, ceea ce s-ar explica prin formarea de noi legături de hidrogen între  $\beta$ -CD și LA

## 8.2.4 STRUCTURA REȚELEI CRISTALINE FORMATĂ DIN COMPLEXUL DE INCLUZIUNE, ACID LIPOIC ȘI $\beta$ -CICLODEXTRINĂ

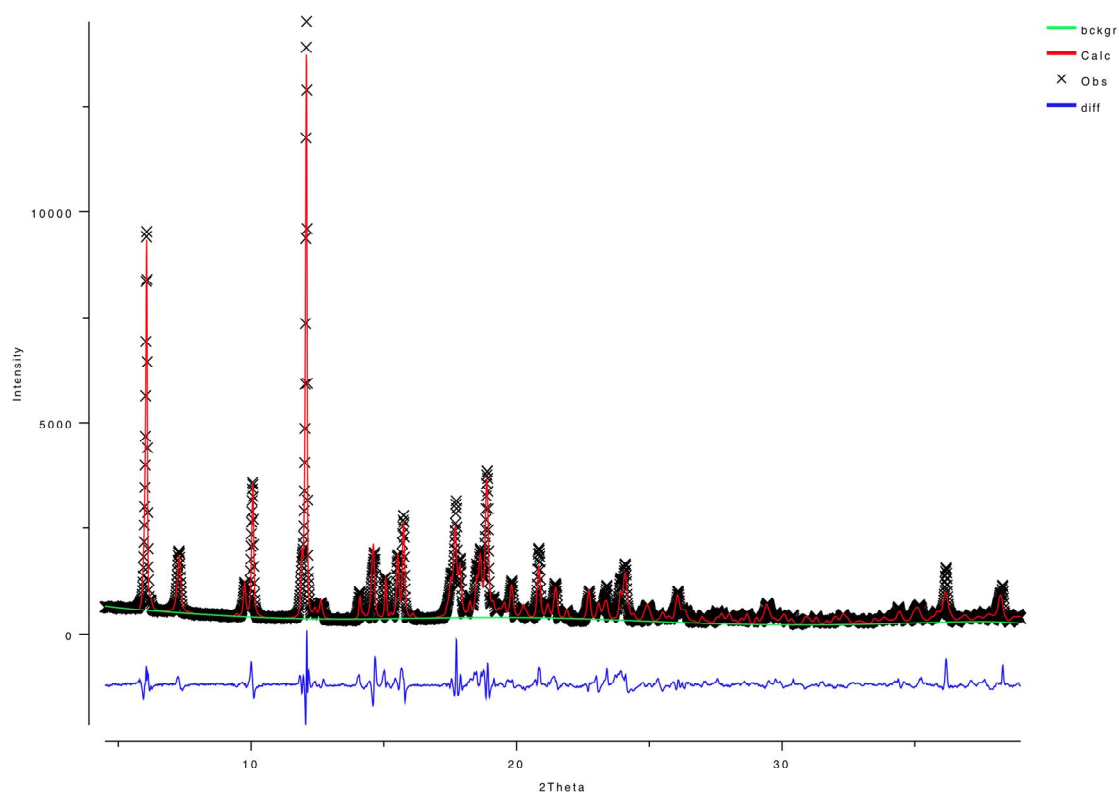


Figure 8.2.4.3. Spectre de difracție în pulveri ale complexului de incluziune (1:1)  $\beta$ -CD-LA ; spectru experimental (x x x x), spectrul calculat final după rafinare (linie) și diferența spectru experimental- calculat (linie, jos).

Pentru construirea modelului complexului de incluziune s-au folosit structurile de referință din Cambridge Structural Database [557-559].

### 8.2.4.3. Împachetarea moleculară și legături de hidrogen în complexul de incluziune $\beta$ -CD-acid lipoic (1:1)

**Tabel 8.2.4.2.** Caracteristicile moleculei de  $\beta$ -CD. D= distanțe între atomii O4(G<sub>n</sub>)...O4(G<sub>n+1</sub>);  $\varphi$  = unghiuri între atomii O4(G<sub>n-1</sub>)...O4(G<sub>n</sub>)...O4(G<sub>n+1</sub>); d=abateri de la planul celor mai mici pătrate prin cei șapte atomi O4(G<sub>n</sub>);  $\alpha$ =unghi diedru între planul O4(G<sub>n</sub>) și planul celor mai mici pătrate prin C2(G<sub>n</sub>),C3(G<sub>n</sub>), C5(G<sub>n</sub>) și O5(G<sub>n</sub>); D3=distanțe intramoleculare între atomii O3(G<sub>n</sub>)...O2(G<sub>n+1</sub>). Unghi de torsiune  $\tau_a$ =O5(G<sub>n</sub>)-C5(G<sub>n</sub>)-C6(G<sub>n</sub>)-O6(G<sub>n</sub>) și  $\tau_b$ =C4(G<sub>n</sub>)-C5(G<sub>n</sub>)-C6(G<sub>n</sub>)-O6(G<sub>n</sub>).

