



**UNIVERSITATEA „BABEȘ-BOLYAI”
CLUJ-NAPOCA**



**Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică
Școala Doctorală de Chimie**

Caracterizarea topologică și funcționalizarea nanostructurilor de carbon

Rezumat Teză de Doctorat

**Conducător științific:
Prof. Dr. DIUDEA V. Mircea**

**Doctorand:
TASNÁDI Erika**

**CLUJ-NAPOCA
2014**



UNIUNEA EUROPEANĂ



GUVERNUL ROMÂNIEI
MINISTERUL MUNCII, FAMILIEI PROTECȚIEI
SOCIALE ȘI
PERSOANELOR VÂRSTNICE
AMPOSDRU



Fondul Social European
POSDRU 2007-2013



Instrumente Structurale
2007-2013



MINISTERUL
EDUCAȚIEI
NAȚIONALE

OIPOSDRU



UNIVERSITATEA BABEȘ-BOLYAI
CLUJ-NAPOCA

Investește în oameni !

FONDUL SOCIAL EUROPEAN

Programul Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane 2007 – 2013

Axa prioritară 1. Educația și formarea profesională în sprijinul creșterii economice și dezvoltării societății bazate pe cunoaștere

Domeniul major de intervenție 1.5. Programe doctorale și postdoctorale în sprijinul cercetării

Contract nr: POSDRU/6/1.5/S/3: „STUDII DOCTORALE: PRIN ȘTIINȚĂ SPRE SOCIETATE”

COMISIA DE DOCTORAT

PREȘEDINTE : Conf.univ.dr. MAJDIK CORNELIA
(Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca)

COND. DE DOCTORAT : Prof.univ.dr. DIUDEA V. MIRCEA
(Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca)

REFERENȚI : Conf.univ.dr. BUNEA ANDREA
(Universitatea de Științe Agricole și Medicină
Veterinară, Cluj-Napoca)

Conf.univ.dr. PUTZ MIHAI
(Universitatea de Vest, Timișoara)

Conf.univ.dr.ing. PAIZS CSABA
(Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca)

Data susținerii publice a tezei de doctorat: 23 mai 2014



FONDUL SOCIAL EUROPEAN

Investește în

OAMENI

CUPRINS

CUPRINS	4
CONȚINUTUL TEZEI	13
INTRODUCERE	14
I. MODELAREA STRUCTURILOR MOLECULARE	17
I.1. Codificarea structurilor, informației	17
I.1.1. Matricea de adiacență	19
I.1.2. Indici bazați pe matricea de adiacență	20
I.1.3. Matricea de distanță	22
I.1.4. Matricea de distanță 3D	22
I.1.5. Matricea Wiener	23
I.1.6. Indici bazați pe matricea de distanță și Wiener	24
I.2. Elemente de statistică	25
I.2.1. Valori medii	25
I.3. Modele de regresie	26
I.3.1. Modelul liniar simplu	27
I.3.2. Modelul liniar multiplu	27
I.3.3. Alte modele de regresie	27
I.3.4. Reducere la modele liniare	28
I.4. Modele avansate în QSAR	28
I.4.1. Modelul HANSCH	30
I.4.2. Modelul FREE-WILSON	31
I.4.3. Analiza substructurilor	31
I.5. Similaritate	32
I.5.1. Similaritatea structurilor moleculare 2D și 3D	33
I.5.2. Similaritatea structurilor moleculare prin câmpuri de forță	34
I.5.3. Similaritate moleculară structurală descrisă cuanto-chimic	35
I.5.4. Indici de similaritate moleculară	36
I.5.5. Programul de similaritate SIMIL – versiunea 1.0 –	37
I.6. Contribuții personale	42
I.6.1. Căutarea similarității în clasa derivaților de benzodiazepine în vederea propunerii de structuri noi, biologice active	42
I.6.1.1. Predicția unor noi derivați de benzodiazepine	50
I.6.2. Modelarea activității biologice a derivaților de 2-aril-tiazol	52
II. Nanostructuri de carbon	60
II.1. Fulerene	60

II.2. Grafene	61
II.3. NANOTUBURI DE CARBON	62
II.3.1. Clasificarea nanotuburilor de carbon	62
II.3.1.1. Nanotuburi de carbon cu un singur perete	62
II.3.1.2. Nanotuburi de carbon dublu și multistrat	63
II.3.2. Structura și simetria nanotuburilor de carbon.....	64
II.3.3. Caracterizarea fizico-chimică a NTC	67
II.3.4. Metode de construcție a nanotuburilor de carbon	69
II.3.4.1. Procedura zonei grafitice	69
II.3.4.2. Construcția Tuburilor Polihexe din Tuburi (4,4).....	70
II.3.4.3. Structuri polihexe twistate/chirale	71
II.3.5. Metode de sinteză ale nanotuburilor de carbon	73
II.3.5.1. Sinteza prin descărcare în arc electric	73
II.3.5.2. Sinteza prin ablație laser	74
II.3.5.3. Sinteza prin depunere chimică de vapori (CVD).....	75
II.3.6. Funcționalizarea nanotuburilor de carbon	76
II.4. Contribuții personale	86
II.4.1. Nanoarhitecturi din jonctiuni tetraterminale de nanotuburi de carbon.....	86
II.4.2. Modelarea nanotuburilor de carbon.....	88
II.4.3. Funcționalizarea NTC cu grupările –OH, -COOH.....	99
II.4.4. Funcționalizarea NTC cu grupări aminice.....	100
II.4.5. Analiza elementală a NTC simple și funcționalizate.....	103
II.4.6. Caracterizarea NTC simple și funcționalizate prin microscopie FT-IR	104
II.4.6.1. Nanotuburi de carbon nefuncționalizate.....	105
II.4.6.2. Nanotuburi funcționalizate cu grupări –OH și –COOH	106
II.4.6.3. Nanotuburi funcționalizate cu grupări aminice	107
II.4.7. Caracterizarea NTC prin microscopie TEM.....	114
III. CAPILARITATEA NANOTUBURILOR DE CARBON	119
III.1. Contribuții personale.....	120
CONCLUZII GENERALE.....	124
LISTĂ PUBLICAȚII.....	127
LISTĂ CONFERINȚE	127
BIBLIOGRAFIE	128

CONȚINUTUL TEZEI

Teză de doctorat are o întindere de 135 de pagini, fiind grupată pe trei mari capitole. În prima parte sunt prezentate definițiile chimiei din cele mai vechi timpuri până în zilele noastre, procesul dezvoltării sale, precum și disciplinele subordonate acesteia, una dintre acestea fiind nanotehnologia, aria de cercetare a tezei mele de doctorat. Nanotehnologia este prezentată ca și termen colectiv cu exemple de nanostructuri, până la nanotuburile de carbon, subiect ce prezintă principalul interes al prezentei lucrări de doctorat.

Scopul prezentei teze de doctorat îl reprezintă realizarea unor studii teoretice asupra nanostructurilor de carbon, bazate pe teoria grafurilor în vederea realizării unor modele avansate pentru prezicerea activităților fizico-chimice și biologice, precum și obținerea unor structuri de carbon funcționalizate, utilizabile ca și suport în transportul diferitelor substanțe (medicamente, enzime, ADN, etc.).

Introducerea este urmată de capitolul I, “Modelarea structurilor moleculare”, cu accent pe metode QSAR/QSPR, cu scopul realizării de conexiuni între structura moleculară a substanțelor și proprietățile acestora, în vederea propunerii de noi structuri moleculare încă nesintetizate, cu potențială activitate biologică. Sunt prezentate informații generale despre: metodele de codificare a proprietăților fizico-chimice și biologice, utilizând matrici și indici topologici; elemente de statistică, respectiv modele de regresie și modele avansate în QSAR; similaritatea structurilor moleculare precum și software-ul utilizat, SIMIL. În ultima parte sunt prezentate contribuțiile personale aduse în acest capitol.

Următorul capitol se referă la nanostructuri de carbon. Sunt prezentate diferitele tipuri de nanostructuri de carbon: fulerene, grafene și nanotuburile de carbon. Clasificarea, structura, simetria și caracterizarea lor este urmată de metode de construcție, respectiv sinteza și funcționalizarea lor cu diferite grupări funcționale. De asemenea sunt prezentate și aplicațiile acestor structuri promițătoare, atât în chimie cât și în medicină. Ultima parte a acestui capitol cuprinde contribuția personală adusă la această parte a lucrării.

Capitolul III discută capilaritatea nanotuburilor de carbon. Pentru studierea capilarității nanotuburilor s-au utilizat săruri de amoniu ale metalelor grele: Fe, Pb și Ni, urmărindu-se cantitatea de săruri metalice în interiorul nanotubului.

Cuvinte cheie: nanotub de carbon, QSAR/QSPR, activitate biologică, funcționalizare, capilaritate.

INTRODUCERE

Chimia (din egipteană *kēme* (chem), însemnând pământ) ca și știință a fost pionierată de către vechii egipteni acum aproape 4000 de ani.

Definiția generală a chimiei (cea acceptată în mod implicit de marele public) s-a schimbat de-a lungul timpului, pe măsură ce noi ramuri au fost incluse în studiul chimiei. În anul 330 un istoric antic de origine greacă, pe nume **Zosimos**, a definit alchimia ca și studiul compoziției apelor, mișcărilor, creșterii, încorporării, respingerii, desenului sufletului din trupuri și al împreunării sufletelor cu trupurile. În anul 1661, **Boyle** (fizician, chimist și inventator irlandez) definește chimia ca și subiectul principiilor materiale ale corpurilor mixte. În 1663 chimia este considerată o artă științifică prin care cineva învață cum să dizolve corpuri, cum să reprezinte diversele substanțe din compoziția lor, cum să împreuneze din nou substanțele între ele și cum să le aducă la un grad de perfecțiune mai mare. În anul 1730 definiția subordonată acestei arii de știință a fost: arta împărțirii corpurilor mixte, compuse și agregate în elementele principale ale lor și a compunerii acestui fel de corpuri din elementele lor principale. Publicistul și prozatorul **Dumas**, de origine franceză, spunea despre chimie că este o știință care se ocupă cu legile și efectele forțelor moleculare. În anul 1947, chimistul american **L.C. Pauling** declara chimia ca știința substanțelor: a structurii, proprietăților și reacțiilor care le schimbă în alte substanțe. În anul 1998 **Raymond Chang** (cercetător american) a atribuit chimiei definiția următoare: studiul materiei și a schimbărilor prin care trece. În zilele noastre definiția chimiei conform Dicționarului Explicativ al Limbii Române, este: *„Știință care studiază compoziția, structura și proprietățile substanțelor, transformărilor lor prin regruparea atomilor componenți, precum și combinațiile noi ale substanțelor rezultate în urma acestor transformări.”*¹

În mod tradițional disciplinele cuprinse în chimie sunt grupate după tipul de materie studiată sau tipul de studiu, în felul următor: chimia anorganică (studiul materiei anorganice), chimia organică (studiul materiei organice, vii), biochimia (studiul substanțelor găsite în organismele biologice), chimie fizică (studiile legate de energie despre sistemele chimice la scală macromoleculară și submoleculară), electrochimie, chimia analitică (analiza mostrelor de material pentru a dobândi o înțelegere a compoziției chimice și structurii acestuia), etc. În ultimii ani, au fost dezvoltate noi domenii ale chimiei, una dintre acestea fiind nanotehnologia.