Reziduu	D(Å)	$\varphi$ (°)	d(Å)	$\alpha$ (°)	D3(Å)	$\tau_a$ (°)	$\tau_b$ (°)
G1	5.44(4)	128.0(9)	0.123(14)	66.3(5)	3.10(3)	93.1(18)	-135.2(19)
G2	5.58(4)	127.8(7)	-0.07(3)	88.7(10)	2.52(4)	-104(3)	29(3)
G3	5.38(5)	101.8(7)	0.12(3)	89.0(13)	3.23(4)	-120(4)	11(4)
G4	4.71(5)	153.8(10)	0.30(4)	81.9(11)	2.90(4)	-38(3)	93(3)
G5	5.22(5)	129.2(9)	-0.63(3)	69.7(11)	3.33(3)	-157(3)	-33(4)
G6	5.55(3)	98.8(6)	0.41(3)	88.3(11)	2.74(3)	-168(3)	-45(3)
G7	4.42(3)	150.8(7)	0.00(3)	76.0(11)	2.99(2)	-54(4)	75(4)

Cei șapte atomi de O4(G<sub>n</sub>) glicozidici din  $\beta$ -CD-LA (1:1) formează un heptagon distorsionat, având în vedere abaterile mari ale distanțelor interatomice (4.42 – 5.58 Å) și ale unghiurilor interatomice (99 – 154°) (Tab. 8.2.4.2) de la valorile de 4.38 Å și 128.6° dintr-un heptagon ideal nedistorsionat.

Cele șapte unități de glucoză au conformații scaun ușor distorsionate cu unghiuri theta de încrețire între 0 – 7°, provenind din modelul  $\beta$ -CD folosit pentru a construi compusul de incluziune  $\beta$ -CD-LA.

Atomii de oxigen O6 din G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub>, G<sub>6</sub>, G<sub>7</sub> sunt în afara cavității ciclodextrinei, iar atomii O6 din G<sub>1</sub> și G<sub>5</sub> sunt îndreptați spre cavitatea macrociclului și îngustează fețe opuse ale feței primare a  $\beta$ -CD.

În general, se formează legături de hidrogen cu O6(G<sub>n</sub>) din moleculele vecine de ciclodextrină, dacă atomii O6(G<sub>n</sub>) sunt în aceeași poziție ca și planul C2C3C5O5. Faptul că niciun atom de oxigen O6 din complexul de incluziune  $\beta$ -CD-LA nu satisface aceste criterii explică prezența unei singure legături de H între O6(G<sub>4</sub>) – O6(G<sub>7</sub>) ai ciclodextrinelor vecine și implicarea lor extensivă în legături de hidrogen intramoleculare (Tab. 8.2.4.3).

**Tabel 8.2.4.3.** Lungimile legăturilor de hidrogen intramoleculare. Primul indice se referă la notația uzuală pentru unitatea glicozidică, ca în Fig. 8.2.4.1. Al doilea indice corespunde numărului unității glicozidice în macrociclul  $\beta$ -CD.

Grupe –OH primare ale $\beta$ -CD		Grupe –OH secundare ale $\beta$ -CD	
Atomi legați	Lungime (Å)	Atomi legați	Lungime (Å)
O <sub>62</sub> – O <sub>43</sub>	2.32	O <sub>22</sub> – O <sub>31</sub>	3.10
O <sub>62</sub> - O <sub>53</sub>	2.45	O <sub>23</sub> - O <sub>32</sub>	2.52
O <sub>63</sub> – O <sub>44</sub>	2.75	O <sub>25</sub> – O <sub>34</sub>	2.90
O <sub>63</sub> – O <sub>54</sub>	2.70	O <sub>27</sub> – O <sub>36</sub>	2.74
O <sub>64</sub> – O <sub>45</sub>	2.84	O <sub>21</sub> – O <sub>37</sub>	2.99
O <sub>65</sub> – O <sub>46</sub>	2.88		
O <sub>65</sub> – O <sub>56</sub>	2.38		
O <sub>66</sub> – O <sub>47</sub>	2.71		
O <sub>66</sub> – O <sub>57</sub>	2.44		
O <sub>67</sub> – O <sub>57</sub>	2.83		

Ciclodextrinele sunt împachetate în aranjament tip canal, cap-la-cap, moleculele de ciclodextrină formează dimeri tubulari în care muchiile lor primare sunt legate între ele printr-o legătură de hidrogen și puține contacte intermoleculare O<sub>6</sub> ... O<sub>6</sub> apropiate. Cele două muchii secundare ale fiecărui dimer sunt de asemenea implicate în două interacțiuni prin legături de H cu muchiile secundare ale dimerilor adiacenți.

Trei molecule de apă (O<sub>71</sub> – O<sub>73</sub>) contribuie la legăturile de H dintre fețele primare ale dimerilor  $\beta$ -CD, iar o moleculă de apă (O<sub>74</sub>) la legătura de H a dimerilor corespunzând fețelor secundare. Împachetarea tip canal a moleculelor de CD cu molecule de apă prezente între straturile de CD este arătată în Figura 8.2.4.5.

#### 8.2.4.4. Modul de incluziune și conformația oaspetelui.

Molecula LA este inclusă în cavitatea ciclodextrinei prin muchia primară (fața îngustă) cu inelul pentaatomic aproape de planul macrociclului O<sub>4</sub>(G<sub>n</sub>). Atomul de S<sub>4</sub> al moleculei-oaspete LA este localizat la o distanță  $d = 0.406(15)$  Å de acest plan. Molecula LA este conectată printr-o legătură de hidrogen C-H...O de molecula de ciclodextrină în care este docată, iar oxigenul ei carboxilic O<sub>11</sub> este legat printr-o legătură de hidrogen de una dintre



moleculele de apă (O72).

În plus, oxigenul carboxilic O11 al LA este în contact strâns cu glucoza G<sub>2</sub> a unei molecule vecine de ciclodextrină. Văzute din josul axei *b*, două molecule LA înrudite prin simetrie au catenele lor de acid gras în afara cavității hidrofobe a CD și ele umplu spațiul dintre CD-urile ușor deplasate ale unui dimer (Fig. 8.2.4.4b, 8.2.4.5b).

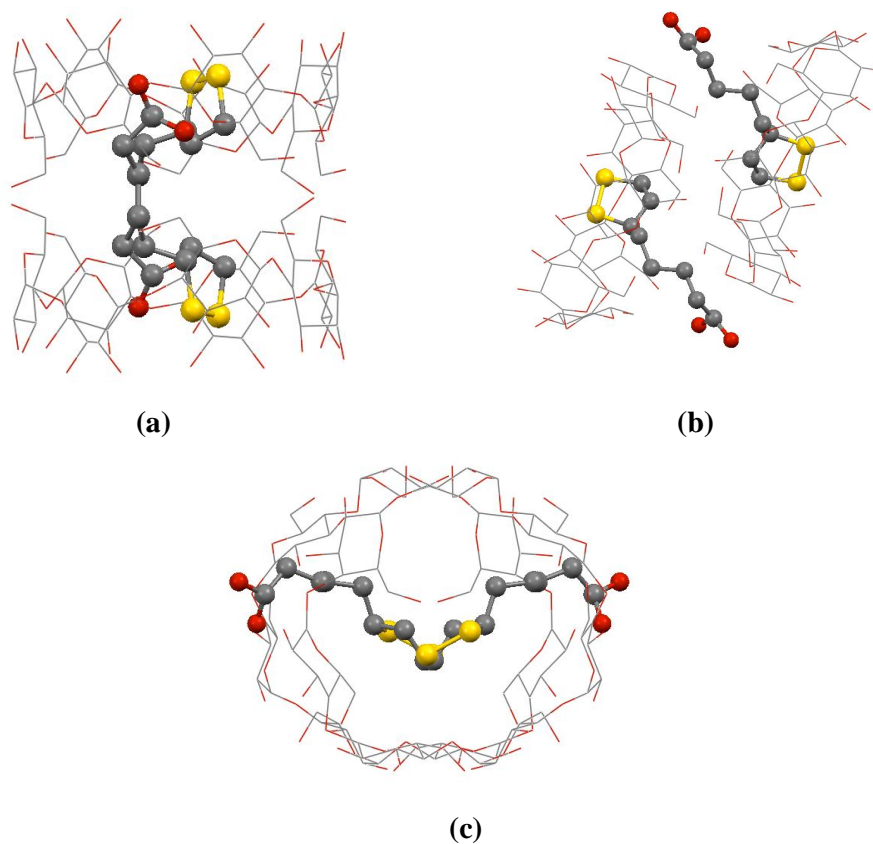
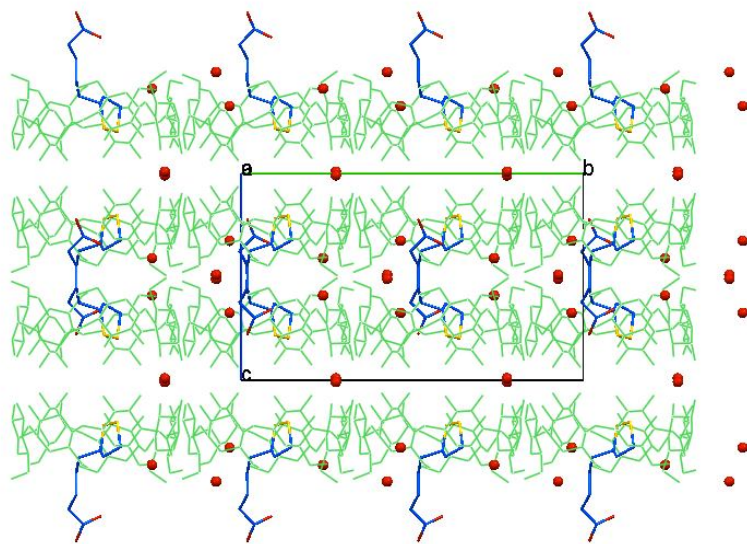
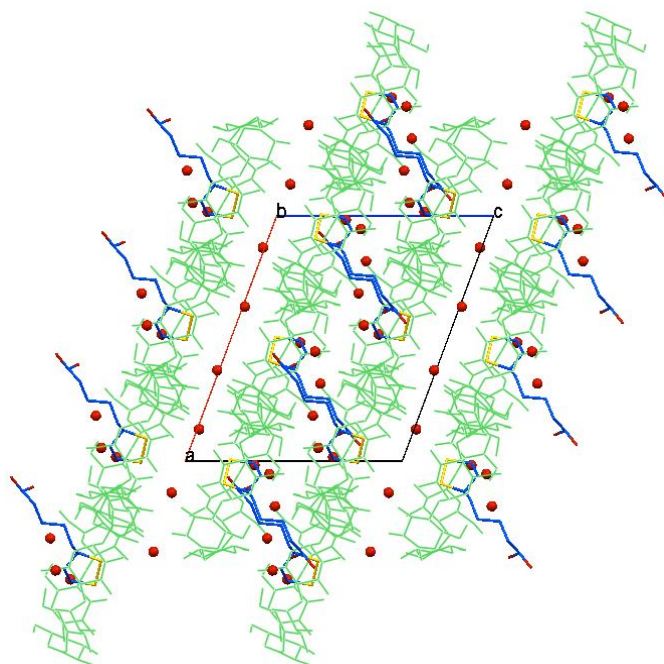