Nanotehnologia este un termen colectiv pentru dezvoltările tehnologice la scară nanometrică. Structurile nanometrice nu numai că sunt foarte mici, ajungându-se chiar până la scară atomică, dar ele posedă unele proprietăți total deosebite și neașteptate în comparație cu aceeași substanță luată la nivel macroscopic. Pentru a descrie nanostructurile este esențial diferențierea numărului de dimensiuni pe nanoscală. Suprafețele nanotexturate au doar o dimensiune pe nanoscală (grosimea suprafeței unui obiect are dimensiunea între 0,1 și 100 nm). Nanotuburile au două dimensiuni, diametrul tubului și lungimea acestuia, iar nanoparticulele sferice au trei dimensiuni (în fiecare dimensiune spațială particula are mărimea între 0,1 și 100 nm)². Nanostructurile sunt obiecte de mărime intermediară, situându-se undeva între mărime moleculară și cea microscopică. În Figura 1 sunt ilustrate câteva dintre nanomateriale și mărimile lor caracterizante³.

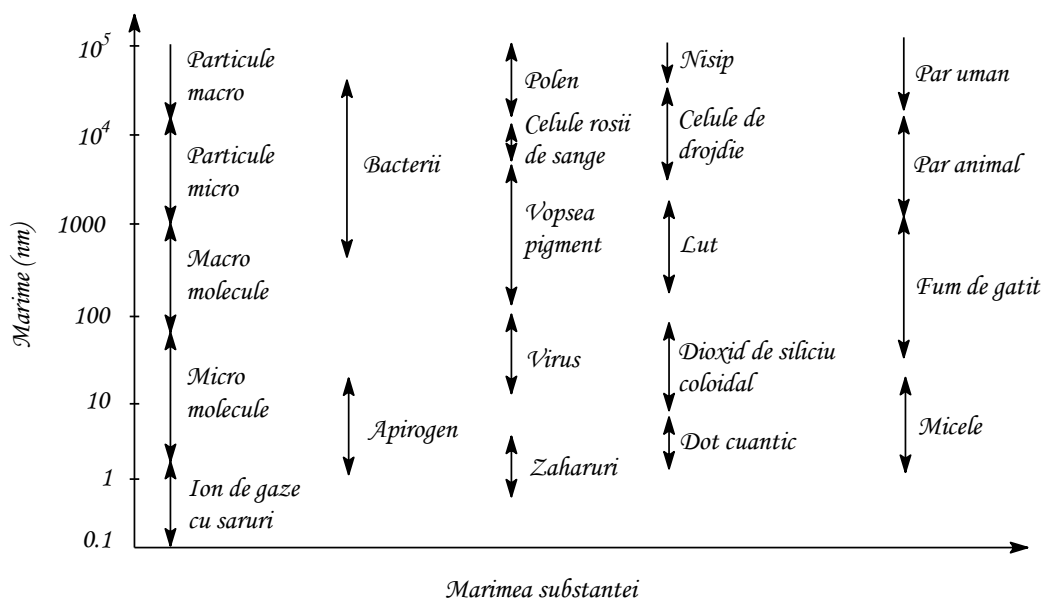


Figura 1. Exemple de nanostructuri cu dimensiunile lor tipice

În general nanomaterialele sunt împărțite în două grupuri: fullerene și nanoparticule anorganice. Fullerenele sunt forme alotrope ale carbonului, fiind foi de grafenă rulate în formă sferică sau tubulară. Acestea includ și nanotuburile de carbon, substanțe de mare interes datorită rezistenței mecanice ridicate și proprietăților lor electrice. Până în anii 1980, singurele forme alotrope cunoscute ale carbonului erau *diamantul* și *grafitul*. Structura diamantului constă dintr-o rețea infinită tridimensională de carbon tetraedric hibridizat sp^3 ,

iar grafitul reprezintă agregate de rețele planare, infinite, hexagonale, de carbon sp^2 , conectate prin legături de tip van der Waals (Figura 2).

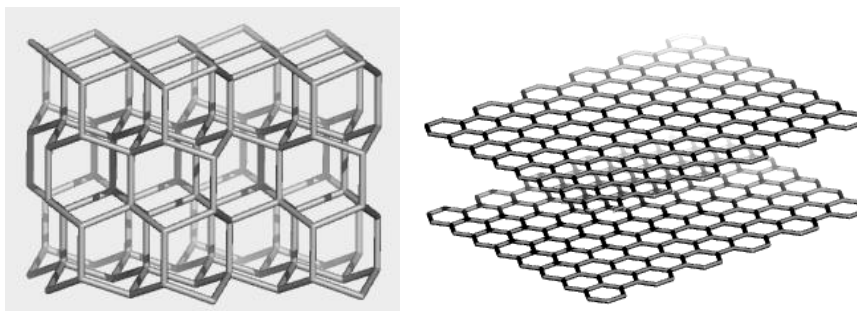


Figura 2. Rețele de diamant respectiv grafit

Carbonul este un material unic, care poate fi un bun conductor metalic în formă de grafit, semiconductor în formă de diamant sau un polimer când intră în reacție cu hidrogen. El oferă exemple de materiale aparținând diferitelor mărimi, de la nanoparticule zero dimensionale (fulerene) până la „nanofire” uni-dimensionale (nanotuburi de carbon), materiale stratificate anizotropice bidimensionale (grafit) ba chiar și tridimensionale³.

Nanostructurile așadar sunt de mai multe feluri, cum ar fi: fulerene, nanotuburi, ioni de aur, pulberi nanostructurate, nanoparticule, nanocristale, etc. Dintre toate aceste nanostructuri, teza va discuta mai pe larg nanotuburile de carbon, structura și proprietățile lor, metode de sinteză, aplicabilitate, etc.

I. MODELAREA STRUCTURILOR MOLECULARE

Teoria grafurilor aplicată în studiul structurilor moleculare se constituie ca ramură interdisciplinară, numită Topologie Moleculară. Ea urmărește identificarea, din studii comparate asupra unui set de molecule, a factorilor structurali implicați în relația structură - proprietate/ activitate biologică. Partiționarea unor proprietăți moleculare și exprimarea lor prin modele aditive, cu ajutorul descriptorilor moleculari (indici topologici) și a analizei de regresie reprezintă unul din obiectivele topologiei moleculare. Caracterizarea topologică a structurilor chimice permite ordonarea acestora după criterii de similaritate, ca și modelarea de noi structuri, cu proprietăți dorite.

Studiul relațiilor cantitative structură-proprietate (QSPR) și structură-activitate (QSAR) aduce un suport simplu și convenabil pentru predicția de proprietăți fizico-chimice și biologice. Bazele acestor metode sunt studii matematice, chimice și de mediu. Pe baza grafurilor moleculare, utilizând descriptori structurali, se dezvoltă diferite modele matematice între structuri moleculare și proprietăți fizico-chimice sau biologice.

QSPR/QSAR caută conexiunile care leagă direct structura moleculară de proprietățile acestuia. Luând în considerare informațiile structurale a unui grup de molecule cu proprietăți fizico-chimice sau biologice bine definite din punct de vedere experimental, mai apoi manipulând aceste informații se determină relația matematică pentru predicția proprietății. Această metodă este inductivă și corelează caracteristicile structurale cu valoarea proprietății. Eroarea este minimală și este verificat, respective validat statistic.

Avantajele acestei metode sunt: reducerea testelor biologice; reducerea costurilor și timpului necesar pentru a sintetiza compuși noi; optimizarea resurselor acordate pentru această industrie; reducerea nivelului de poluare; sinteza unor substanțe noi, biologice active, etc.

I.1. Codificarea structurilor informației

Un graf molecular poate fi reprezentat prin: un număr, o secvență de numere, o matrice sau un polinom⁴. Aceste reprezentări se doresc a fi unice, pentru o structură dată. Randić consideră că matricele topologice pot fi acceptate ca bază rațională pentru dezvoltarea de indici topologici, utili în studii corelaționale ori de similaritate⁵.

Un număr care reprezintă o structură chimică, în termeni graf-teoretici, se cheamă descriptor topologic. Fiind un invariant structural, el nu depinde de numerotarea atomilor ori de reprezentarea grafică a grafului molecular.

Cu toată pierderea considerabilă de informație prin codificarea numerică a structurii, astfel de invarianți și-au găsit largi aplicații în corelarea și prezicerea a numeroase proprietăți moleculare și de asemenea în testele de similaritate și izomorfism.

Când un descriptor topologic se corelează cu o proprietate moleculară, poate fi numit indice molecular ori indice topologic (IT).

Așadar, indicele topologic, convertește o structură chimică într-o valoare numerică, utilă în studii QSPR/QSAR. Au fost propuși numeroși indici topologici și s-a încercat corelarea lor cu diferite proprietăți fizico-chimice (QSPR), ori activități biologice ale moleculelor (QSAR).

I.2. Elemente de statistică

Proiectarea structurilor moleculare cu proprietăți fizico-chimice sau biologice dorite este obiectivul principal al topologiei moleculare. Analiza unui set de molecule ar putea dezvălui factorii cruciali implicate în relația structură-proprietate.

Acest lucru se realizează cu ajutorul unor descriptori moleculari (de exemplu, indici topologici) și/sau analiza de regresie, în diferite modele (de exemplu algoritmi). Caracterizarea topologica a structurilor chimice permite clasificarea acestora în funcție de anumite criterii de similaritate. Analiza regresiei se bazează pe anumite statistici de bază.

Conceptele statistice elementare care oferă bazele necesare³³ pentru o expertiză mai specifică, în orice domeniu de analiză a datelor statistice, sunt discutate pe scurt. Pentru o aprofundare mai detaliată vă invit să consultați referințele^{34,35,36,37}.

I.3. Modele de regresie

Indiferent de tipul lor, două sau mai multe variabile sunt legate în cazul în care într-un eșantion de observații valorile acestor variabile sunt distribuite într-un mod coerent. Cu alte cuvinte, variabilele sunt legate dacă valorile lor corespund reciproc în mod sistematic, pentru aceste observații.

Scopul general al regresiei multiple (termenul a fost folosit pentru prima dată de către Pearson³⁸, 1908), este de a afla mai multe despre relația dintre mai multe variabile independente (sau predictor) și un variabil dependent (sau criteriu).

Cea mai frecventă regresie multiplă folosită este regresia liniară multiplă, deoarece acest tip de regresie oferă capacitatea maximă în predicție³⁹. În primul rând, se presupune că relația dintre variabile este liniară. În practică, această presupunere nu poate fi confirmată. Din fericire, procedurile de regresii multiple nu sunt afectate foarte mult de abateri minore de la liniaritate. Cu toate acestea, cel mai prudent este să ne uităm mereu la diagramele bidimensionale a variabilelor de interes. Dacă curbura în relații este evidentă, se poate lua în considerare transformarea variabilelor, sau permiterea în mod explicit a componentelor neliniare.

Odată determinată așa numita linie de regresie se poate construi cu ușurință graficul valorilor estimate (prezise) și a valorilor reale a variabilei dependente. Astfel, se pot determina care poziții sunt sub linia de regresie, deasupra liniei de regresie, sau pe linia de regresie.

I.4. Modele avansate în QSAR

Un compus bioactiv, introdus într-un organism viu, induce un răspuns biologic, o reacție specifică din partea organismului. Răspunsul este condiționat de structura și identitatea chimică a compusului bioactiv.⁵¹⁻⁵⁴

Interacția compusului bioactiv cu organismul se face la nivelul molecular, în așa-numiții receptori biologici. Aceștia sunt situs-uri active localizate în macromolecule proteice, în interiorul celulei vii sau pe membranele celulare.

Printre aceste modelele amintesc: modelul Hansch, modelul Free-Wilson, analiza substructurilor, metoda DARC, modelul Frel, etc.

I.5. Similaritate

Similaritatea este una din cele mai comune abstracții ale omului. Din cauza rolului său fundamental în variate situații și domenii, conceptul de similaritate a atras interesul lumii științifice. Această atracție se reflectă în numeroase sinonime: echivalență, proximitate, apropiere, asemănare, izomorfism, etc. Membrii unui astfel de grup vor poseda unul sau mai multe atribute comune. Similaritatea se consideră întotdeauna în legătură cu o caracteristică particulară a grupului. Dacă similaritatea este bine descrisă matematic, membrii grupului vor satisface o relație de echivalență.

Metodele actuale pentru cuantificarea similarității a două sau mai multe molecule, iau în considerare cele trei căi diferite de a descrie o structură moleculară: topologic - cu ajutorul grafurilor moleculare, pe baza teoriei matematice a grafurilor; configurațional - prin

descrierea poziționării atomice în spațiul tridimensional, cu ajutorul coordonatelor cateziene; quantum mechanic – cu ajutorul câmpurilor moleculare (ex. câmpurile electrostatice descrise ca și forme, având maxime și minime).

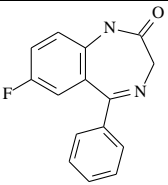
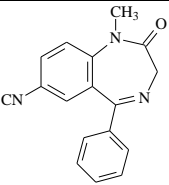
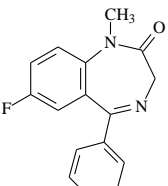
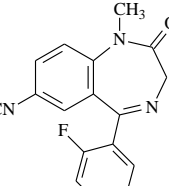
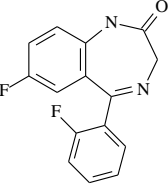
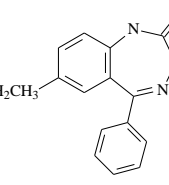
I.6. Contribuții personale

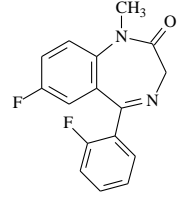
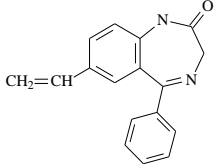
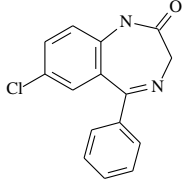
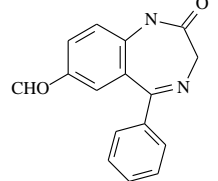
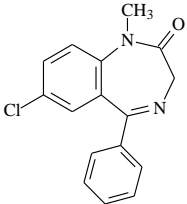
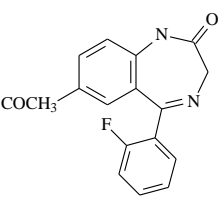
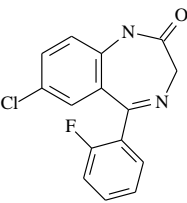
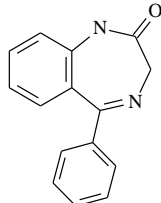
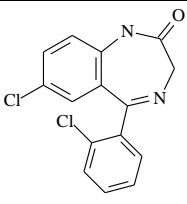
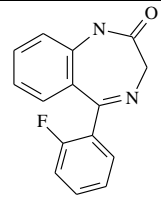
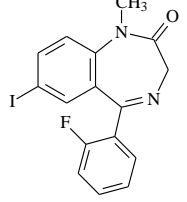
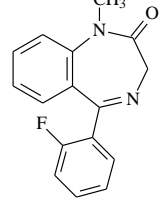
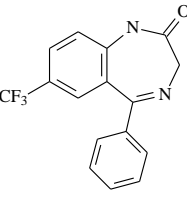
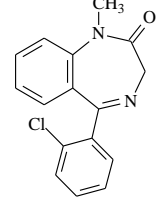
“Design” de structuri în clasa de derivați de benzodiazepine

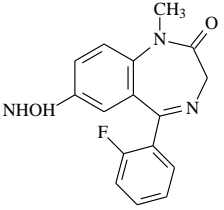
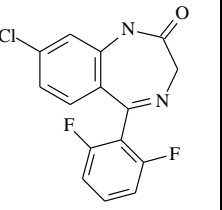
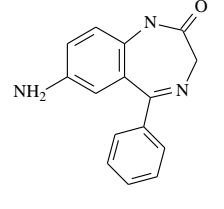
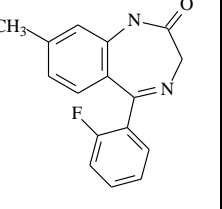
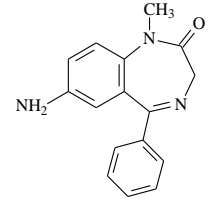
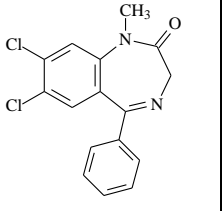
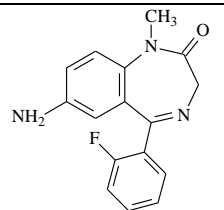
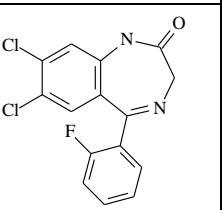
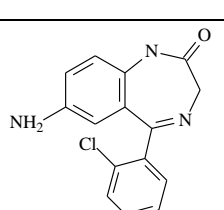
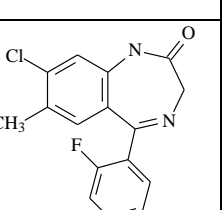
Benzodiazepinele au atras interesul oamenilor de știință, din cauza rolului lor presupus în sistemul nervos central al mamiferelor, care derivă din interacțiunea lor cu un supercomplex macromolecular ce implică receptorul lor și receptorul GABA_A (un neurotransmițător inhibitor major). Acțiunea de GABA a fost dovedit a fi modulate la legarea diferitelor BZS. Datorită acestui rol de reglementare și toleranță excepțională a BZs, chiar și la doze mari, ele au devenit o clasă importantă de agenți terapeutici cu aplicații larg răspândite în tratamentele legate de anxietate și tulburări emoționale⁷⁶.

În studiul de față am utilizat un set de 44 de structuri derivați de BZs, prezentate în tabelul I.1.

Tabel I.1. Derivați de 1,4-benzodiazepine-2-one și valorile logIC₅₀

<i>Nr.</i>	<i>Moleculă</i>	<i>LogIC₅₀</i>	<i>Nr.</i>	<i>Moleculă</i>	<i>LogIC₅₀</i>
1		1.602	23		2.580
2		1.230	24		1.477
3		0.869	25		1.556

4		0.708	26		1.380
5		0.973	27		1.633
6		0.908	28		1.255
7		0.301	29		2.544
8		0.255	30		1.322
9		0.462	31		1.146
10		1.114	32		0.580

18		1.982	40		1.447
19		2.587	41		1.279
20		2.663	42		1.602
21		1.813	43		0.556
22		1.875	44		1.146

S-a utilizat următoarea procedură în vederea găsirii celei mai bune relații dintre structură și proprietate biologică:

1. optimizarea structurilor pentru a găsi configurația cea mai stabilă (HYPER CHEM versiunea 7.52),
2. generarea bazei de date de indici (DRAGON versiunea 5.0),
3. căutarea celei mai bune ecuații, cu valoarea coeficientului de corelare (R) peste 0.90 (STATISTICA versiunea 6.0),
4. reprezentarea grafică a proprietății biologice calculată versus observată
5. predicția proprietății biologice pentru structuri noi

Cele mai bune regresii mono- și multivariabile, fiind:

Regresia monovariabilă:

$$y = 13.61 - 0.83 \times \text{EEig04d} \quad (I.60)$$

$$R = 0.8264; s = 0.36; F = 47.38; n = 24$$

Regresia bivariabilă:

$$y = 11.49 - 0.67 \times \text{EEig04d} + 0.281 \times \text{Hy} \quad (I.61)$$

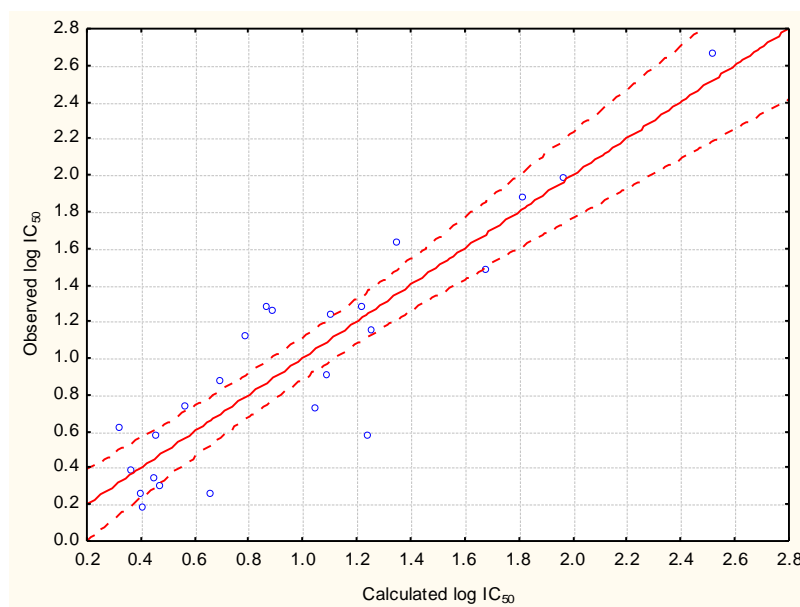
$$R = 0.8587; s = 0.34; F = 29.48; n = 24$$

Regresia multivariabilă:

$$y = 12.32 - 1.79 \times \text{EEig04d} + 2.19 \times \text{Hy} - 3.03 \times \text{IC0} - 1.18 \times \text{nNH2} \quad (I.62)$$

$$R = 0.9084; s = 0.29; F = 22.42; n = 24$$

Reprezentarea grafică, conform celei mai bune regresii (ecuația I.62), a activității biologice observate vs. calculate este prezentată în următoarele.