Fig. 8.2.4.4. Împachetarea moleculară a dimerilor  $\beta$ -CD cu acid lipoic (LA) inclus, văzută de-a lungul axei *a* (a), axei *b* (b) și axei *c* (c), respectiv. Atomii de H și atomii de O ai apei au fost excluși pentru claritate.

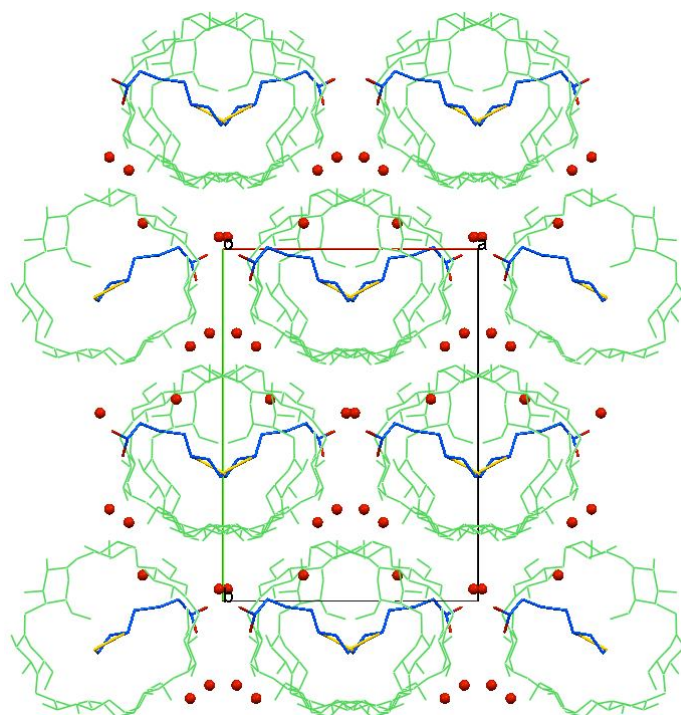
Împachetarea tip canal a complexului de incluziune a LA în  $\beta$ -CD este stabilizată de legături de hidrogen oaspete-gazdă și prin contacte strânse, interacțiunile intermoleculare  $\beta$ -CD -  $\beta$ -CD și legăturile de H implicând moleculele de apă.