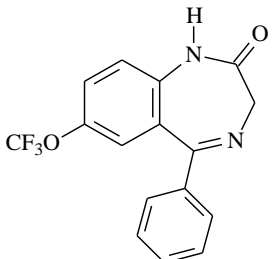
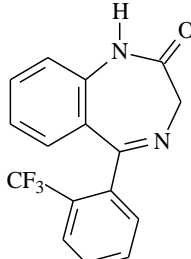
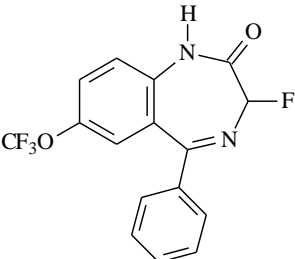
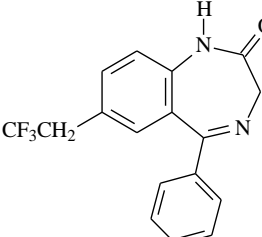
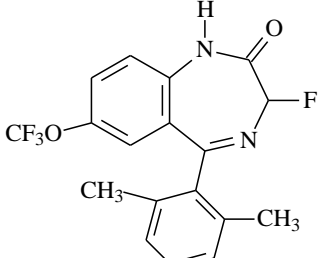
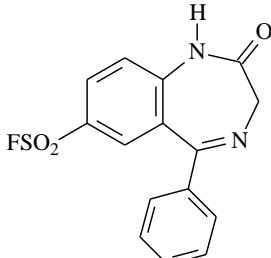
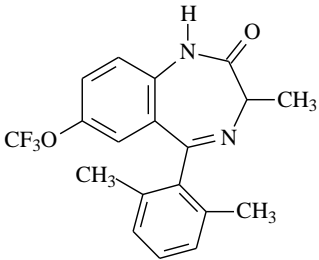
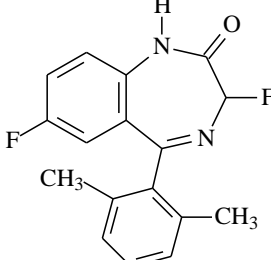
Grafic I.1. log IC₅₀ calculat vs. observat pentru ecuația I.62

I.6.1.1. Predicția unor noi derivați de benzodiazepine

Din datele experimentale reiese faptul că structurile care au în poziția R₇ grupările funcționale NO₂ sau Cl arată cele mai ridicate valori de activitate biologică. Pornind de la acest fapt, am propus noi structuri similare, nesintetizate până în prezent, pentru care, pe baza modelelor obținute am prezis activitatea biologică.

Aceste molecule sunt prezentate în tabelul I.5.

Tabelul I.5. Structuri noi propuse

Nr.	Moleculă	Nr.	Moleculă
S1		S5	
S2		S6	
S3		S7	
S4		S8	

În vederea calculării activității biologice al acestor structuri noi am utilizat ecuația cea mai bună, obținută prin metoda de similaritate, ecuația I.62. Am calculat valorile variabilelor utilizate în această ecuație, datele fiind prezentate în tabelul I.6.

Înlocuind valorile indicilor în ecuație am obținut activitatea biologică al structurilor noi propuse (tabelul I.6).

Tabel I.6. Indici și activitate biologică calculată pentru structurile propuse

Structuri	EEig04d	Hy	IC0	nNH ₂	Activitate biologică
S1	2.73	-0.69	1.83	0	0.38
S2	2.79	-0.66	1.88	0	0.18
S3	2.87	-0.68	1.81	0	0.21
S4	2.86	-0.72	1.73	0	0.38
S5	2.62	-0.72	1.75	0	0.75
S6	2.70	-0.73	1.72	0	0.68
S7	2.58	-0.67	1.89	0	0.50
S8	2.61	-0.76	1.65	0	0.99

Din tabelul de mai sus reiese faptul că structurile S2, S3, S1, și S4 prezintă cele mai ridicate valori de activitate biologică. Dintre toate acestea, S2 arată cea mai bună valoare, în comparație cu structurile din setul inițial, valoarea activității sale biologice (0,18) fiind foarte apropiată de cea a structurii de referință, SR (0,176). Din acest motiv consider că ar fi interesant să se sintetizeze această moleculă pentru a fi supusă la teste de activitate biologică.

Cu ajutorul programului Hyper Chem se poate calcula valoarea log P: SR (-3,34); S2 (2,40); S3 (0,57). Se știe că o valoare pozitivă de log P arată caracterul hidrofob al moleculelor, fapt ce este foarte util și important în transportul de substanțe biologice active prin membrana biologică la receptor. Rezumând aceste informații structura noastră S2 pare promițătoare în transportul medicamentelor.

I.6.2. Modelarea activității biologice a derivaților de 2-aril-tiazol

Pe același mod de lucru ca și în cazul derivaților de benzodiazepine, s-au luat în calcul 14 molecule cu activitate antioxidantă și antiinflamatoare din clasa derivaților de 2-aril-tiazol.

Tabel I.7. Derivați de 2-aryl-tiazol și proprietățile lor

Moleculă	Formulă	IF	AF	NO	TOS	TAR
5b	$C_{31}H_{26}N_4O_3S_2$	16.57 ±1.51	22.86 ±3.02	577.49 ±96.07	33.54 ±2.97	1.0969 ±0.0026
5c	$C_{31}H_{23}F_3N_4O_3S_2$	22.57 ±2.76	45.71 ±4.23	595.8 ±38.61	31.04 ±3.78	1.097 ±0.004
7b	$C_{29}H_{23}BrN_4O_2S_2$	34.57 ±5.13	55.43 ±3.41	1183.35 ±134.13	27.62 ±2.03	1.0978 ±0.0022
7c	$C_{29}H_{20}BrF_3N_4O_2S_2$	23.43 ±3.95	32.28 ±4.07	1121.64 ±123.65	40.18 ±1.83	1.103 ±0.003
7e	$C_{29}H_{20}BrF_3N_4O_2S_2$	31.14 ±4.74	25.14 ±4.88	558.92 ±72.49	35.77 ±3.3	1.0963 ±0.006
7f	$C_{34}H_{24}BrN_3O_5S$	15.86 ±3.29	16.57 ±2.15	580.35 ±72.28	45.9 ±2.46	1.0979 ±0.0023
7h	$C_{29}H_{23}BrN_4O_2S_2$	29.43 ±4.12	58.71 ±2.21	1031.16 ±146.91	27.27 ±3.52	1.1018 ±0.0029
7i	$C_{29}H_{20}BrF_3N_4O_2S_2$	31 ±3.6	73.28 ±4.5	1228.8 ±120.04	25.92 ±2.64	1.104 ±0.0065
7k	$C_{29}H_{24}N_4O_2S_2$	28.57 ±2.99	42.28 ±4.23	1192.44 ±49.95	28.04 ±3.3	1.0983 ±0.0007
7l	$C_{29}H_{21}F_3N_4O_2S_2$	16.57 ±1.51	28.28 ±1.38	888.45 ±155.09	10.98 ±1.36	1.0882 ±0.002
7m	$C_{34}H_{25}N_3O_5S$	30.86 ±2.54	47.43 ±2.22	662.32 ±142.95	9.82 ±1.1	1.0855 ±0.0047
7o	$C_{29}H_{24}N_4O_2S_2$	27.43 ±5.09	62.28 ±4.53	1152.59 ±79.89	26.66 ±2.83	1.0989 ±0.0014
7p	$C_{29}H_{21}F_3N_4O_2S_2$	16 ±3.51	19.14 ±2.54	1257.04 ±157.09	22.57 ±3.44	1.0952 ±0.001
7r	$C_{34}H_{25}N_3O_5S$	26.28 ±4.82	15.43 ±0.79	1158.25 ±91.61	20.35 ±0.69	1.0992 ±0.0032

Modelând toți cei cinci parametri, am găsit cele mai bune ecuații de regresie.

Pentru proprietatea IF:

Regresia monovariabilă:

$$y = 27.02 + 0.849 \times \text{Mor13u} \quad (I.63)$$

$$R = 0.8489; s = 1.14; F = 30.94$$

Regresia bivariabilă:

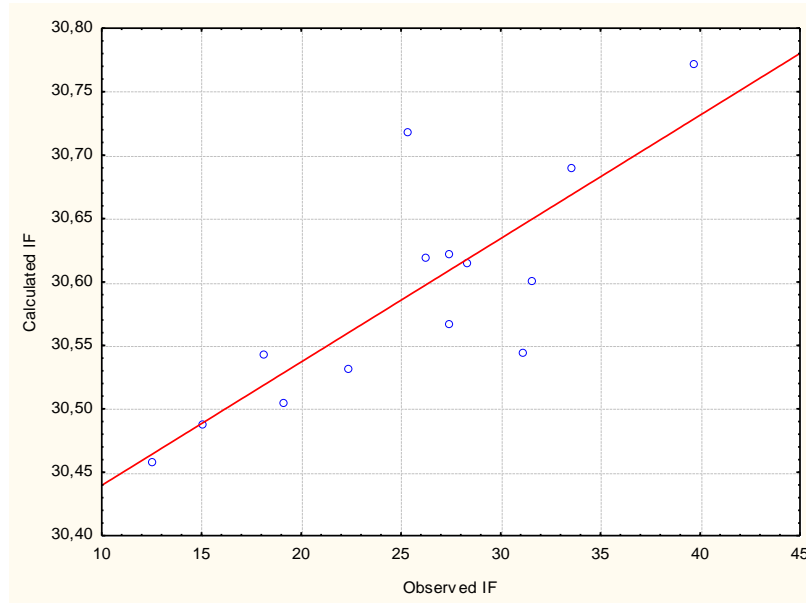
$$y = 21.70 - 0.31 \times \text{MATS3m} + 0.725 \times \text{Mor13u} \quad (I.64)$$

$$R = 0.8958; s = 2.68; F = 22.35$$

Regresia trivariabilă:

$$y = 30.69 - 0.58 \times \text{MATS3m} - 1.7 \times \text{Mor13v} + 2.20 \times \text{Mor13p} \quad (I.65)$$

$$R = 0.9481; s = 2.73; F = 29.64$$



Grafic I.2. IF calculat vs. observat pentru ecuația I.65

Pentru proprietatea NO:

Regresia monovariabilă:

$$y = 6564.2 - 0.89 \times \text{TIC2} \quad (I.66)$$

$$R = 0.8940; s = 139.58; F = 47.79$$

Regresia bivariabilă:

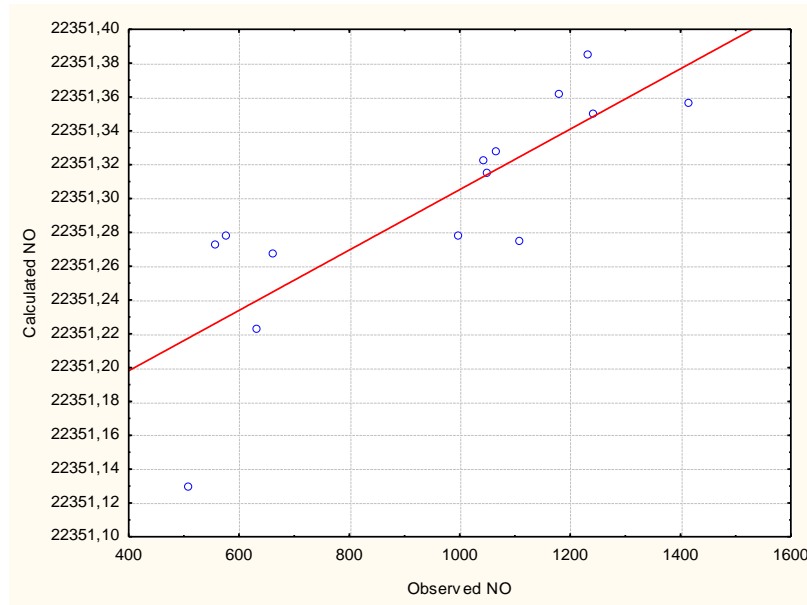
$$y = -9333.75 - 0.6 \times \text{IC3} + 0.475 \times \text{X}[\text{Sh}[\text{CfMax}[\text{Charge}]]] \quad (I.67)$$

$$R = 0.9389; s = 112.03; F = 40.91$$

Regresia trivariabilă:

$$y = -22353.63 + 0.225 \times \text{ATS4p} - 0.68 \times \text{IC3} + 0.628 \times \text{X}[\text{Sh}[\text{CfMax}[\text{Charge}]]] \quad (I.68)$$

$$R = 0.9427; s = 113.87; F = 26.61$$



Grafic I.3. NO calculat vs. observat pentru ecuația I.68

Pentru proprietatea AF:

Regresia monovariabilă:

$$y = -14.33 + 0.77 \times R7p + \quad (I.69)$$

$$R = 0.7703; \quad s = 12.25; \quad F = 17.51$$

Regresia bivariabilă:

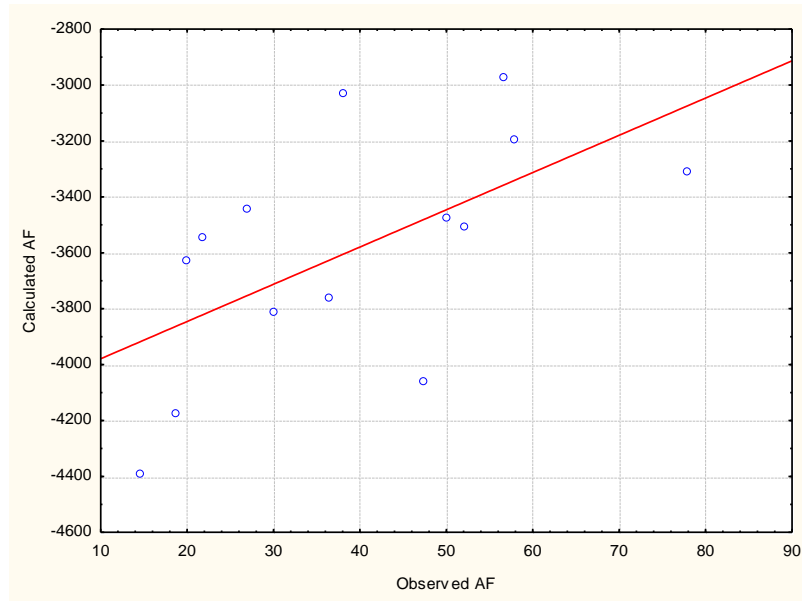
$$y = -4.31 + 0.658 \times H2u - 0.67 \times PDS8[Sh[D3D]] \quad (I.70)$$

$$R = 0.8829; \quad s = 9.42; \quad F = 19.44$$

Regresia trivariabilă:

$$y = 101.94 - 0.55 \times E3u - 0.54 \times PDS10[Sh[D3D]] + 1.09 \times R7p + \quad (I.71)$$

$$R = 0.9180; \quad s = 8.35; \quad F = 17.85$$



Grafic I.4. AF calculat vs. observat pentru ecuația I.71

Pentru proprietatea TOS:

Regresia monovariabilă:

$$y = -333.6 + 0.87 \times \text{EEig10d} \quad (I.72)$$

$$R = 0.8702; \quad s = 5.45; \quad F = 37.44$$

Regresia bivariabilă:

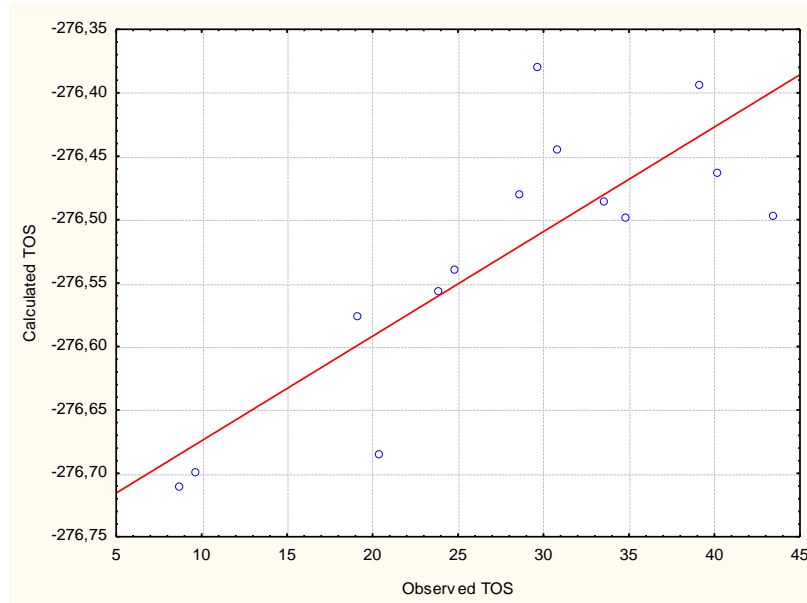
$$y = -278.28 + 0.741 \times \text{EEig10d} - 0.23 \times \text{Mor10v} \quad (I.73)$$

$$R = 0.8903; \quad s = 5.26; \quad F = 21.02$$

Regresia trivariabilă:

$$y = 134.52 + 0.15 \times \text{RDF040m} - 0.4 \times \text{RDF135u} - 0.35 \times \text{WkOp[SzMinSzMax U]} \quad (I.74)$$

$$R = 0.9473; \quad s = 7.23; \quad F = 6.03$$



Grafic I.5. TOS calculat vs. observat pentru ecuația I.74

Pentru proprietatea TAR:

Regresia monovariabilă:

$$y = 1.22 - 0.88 \times \text{GATS2v} \quad (I.75)$$

$$R = 0.8818; \quad s = 0.003; \quad F = 41.93$$

Regresia bivariabilă:

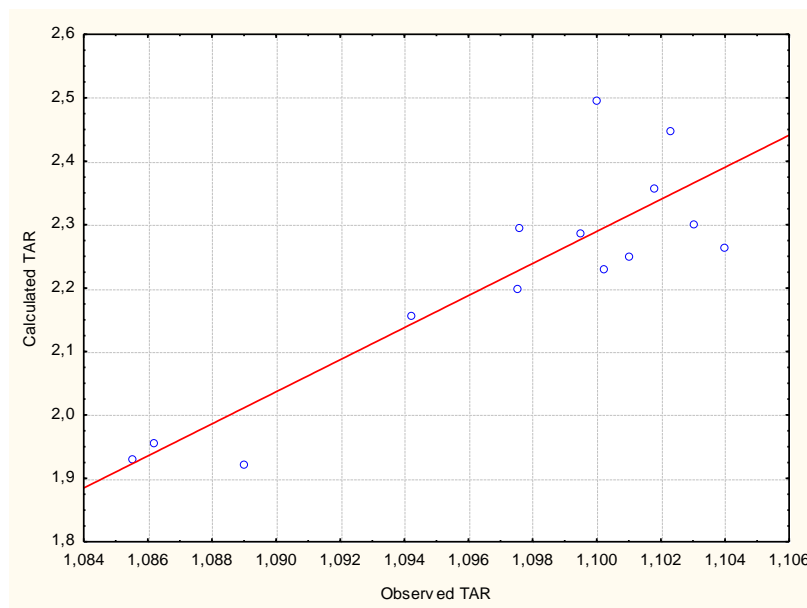
$$y = 0.96 + 0.562 \times \text{EEig10d} - 0.49 \times \text{Mor10v} \quad (I.76)$$

$$R = 0.9355; \quad s = 0.002; \quad F = 38.59$$

Regresia trivariabilă:

$$y = 0.96 + 0.58 \times \text{EEig10d} + 0.566 \times \text{Mor10m} - 1.00 \times \text{Mor10v} \quad (I.77)$$

$$R = 0.9550; \quad s = 0.002; \quad F = 34.54$$



Grafic I.6. TAR calculat vs. observat pentru ecuația I.77

Având în vedere că o activitate biologică este un răspuns multi-condiționat, modelele au arătat o corelație clară între activitate și structură moleculară, în special în ecuațiile bi-și tri-variabile. Luând în considerare acest lucru studiul trebuie continuat în vederea lărgirii setului de date, pentru o semnificație statistică mai bună. Așadar acest studiu teoretic stă ca și suport pentru experimente viitoare, în găsirea de molecule cu activitate antioxidantă și antiinflamatoare dorită.

II. NANOSTRUCTURI DE CARBON

II.1. Fulerene

Principalul reprezentant al clasei este fulerena C_{60} , cu o structură icosaedrică, cea mai mică fulerenă stabilă cu fețe pentagonale non-adiacente și alternative hexagonale. Icosaedrul este un poliedru format din 12 fețe pentagonale și 20 de fețe hexagonale, având o structură asemănătoare cu o minge de fotbal.

II.2. Grafene

Grafena⁹⁸⁻¹⁰³ este varianta bidimensională a grafitului, cu un aranjament planar de atomi de carbon dispuși într-o rețea hexagonală.

II.3. Nanotuburi de carbon

Nanotuburile de carbon¹⁰⁴ (NTC) sunt forme alotropice de carbon, fiind sintetizate pentru prima oară de către Iijima, în anul 1991.

Aceste molecule cilindrice prezintă proprietăți ce le fac utile într-o arie largă de domenii, cum ar fi nanotehnologia, electronică, optică și alte domenii de știința materialelor.

II.4. Contribuții personale

II.4.1. Nanoarhitecturi din jonctiuni tetraterminale de nanotuburi de carbon

Jonctiunile tetraterminale se assemblează în arhitecturi similare rețelelor de atomi de carbon cu hibridizare sp^3 (exemplu diamantul). Ele pot fi asociate cu carbonul spongios deja sintetizat, constând numai din atomi de carbon sp^2 covalente, și zeoliții, structuri periodice în spațiul Euclidian.

În această parte a tezei sunt discutate, structura și stabilitatea a două jonctiuni tetrapodale zigzag (T_{j40} și T_{j52}). Sunt construite serii de obiecte prin conectarea unui număr variat de jonctiuni. Optimizarea geometriei și calcule single point (energia totală E_{tot} și diferența de energie HOMO-LUMO E_{GAP}), s-a efectuat la nivelul teoretic Hartree-Fock în vederea evaluării stabilității lor.



Figura II.21. Unități tetrapodale deschise: T_{j40} (stânga) și T_{j52} (dreapta)

Datele obținute, utilizând metoda HF/6-31G(d,p), sunt prezentate în Tabelul II.3, iar cele cu metoda HF/3-21G* în Tabelul II.4. În aceste tabele sunt incluse și energia de tensiune evaluată conform teoriei POAV al lui Haddon^{164,165}. Din tabelul II.3 (intrările 1, 4 și 6) se poate observa că fullerenele închise arată o energie de tensiune mai ridicată în comparație cu structurile deschise, cea mai mică valoare atribuindu-se fullerenei C_{60} IPR, structura de referință în nanoștiință. Jonctiunea purtând sarcină negativă T_{j40}^{-4} cu simetrie ridicată, are o energie de tensiune ridicată în comparație cu jonctiunea neutră T_{j40} cu simetrie joasă. Prezența atomilor de hidrogen la structurile deschise interzice o comparație directă cu fullerena închisă, iar datele din Tabelul II.3 sugerează stabilitatea structurilor tetrapodale ca fiind apropiate de cea a fullerenei C_{60} .

Energia scade la structurile construite din mai multe unități repetitive (Tabelul II.4), iar diferența de energie HOMO-LUMO GAP crește la structuri circulare (Tabelul II.4, intrările 3 și 6), T_{j40} -hexagon fiind structura cea mai stabilă din acest tabel.

Tabel II.3. Date energetice pentru jonctiunile tetrapodale și fullerenele corespunzătoare HF/6-31G(d,p).

	Structuri	E_{tot} (eV) / C atom	E_{gap} (eV)	Strain Energy (kcal/mol)	Simetrie
1	C_{44}	-37.852	6.595	12.73	T
2	T_{j40}	-38.021	6.681	5.80	D_2
3	T_{j40}^{-4}	-38.006	7.414	6.70	T
4	C_{56}	-37.854	5.505	10.65	T_d
5	T_{j52}	-37.986	6.144	5.44	D_{2d}
6	C_{60}	-37.864	7.418	8.256	I_h

Tabel II.4. Date energetice pentru joncțiunile tetrapodale obținute cu metoda HF/3-21G*

	Structuri	E_{tot} (eV) / C atom	E_{gap} (eV)	Strain Energy (kcal/mol)	Simetrie
1	T _{j40} -dimer	-37.768	1.698	5.31	C ₃
2	T _{j40} -trimer	-37.755	0.927	5.03	C ₂
3	T _{j40} -hexagon	-37.728	7.382	4.57	D ₃
4	T _{j52} -dimer	-37.741	1.247	4.90	D _{3h}
5	T _{j52} -trimer	-37.731	0.891	4.67	C _{2v}
6	T _{j52} -pentagon	-37.711	6.755	4.25	D _{5h}

II.4.2. Modelarea nanotuburilor de carbon

Una dintre cele mai mari preocupări ai topologiei moleculare este proiecția structurilor moleculare cu anumite proprietăți fizico-chimice sau biologice dorite, pentru a putea fi sintetizate în vederea lărgirii aplicabilității lor.

Principalele obiective ale tezei de doctorat îl constituie modelarea nanotuburilor de carbon și funcționalizarea lor cu diferite grupări aminice astfel găsindu-și rostul în medicină, unde servesc ca și materie primă pentru reacții de legare a agenților terapeutici de nanotuburi.

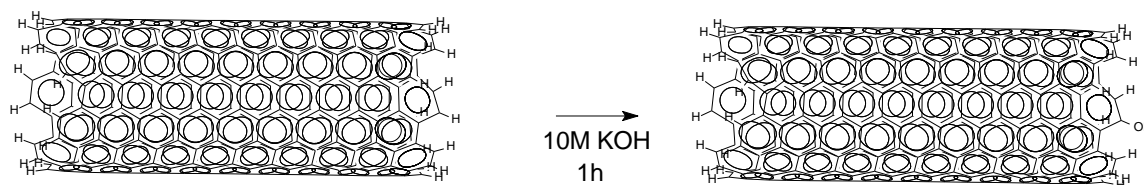
Ca și început am utilizat programul NANOSTUDIO, dezvoltat în cadrul grupului nostru, pentru a genera nanotuburile de carbon de diferite lungimi (NTC (n,m,u), unde n și m-numărul vectorilor unitate de-a lungul a două direcții în structura cristalului hexagonal al grafinului iar u-lungimea nanotubului. Prin intermediul programului HYPER CHEM s-a efectuat funcționalizarea acestor NTC cu grupările –OH, –COOH și –NH₂ și studiul teoretic al stabilității acestora.

Din rezultate reiese faptul că, funcționalizarea nanotuburilor la una dintre capete, conduce la o creștere a energiei și implicit la o creștere a capacității de a reacționa cu diferiți compuși chimici. De asemenea creșterea lungimii nanotubului duce la creșterea reactivității acestora.

Din calculele de energie se observă o creștere a stabilității odată cu deplasarea poziției grupării funcționale spre interiorul nanotubului, ceea ce reiese și din faptul că, defectele structurale la formarea nanotuburilor apar întotdeauna la capătul structurii. În acest sens, reacțiile care se vor efectua în continuare vor avea ca și structuri de pornire nanotuburi funcționalizate la una din capete deoarece atomul de carbon de la capătul nanotubului are energie mai mică, fiind mai sensibilă în reacții chimice.

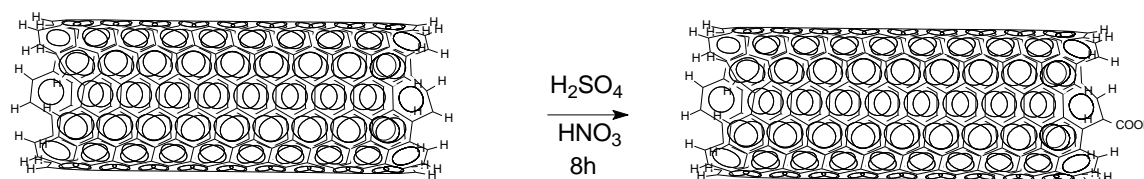
II.4.3. Funcționalizarea NTC cu grupările –OH, -COOH

Pentru obținerea produsului funcționalizat¹⁶⁸ cu gruparea hidroxil s-a utilizat următoarea metodă. Se suspendă nanotubul de carbon cu un singur perete/cu pereți multipli (10mg, *Chengdu Organic Chemicals Co. Ltd., Chinese Academy of Sciences*) într-o soluție de hidroxid de potasiu (50mL, 10M KOH, $M_w=56.1056$ g/mol, $\rho=2.044$ g/cm³) timp de o oră în baie ultrasonică (TRANSSONIC 460/H, ELMA AUSTRIA, 100W, 40kHz). Suspensia rezultată se încălzește la 100°C timp de încă o oră. Se filtrează sub vid prin membrană (PTFE, porozitate 0.2 μ m), se spală cu apă bidistilată (3x15 mL) și se lasă la uscat în etuvă. Produsul hidroxilat se caracterizează prin spectroscopie FT-IR (FT-IR EQUINOX 55 BRUKER, 7500-370cm⁻¹, rezoluție > 0.5cm⁻¹, interferometru de tip Michelson, detector DLATGS).



Schema II.3. Funcționalizarea nanotuburilor de carbon cu gruparea hidroxil

Oxidarea nanotuburilor de carbon cu un singur perete/cu pereți multipli, conform literaturii¹⁶⁸, se realizează prin suspendarea nanotuburilor de carbon (20mg, *Chengdu Organic Chemicals Co. Ltd., Chinese Academy of Sciences*) într-un amestec (20mL, (1:3)) de acid sulfuric (H₂SO₄, 98%, $M_w=98.08$ g/mol, $\rho=1.84$ g/cm³) și acid azotic (HNO₃, 70%, $M_w=63.01$ g/mol, $\rho=1.3913$ g/cm³) după care se lasă timp de 8h într-o baie de apă cu ultrasunete (TRANSSONIC 460/H, ELMA AUSTRIA, 100W, 40kHz). Soluția rezultată se centrifughează pentru îndepărtarea amestecului de acid nereacționat. Produsul astfel obținut se lasă la uscat sub vid și se caracterizează prin spectroscopie FT-IR (FT-IR EQUINOX 55 BRUKER, 7500-370cm⁻¹, rezoluție > 0.5cm⁻¹, interferometru de tip Michelson, detector DLATGS).



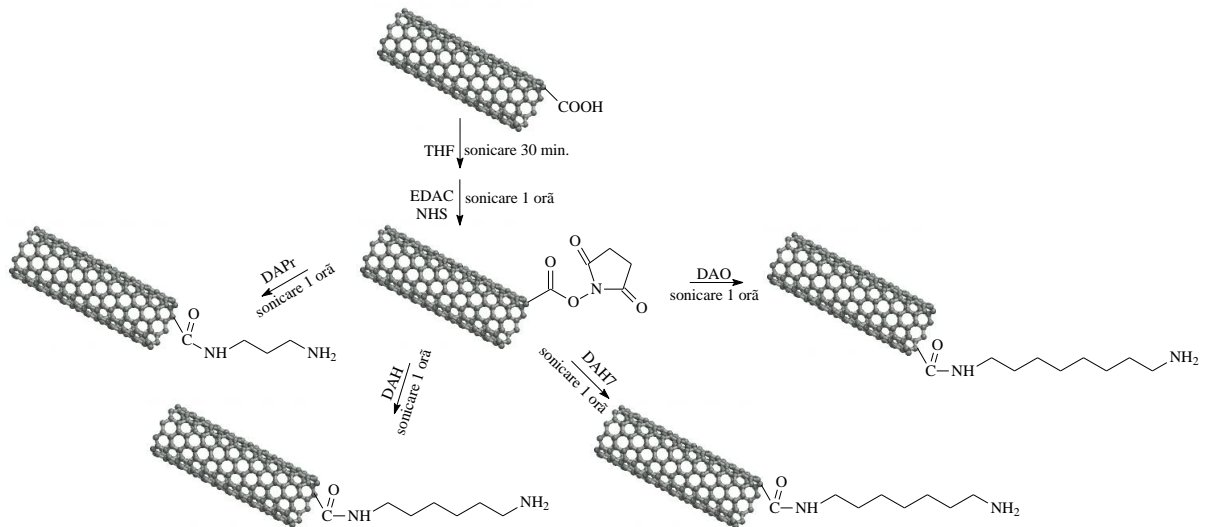
Schema II.4. Funcționalizarea nanotuburilor de carbon cu gruparea carboxil

II.4.4. Funcționalizarea NTC cu grupări aminice

Pentru obținerea NTC funcționalizate cu diaminoalcani, s-a folosit următoarea metodă de sinteză. SWCNT-COOH, DWCNT-COOH respectiv MWCNT-COOH (10mg) se suspendă în tetrahidrofuran (15mL, THF, C_4H_8O , $M_w=72.11g/mol$, $\rho=0.8892g/cm^3$) într-un balon de 25mL și se lasă în baia de apă cu ultrasunete (TRANSSONIC 460/H, ELMA AUSTRIA, 100W, 40kHz) timp de 30min, la temperatura camerei.