(a)



(b)



(c)

Fig. 8.2.4.5. Împachetarea moleculară a complexului de incluziune  $\beta$ -CD-LA, văzută de-a lungul axei  $a$  (a), axei  $b$  (b) și respectiv axei  $c$  (c). Atomii de H au fost excluși pentru claritate.

## 9. CONCLUZII GENERALE

- Tensiunea interfacială în sistemele bifazice (benzen-apă), în prezența colatului de sodiu (NaC) a fost măsurată în funcție de concentrația de surfactant la diferite temperaturi și s-au determinat concentrația critică micelară și parametri termodinamici ai adsorbției. Din analiza datelor experimentale, s-a constatat că geometria și hidrofilicitatea colatului au un efect considerabil asupra proprietăților filmelor adsorbite de colat de sodiu și asupra comportamentului de formare a micelilor cu impact major asupra stabilității sistemelor micelare.
- Mecanismul de adsorbție pentru două anestezice locale, dibucaina și tetracaina și pentru acidul stearic a fost studiat din soluție apoasă la interfața ulei-apă. Pentru a descrie cinetica lor de adsorbție a fost dezvoltat un nou model teoretic și a fost propusă o nouă ecuație cinetică de adsorbție controlată prin difuziune. Aceste cercetări originale demonstrează diversitatea posibilităților de analiză a suprastructurilor moleculare orientate în filme de tip Langmuir.
- Calculele semi-empirice SCF-MO (AM1 și PM3) în cazul celor trei carotenoide studiate duc la rezultate generale asemănătoare cu cele indicate de calculele HMO. Momentele de dipol calculate ale grupelor polare au fost corelate cu caracteristici termodinamice de suprafață și s-au tras concluzii privind orientarea moleculară în monostratul condensat.
- Stabilitatea filmelor Langmuir mixte de DPPC cu procaină la interfața aer/apă, mult crescută în comparație cu nanostraturile pure de DPPC, ceea ce se reflectă în valoarea ridicată a presiunii de colaps a filmului mixt.
- Suprafața filmelor LB de DPPC pur și în amestec cu procaina, transferate pe suport de aluminiu a fost vizualizată prin AFM, în premieră mondială. Ele oferă modele pentru biomembranele celulare. Stabilitatea ridicată a filmelor LB și a nanostraturilor Langmuir poate fi folosită în diferite aplicații în medicină, farmacie și biologie.
- Au fost obținute și caracterizate prin spectrometrie UV-Viz și imagini TEM soluții coloidale stabile de aur și argint. Prin intermediul acestor tehnici s-au pus în evidență autoagregarea / autoasamblarea nanoparticulelor de metale sub influența unor compuși biologic activi (aminoacizi).
- Datele noastre arată că legarea aminoacizilor la nanoparticule de aur poate duce la auto-asamblări bine organizate, în special pentru aminoacizii care posedă grupări funcționale în plus, precum amino, imidazol, tiol sau tioeter, pe lângă funcția amino din poziția  $\alpha$ . Afinitatea nanoparticulelor de aur față de aminoacizi poate duce la dezvoltarea unor

noi metode de detecție în scopuri analitice, de diagnostic medical și biosenzori, ca și la posibile aplicații în sisteme de eliberare controlată a medicamentelor, ca și pentru sinteza de biomateriale nanostructurate cu importante implicații în nanoștiință și nanotehnologie.