Se adaugă 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimidă (10mg, EDAC, $C_8H_{17}N_3Cl$, $M_w=191.7g/mol$) și N-hidroxi-succinimidă (6mg, NHS, $C_4H_5NO_3$, $M_w=115.09g/mol$) și se sonichează timp de o oră, la temperatura camerei.

Ulterior se adaugă diaminoalcanii după cum urmează: 1,3-diaminopropan ($10\mu L$, $C_3H_{10}N_2$, $M_w=74.12g/mol$), 1,6-diaminohexan (15.15mg, $C_6H_{16}N_2$, $M_w=116.21g/mol$, $\rho=0.84 g/cm^3$), 1,7-diaminoheptan (17mg, $C_7H_{18}N_2$, $M_w=130.23g/mol$, $\rho=98\%$) respectiv 1,8-diaminooctan (18.18mg, $C_8H_{20}N_2$, $M_w=144.26g/mol$) la amestecul rezultat și se sonichează pentru încă o oră. Produsul de reacție se filtrează sub vid prin membrană (PTFE, porozitate $0.2 \mu m$), se spală cu THF ($3 \times 15 mL$) și se lasă la uscat în etuvă.



Schema II.6. Funcționalizarea nanotuburilor de carbon cu diaminoalcani

II.4.5. Analiza elementală a NTC simple și funcționalizate

Rezultatele analizei elementale sunt prezentate în următorul tabel pentru fiecare produs de reacție de funcționalizare.

Tabel II.24. Rezultate caracterizare analiză elementală

Nanostructură analizată	Cantitatea măsurată (mg)	N (%)	C(%)	H(%)
SWNT	1	0.07265	99.1445	0.95755
DWNT	1.1	0.03774	97.8194	0.74945
MWNT	1.2	0.00577	90.4331	0.74667
S-COOH	1.04	0.02661	91.1995	1.10909
D-COOH	0.88	0.03145	85.3826	1.55408
M-COOH	1	0.02768	88.9994	1.43888
S-DAPr	0.94	10.1645	53.095	6.59545
S-DAH	1.01	10.59204	64.74846	8.331705
S-DAH7	1.06	7.68883	59.82219	6.26393
S-DAO	1.01	7.139163	57.68488	5.834258
D-DAPr	1	8.749095	55.19902	5.466196
D-DAH	1	7.980703	63.43407	5.709854
D-DAH7	1.02	7.888126	64.37891	6.44537
D-DAO	0.99	8.206158	65.17282	6.531731
M-DAPr	1.03	8.532155	48.67519	5.766283
M-DAH	1.04	8.08721	56.29444	5.842718
M-DAH7	0.99	6.893759	50.82919	5.814746
M-DAO	1.03	6.806996	52.25743	5.607614

În urma calculelor, raportate la 1mg de substanță se obțin procentele de masă ale nanostructurilor nefuncționalizate și funcționalizate (Tabelul II.25).

Tabel II.25. Procentele de masă ale structurilor analizate

Nanostructura analizată	Procente de masă		
	N (%)	C(%)	H(%)
SWNT	0.07265	99.1445	0.95755
DWNT	0.034309	88.92673	0.681318
MWNT	0.004808	75.36092	0.622225
S-COOH	0.025587	87.69183	1.066433
D-COOH	0.035739	97.02568	1.766
M-COOH	0.02768	88.9994	1.43888
S-DAPr	10.8133	56.48404	7.016436
S-DAH	10.48717	64.10739	8.249213
S-DAH7	7.253613	56.43603	5.909368
S-DAO	7.068478	57.11374	5.776493
D-DAPr	8.749095	55.19902	5.466196
D-DAH	7.980703	63.43407	5.709854
D-DAH7	7.733457	63.11658	6.31899
D-DAO	8.289048	65.83113	6.597708
M-DAPr	8.283646	47.25747	5.598333
M-DAH	7.776163	54.12927	5.617998
M-DAH7	6.963393	51.34262	5.873481
M-DAO	6.608734	50.73537	5.444285

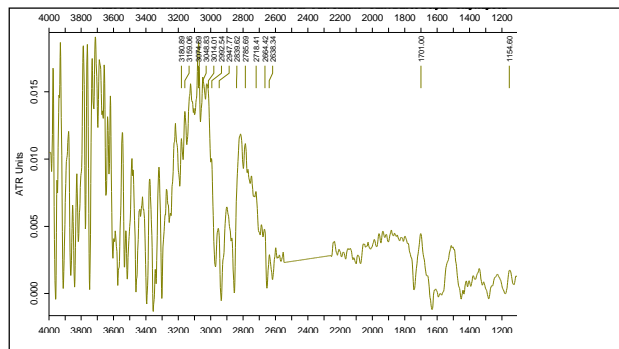
Din datele obținute se observă că în fiecare caz s-a realizat reacția chimică, cu obținerea nanotubului funcționalizat. Viteza reacției scade cu creșterea lungimii lanțului de

carbon. Astfel 1,3-diaminopropanul are o viteză de reacție mai mare decât 1,8-diaminooctanul, acesta putând fi explicată pe baza efectelor sterice ce îngreunează apropierea de centrul de reacție.

II.4.6. Caracterizarea NTC simple și funcționalizate prin microscopie FT-IR

II.4.6.1. Nanotuburi de carbon nefuncționalizate

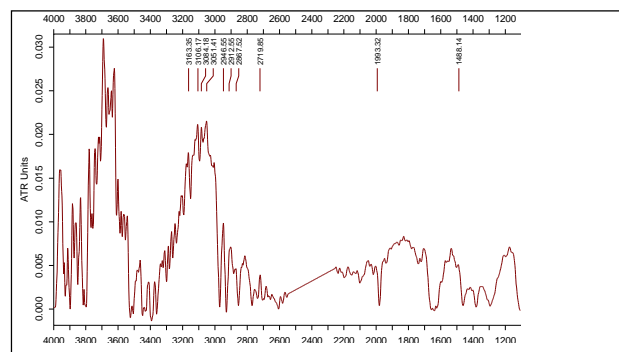
În cazul nanotuburilor cu pereți multipli nefuncționalizate picul legăturii C=C apare în jurul lungimii de undă de 1701cm^{-1} iar cel al legăturii C-H la 3074cm^{-1} . Picul de la 2992cm^{-1} este dat de vibrațiile legăturilor O-H provenind de la apa adsorbită pe suprafața nanotuburilor de carbon.



Grafic II.3. Spectru IR pentru MWCNT nefuncționalizat

II.4.6.2. Nanotuburi funcționalizate cu grupări –OH și –COOH

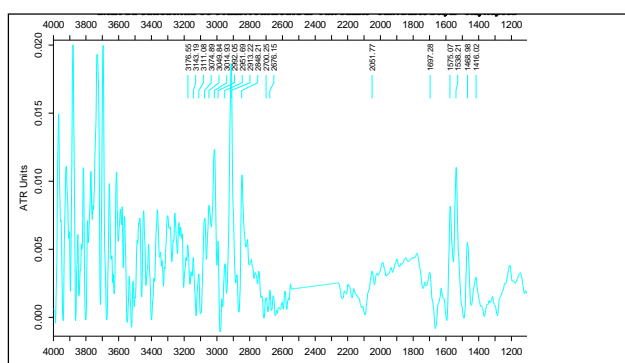
În cazul nanotuburilor cu pereți multipli funcționalizate cu grupări carboxil picul legăturii C=O apare în jurul lungimii de undă de 1810cm^{-1} , cel al legăturii C-O la 1195cm^{-1} respectiv la lungimea de undă 3163cm^{-1} apare picul legăturii O-H.



Grafic II.6. Spectru IR pentru MWCNT–COOH funcționalizat

II.4.6.3. Nanotuburi funcționalizate cu grupări aminice

În cazul nanotuburilor cu pereți multipli funcționalizate cu 1,3-diaminopropan, picul legăturii amidice C=O apare în jurul lungimii de undă de 1685cm^{-1} , cel al legăturii N-H la 3176cm^{-1} și 1557cm^{-1} respectiv prezența grupării amino libere de la capătul catenei este dată de picul legăturii C-N la lungimea de undă 1202cm^{-1} și cel al legăturii N-H la 1538cm^{-1} respectiv 3700cm^{-1} . Picul de la 2992cm^{-1} este dat de vibrațiile legăturilor O-H provenind de la apa adsorbită pe suprafața nanotuburilor de carbon (Figura 32).



Grafic II.15. Spectru IR pentru MWCNT funcționalizat cu 1,3-diaminopropan (M-DAPr)

II.4.7. Caracterizarea NTC prin microscopie TEM

Pentru înregistrarea imaginilor TEM a probelor analizate se parcurg următorii pași:

- proba solidă (nanotuburile de carbon funcționalizate și nefuncționalizate) se suspendă într-un volum mic de apă bidistilată într-un eppendorf și se lasă la sonicat câteva minute pentru dispersarea moleculelor;
- pe o grilă electrolică se pune o picătură din suspensia obținute iar după sedimentare apa se îndepărtează cu ajutorul unei hârtii sugative;
- se așează grila în microscop și se mărește imaginea până la obținerea unei clare;
- după obținerea segmentului se fotografiază aceea imagine obținându-se astfel imaginile TEM ale probelor;
- se interpretează rezultatul¹⁷².

În următoarele sunt prezentate câteva imagini TEM pentru diferite nanotuburi de carbon.