- Filme de proteină de stocare provenită din celulele aleurone din orz (PAC) au fost studiate prin adsorbție pe suport solid, prin AFM. Imaginile AFM arată detalii nanometrice de pe suprafața filmelor de proteină care pot sugera existența unei ordini la distanță, datorate efectelor electrostatice și atracției dintre suport și proteină. Proteina PAC globulară poate fi un punct de plecare pentru generarea de noi materiale supramoleculare, necesare în nanobiotehnologia moleculară și biomimetica membranei naturale.
- Studiind efectul melatoninei asupra proteinei BSA la interfețe fluide, de tipul aer/soluții apoase, s-a găsit că melatonina exercită un substanțial efect de stabilizare asupra filmelor interfaciale de BSA autoasamblate la interfață. Ea se poate deci comporta ca un agent protector asupra macromoleculor in vitro și în vivo prin interacțiuni fizico-chimice specifice cu biomoleculele, precum BSA, și/sau cu ansamblele lor biologice active. În consecință, melatonina poate facilita inhibiția peroxidării biomoleculor prin creșterea stabilității ansamblelor supramoleculare.
- Tehnica AFM permite vizualizarea acestor asamblărilor dintre colagen și medicamentele anticancer și determinarea morfologiei lor și a rugozității de suprafață. Aceste sisteme ar putea fi de asemenea adecvate pentru realizarea unor suprafețe biologice cu aplicații biomedicale, de eliberare a medicamentelor la locul lor de acțiune și de construcție a unor biosenzori.
- Prin vizualizare AFM, pe suprafața granulelor de amidon din porumb au fost găsite numeroase structuri, ieșituri - protruții (particule), pori sau zone joase și crăpături, ele având un domeniu larg de dimensiuni. Apariția protruțiilor mici și sferice poate fi pusă în legătură cu moleculele puternic ramificate de amilopectină, ceea ce este în acord cu modelul blocurilor (blocklets). Particule mai mari au fost de asemenea vizualizate, reprezentând diferite asociații de amilopectină și amiloză și alte componente de pe suprafața granulei.
- Investigarea probelor de amidon din porumb și cartof folosind microscopia electronică de baleiaj, a evidențiat forma, morfologia de suprafață și dimensiunea granulelor de amidon. Pornind de la imaginile SEM a fost determinată distribuția granulelor după dimensiune și comparată pentru diferite probe. Aceste investigații vor contribui la

caracterizarea granulelor de amidon, folosite ca materie primă pentru producția de materiale plastice biodegradabile.

- Complecșii de incluziune ai quercetinei (Q) și  $\beta$ -ciclodextrinei ( $\beta$  CD) au fost formați prin tehnici de coprecipitare și liofilizare, care au fost optimizate pentru o complexare cât mai bună. FTIR, difracția de raze X și DSC sunt metode adecvate și complementare care oferă dovada încapsulării moleculare a Q în nanocavitatea de  $\beta$ -CD, în stare solidă.
- Un model pentru complexul de incluziune al Q cu  $\beta$ -CD obținut prin modelarea moleculară sugerează că quercetina este închisă în nanocavitatea hidrofobică a  $\beta$ -CD, în principal prin interacțiunea grupării sale cetone de la C4 cu grupările OH ale nanocavității de  $\beta$ -CD. Imaginile TEM, SEM și AFM au fost folosite pentru a evidenția schimbările în aspectul fizic, pornind de la compușii inițiali puri, Q și  $\beta$ -CD, la complecșii de incluziune obținuți în stare solidă prin diverse metode.
- Rezultatele obținute pot reprezenta o contribuție directă la încapsularea moleculară a quercetinei în  $\beta$ -ciclodextrină, care poate îmbunătăți stabilitatea quercetinei și biodisponibilitatea, luând în considerare faptul că quercetina este un supliment nutrițional important cu beneficii demonstrate asupra sănătății.
- Cercetările spectroscopice asupra complexului molecular host-guest (stoichiometrie 1:1) dintre  $\beta$ CD și Que permit estimarea constantei de echilibru de formare, K, în soluție apoasă de diverse pH-uri și de aici a energiei liberă Gibbs și a entalpiei de formare a complexului de incluziune din substanțele inițiale pure. Valoarea negativă,  $\Delta G^0$ , se datorează variației de entalpie, contribuția entropiei nefiind esențială. Forța motrice principală pentru formarea complexului ar putea fi legată de înlocuirea moleculelor de apă din cavitatea hidrofobă a  $\beta$ -CD (host: molecule gazdă) cu moleculele-oaspete (guest) de quercetină.
- Compusul de incluziune dintre acidul  $\alpha$ -lipoic și  $\beta$ -ciclodextrină s-a obținut prin tehnica de liofilizare și prin coprecipitare. Cercetările DSC relevă o bună stabilitate termică a compusului de incluziune. Impreună cu investigațiile FTIR ele demonstrează existența interacțiunilor moleculare LA și  $\beta$ -CD, susținând astfel formarea complexului.
- Structura cristalină a rețelei generată de complexul de incluziune, format de LA și  $\beta$ -CD, este descifrată pentru prima oară în literatura de specialitate, în această teză de doctorat. Structura cristalină este obținută din date de difracție de raze X pe pulberi (XRPD), cu rezoluție înaltă, cu sursă de raze X de laborator, combinate cu tehnici de rafinare avansate a datelor.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVA

- [3] E. Chifu, "Chimia Coloizilor și a Interfețelor", **Editori:** M. Tomoaia-Cotisel, I. Albu, A. Mocanu, M. Salajan, E. Gavrilă, **Cs. Racz**, Presa Universitară Clujeană, Cluj-Napoca, **2000**, pp. 400.
- [4] E. Chifu, M. Tomoaia-Cotisel, I. Albu, A. Mocanu, M. Salajan, **Cs. Racz**, V.D. Pop, "Metode Experimentale in Chimia si Biofizica Coloizilor și a Interfețelor", Presa Universitară Clujeană, Cluj-Napoca, **2004**, pp. 175.
- [90] D. M. Small, *Physical Chemistry of Cholanic Acids* in "The Bile Acids - Chemistry, Physiology and Metabolism", Eds., P. P. Nair, D. Kritchevsky, Plenum Press, New York, **1971**, p. 255.
- [92] J. Ulmius, G. Lindblom, H. Wennerstrom, L. B. Johansson, K. Fontell, O. Soderman, G. Arvidson, *Biochemistry*, **21**, 1553, 1982.
- [94] S. Ross, J. P. Olivier, *J. Phys. Chem.*, **63**, 1671, 1959.
- [96] R. Zana, D. Guveli, *J. Phys. Chem.*, **89**, 1687, 1985
- [123] J. Zsakó, A. Mocanu, **Cs. Racz**, K. Racz, E. Chifu, *Stud. Univ. Babeş-Bolyai, Chem.*, **42** (1-2), 37, 1997.
- [124] J. Zsakó, M. Tomoaia-Cotisel, A. Mocanu, **Cs. Racz**, E. Chifu, *J. Romanian Colloid and Surface Chem. Assoc.*, **2** (3-4), 37, 1997.
- [177] M. Tomoaia-Cotisel, J. Zsakó, A. Mocanu, M. Salajan, **Cs. Racz**, S. Bran., E. Chifu, *Stud. Univ. Babeş-Bolyai, Chem.*, **48** (1), 201, 2003.
- [190] G. Tomoaia, M. Tomoaia-Cotisel, **Cs. Racz**, C. Ispas, C. Floare, *Stud. Univ. Babeş-Bolyai, Chem.*, **50** (1), 47, 2005.
- [207] M. Tomoaia-Cotisel, **Cs. Racz**, G. Tomoaia, C. Floare, R. Totos, L. Bobos, O. Pascu and A. Dumitru, *Stud. Univ. Babeş-Bolyai, Chem.*, **50** (1), 39, 2005.
- [208] O. Horovitz, G. Tomoaia, **Cs. Racz**, A. Mocanu, L. Bobos, M. Tomoaia-Cotisel, *Central European Journal of Chemistry*, **4** (3), 489, 2006.
- [249] M. Tomoaia-Cotisel, V-D. Pop, Gh. Tomoaia, A. Mocanu, **Cs. Racz**, C.R. Ispas, O. Pascu, O.C. Borostean, *Stud. Univ. Babeş-Bolyai, Chem.*, **50** (1), 23, 2005.
- [328] O. Horovitz, A. Mocanu, Gh. Tomoaia, M. Crisan, L.-D. Bobos, **Cs. Racz**, M. Tomoaia-Cotisel, *Stud. Univ. Babeş-Bolyai, Chem.*, **52** (3), 53, 2007.
- [329] O. Horovitz, M. Tomoaia-Cotisel, **Cs. Racz**, Gh. Tomoaia, L.-D. Bobos, A. Mocanu, *Stud. Univ. Babeş-Bolyai, Chem.*, **54** (3), 89, 2009.
- [337] A. Mocanu, G. Tomoaia, M. Tomoaia-Cotisel, **Cs. Racz**, C.R. Ispas, J. Zsakó, *Stud. Univ. Babeş-Bolyai, Chem.*, **49** (1), 29 (2004).

- [359] M. Tomoaia-Cotisel, A. Tomoaia-Cotisel, T. Yupsanis, Gh. Tomoaia, I. Balea, A. Mocanu and **Cs. Racz**, *Rev. Roum. Chim.*, **51**, 1201, 2006.
- [432] M. Tomoaia-Cotisel, N. Cioica, C. Cota, **Cs. Racz**, I. Petean, L. D. Bobos, A. Mocanu, O. Horovitz, *Stud. Univ. Babeş-Bolyai, Chem.*, **55** (2), 313, 2010.
- [433] M. Tomoaia-Cotisel, **Cs. Racz**, N. Cioica, C. Cota, I. Petean, L.D. Bobos, A. Mocanu and O. Horovitz, "Healthy Nutrition and Public Health", IC-HNPH – 2011, Transilvania University of Brasov, Romania, May 13-16, **2011**.
- [489] I. Bratu, Gh. Tomoaia, Gh. Borodi, I. Daian, **Cs. Racz**, A. Mocanu, I. Kacso, Sz. Santa, M. Tomoaia-Cotisel, *The fifth Conference "Isotopic and Molecular Processes"*, PIM 2007, Cluj-Napoca, September 20-22, **2007**.
- [491]. Gh. Borodi, I. Bratu, **Cs. Racz**, Gh. Tomoaia, I. Daian, Sz. Santa, A. Mocanu, I. Kacso, M. Tomoaia-Cotisel, *The fifth Conference "Isotopic and Molecular Processes"*, PIM 2007, Cluj-Napoca, September 20-22, **2007**.
- [492] M. Tomoaia-Cotisel, **Cs. Racz**, Gh. Borodi, Gh. Tomoaia, I. Bratu, I. Kacso, Sz. Santa, A. Mocanu, "The 15th International Cyclodextrin Symposium", Vienna, May 9-12, **2010**.
- [494] **Cs. Racz**, Gh. Borodi, Gh. Tomoaia, I. Bratu, I. Kacso, A. Mocanu, M. Tomoaia-Cotisel, "The 15th international cyclodextrin symposium", Vienna, May 9-12, **2010**.
- [495]. **Cs. Racz**, M. Tomoaia-Cotişel, in the International Conference, "Helthy Nutrition and Public Helth", IC-HNPH-2011, Transilvania University Brasov, Romania, May 13-16, **2011**.
- [496] **Cs. Racz** and Maria Tomoaia-Cotisel, The 10<sup>th</sup> International Conference on Colloid and Surface Chemistry, "Dunarea de jos" University of Galati, Galati, June 9-11, **2011**.
- [524] M. Tomoaia-Cotisel, O. Horovitz, A. Mocanu, I. Albu, **Cs. Racz**, "Termodinamica Chimica in Aplicatii Numerice, Diagrame şi Teste", Presa Universitară Clujeană, Cluj-Napoca, **2007**, pp. 210.
- [525] M. Tomoaia-Cotisel, O. Horovitz, A. Mocanu, I. Albu şi **Cs. Racz**, "Termodinamica Chimica in Aplicatii Numerice, Diagrame şi Teste", *Editia a II-a, revăzută şi adăugită*, Presa Universitară Clujeană, Cluj-Napoca, **2008**, pp. 226.
- [533] **Cs. Racz**, I. Bratu, Gh. Borodi, Gh. Tomoaia, M. Tomoaia-Cotisel, A. Mocanu, I. Kacso and Sz. Santa, "*The 2<sup>nd</sup> International Conference - Advanced Spectroscopies on Biomedical and Nanostructured Systems*", Cluj-Napoca, NANOSPEC, September 3-6, **2006**.
- [534] I. Bratu, Gh. Borodi, **Cs. Racz**, Gh. Tomoaia, M. Tomoaia-Cotisel, A. Mocanu, I. Kacso and Sz. Santa, "*The First International Symposium on Supramolecular Chemistry*", Faculty of Chemistry and Chemical Engineering, Cluj-Napoca, April, 12-15, **2007**.
- [535] **Cs. Racz**, I. Albu, M. Tomoaia-Cotisel, A. Mocanu, "*Micro Symposium – In memoriam Profesor Mathe*", Faculty of Chemistry and Chemical Engineering, Cluj-Napoca, 19 May, **2007**.



- [536] Gh. Borodi, **Cs. Racz**, Sz. Santa, I. Bratu, I. Kacso, A. Mocanu and M. Tomoaia-Cotisel, *The Conference "Processes in Isotopes and Molecules"*, PIM 2011, Cluj-Napoca, September 29-October 1, **2011**.
- [557] F. H. Allen, O. Kennard, *Chem. Des. Autom. News*, **8**, 31, 1993.
- [558] T. Steiner, J. Koellner, *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 5122, 1994.
- [559] R.M. Stroud, C.H. Carlisle, *Acta Cryst. B*, **28**, 307, 1972.
- [566] **Cs. P. Racz**, R.-D. Pasca, Sz. Santa, I. Kacso, A. Mocanu, O. Horovitz and M. Tomoaia-Cotisel, *Rev. Chim. (Bucuresti)*, **62** (10), 2011 (*in press*).
- [571] M. Tomoaia-Cotișel, Gh. Tomoaia, **Cs. Racz**, A. Mocanu, C.R. Ispas, M.I. Sălăjan, I.Hălăciugă, Proceedings of the 8<sup>th</sup> Symposium on Colloid and Surface Chemistry, Galați, June 3-5, 2005, 4 pages.
- [576] L.-D. Bobos, Gh. Tomoaia, **Cs. Racz**, A. Mocanu, O. Horovitz, I. Petean, M. Tomoaia-Cotisel, *Stud. Univ. Babeș-Bolyai, Chem.*, **53** (4), 99-110 (2008).