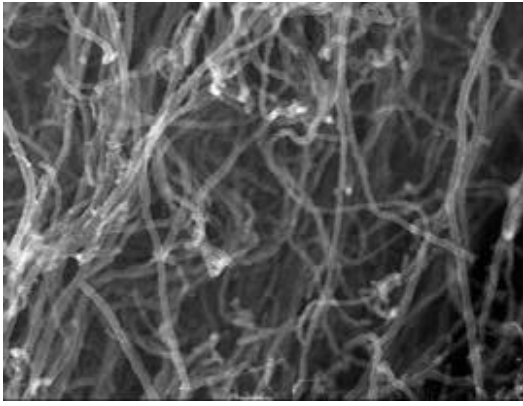


Figura II.24. MWNT nefuncționalizat

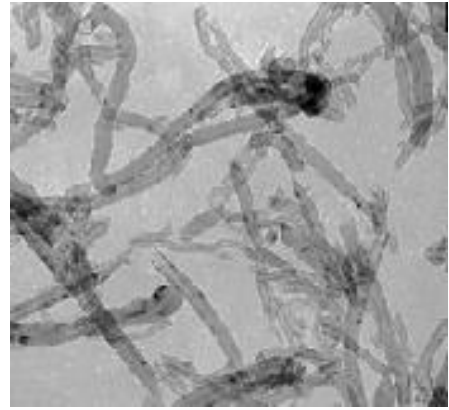


Figura II.27. MWCNT-OH

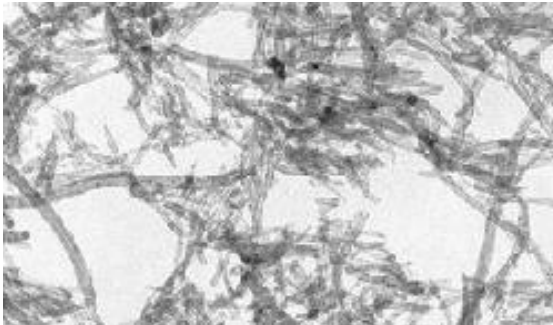


Figura II.30. MWCNT-COOH

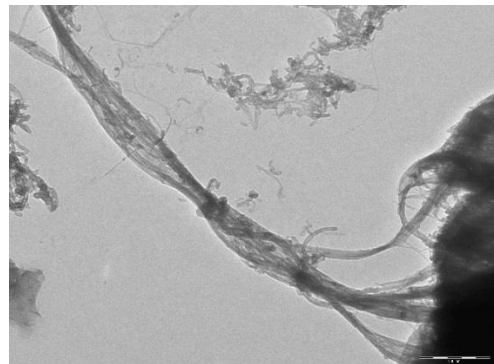


Figura. II.39. MWCNT-DAPr

III. CAPILARITATEA NANOTUBURILOR DE CARBON

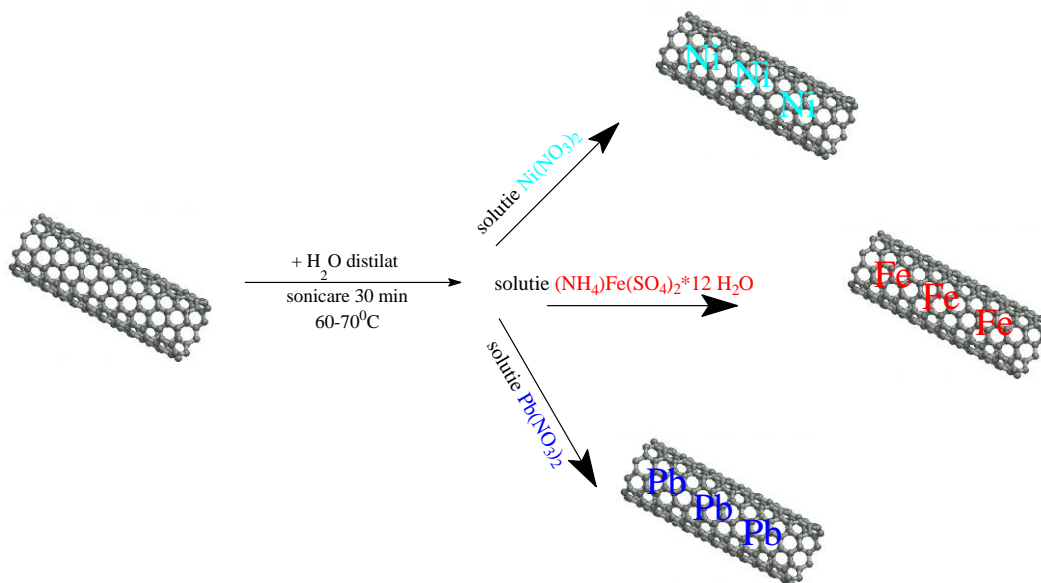
Capilaritatea nanotuburilor de carbon¹⁷³ este direct legată de energia de suprafață a interacției lichid-suprafață solidă a nanotuburilor, așadar este o problema de umectare. Acest lucru este sprijinită de ecuația Young-Laplace, care leagă diferența de presiune ΔP interfață lichid-vapor la tensiunea de suprafață a lichidului γ și unghiul de contact între solid și lichid θ prin următoarea:

$$\Delta P = 2\gamma\cos\theta r^{-1}$$

unde r este raza de curbură a meniscului.

III.1. Contribuții personale

O cantitate de 10 mg de nanotuburi de carbon cu un singur perete, cu perete dublu, respectiv multiplu (*Chengdu Organic Chemicals Co. Ltd., Chinese Academy of Sciences*) au fost suspendate în 10 ml apă distilată, iar apoi sonicate (TRANSSONIC 460/H, ELMA AUSTRIA, 100W, 40kHz) la 60-70°C timp de 30 de minute. Se adaugă suspensiei 10 ml, de soluție, 2 M, de sulfat dublu de fier și amoniu, azotat de plumb și azotat de nichel, aflată la temperatura camerei și se agită pe agitator magnetic 12h. Ulterior, se spală cu apă distilată, se filtrează pe hârtie de filtru la vid și se pun în etuvă pentru a fi uscate. Produsele finite fiind nanotuburi de carbon (cu un singur perete, cu perete dublu și multiplu) umplute cu sulfat dublu de fier și amoniu, cu azotat de plumb, respectiv azotat de nichel și se caracterizează prin spectroscopie FT-IR, analiză elementală și microscopie TEM.



Schema III.1. Reprezentare schematică pentru capilaritatea NTC cu săruri ale metalelor grele: Ni, Fe, Pb

Pentru studierea capilarității nanotubului s-au utilizat săruri de amoniu ale metalelor grele: Fe, Pb și Ni. Prin utilizarea sărurilor de amoniu, se poate urmări prin analiză elementală cantitatea de N prezentă în probă, ceea ce conduce la prezența sărurilor metalelor în interiorul nanotubului. Rezultatele analizei elementale sunt prezentate în tabelul următor (Tabel III.1). În același mod se calculează procente de masă ale structurilor analizate (Tabel III.2).

Tabel III.1. Rezultate caracterizare analiză elementală

Nanostructura analizată	Cantitatea măsurată (mg)	N (%)	C(%)	H(%)
SWCNT-FE	1.17	0.91364	25.7852	1.63961
DWCNT-FE	1.07	1.06369	42.7234	1.95992
MWCNT-FE	1.05	1.4892	22.4771	2.37743
SWCNT-PB	1.06	0.365524	88.6937	0.861491
DWCNT-PB	1	0.224863	93.46508	0.764207
MWCNT-PB	0.99	0.775751	82.45634	0.95855
SWCNT-NI	1.07	0.229551	84.59657	0.940371
DWCNT-NI	1.13	0.146949	90.90116	0.796721
MWCNT-NI	0.99	0.146764	84.13317	0.981677

Tabel III.2. Procentele de masă ale structurilor analizate

Nanostructura analizată	Procente de masă		
	N (%)	C (%)	H (%)
SWCNT-FE	0.780889	22.03863	1.401372
DWCNT-FE	0.994103	39.9284	1.831705
MWCNT-FE	1.418286	21.40677	2.264215
SWCNT-PB	0.344834	83.6733	0.812727
DWCNT-PB	0.224863	93.46508	0.764207
MWCNT-PB	0.783587	83.28923	0.968232
SWCNT-NI	0.214534	79.06221	0.878852
DWCNT-NI	0.130043	80.44351	0.705063
MWCNT-NI	0.148246	84.983	0.991593

În urma analizei se poate observa că, cea mai bună capacitate de capilaritate o au nanotuburile cu pereți multipli, aceștia având un diametru intern mai mare. De asemenea în cazul sărurilor utilizate, Fe prezintă o capacitate mai mare de a intra în cavitatea internă a nanotubului, acesta datorându-se dimensiunilor mai reduse ale acestuia. În următoarele sunt prezentate câteva imagini TEM ale produselor obținute.

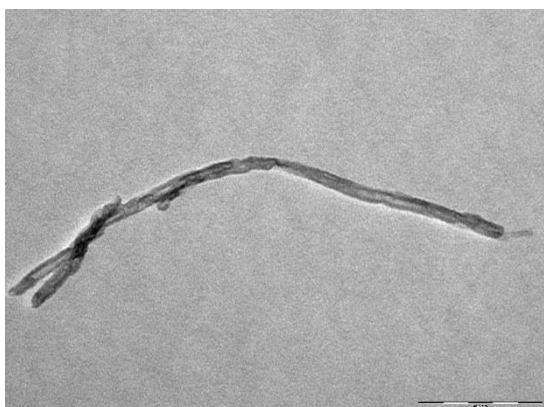


Figura III.7. MWCNT-Ni



Figura III.8. MWCNT-Pb



Figura III.9. MWCNT-Fe

CONCLUZII GENERALE

Scopul general al tezei de doctorat îl reprezintă realizarea unor studii teoretice asupra nanostructurilor de carbon, bazate pe teoria grafurilor în vederea realizării unor modele avansate pentru prezicerea activităților fizico-chimice și biologice, precum și obținerea unor structuri de carbon funcționalizate, utilizabile ca și suport în transportul diferitelor substanțe (medicamente, enzime, ADN, etc.) prin peretele celular.

Concluziile și contribuțiile personale ce rezultă din întreaga activitate de cercetare doctorală și prezentate în teza de doctorat demonstrează că obiectivul general al activității doctorale a fost atins prin realizarea următoarelor obiective specifice:

- ✓ Capitolul I – Prin căutarea similarității în două clase diferite de compuși biologic active (derivați de benzodiazepine, respectiv derivați de 2-aril-tiazol) am reușit să propun noi structuri nesintetizate încă cu activitate biologică calculată foarte apropiată de cea a structurii de referință (SR).
- ✓ Capitolul II - Modelarea NTC și studiul teoretic al stabilității acestora în vederea funcționalizării lor, cu posibilă aplicabilitate în medicină ca și vectori transportori de substanțe biologic active la celule țintă, prin membrana celulară.
- ✓ Capitolul III - Studiul capacității de capilaritate ale NTC cu diferite săruri ale metalelor grele: Ni, Pb respectiv Fe.

Cu accent pe studii QSAR/QSPR bazate pe teoria grafului, în capitolul I, la contribuții personale, am realizat optimizarea structurilor în vederea găsirii celei mai stabile configurații (HYPER CHEM versiunea 7.52), generarea bazei de date de indici (DRAGON versiunea 5.0), căutarea celei mai bune ecuații, având coeficientul de corelare (R) peste 0.90 (STATISTICA versiunea 6.0), reprezentarea grafică a proprietății biologice calculată versus observată și în cele din urmă predicția de structuri noi, nesintetizate încă și estimarea proprietății biologice. Structurile noi propuse (S1-S8) prezintă valori ridicate ale activității biologice, S2 fiind structura cu activitatea biologică ($\log IC_{50}$: 0,18) cea mai apropiată de activitatea structurii de referință ($\log IC_{50}$: 0,176).

Una dintre proprietățile larg utilizate pentru a descrie hidrofobicitatea/lipofilicitatea unui solvent este $\log P$, ce reprezintă coeficientul de partiție a unui compus între două faze nemiscibile. Aceste valori s-au calculat cu ajutorul programului Hyper Chem, ele fiind $\log P$: SR (-3.34) ; S2 (2.40) ; S3 (0,57). Se știe că o valoare pozitivă a $\log P$ arată caracterul

hidrofob al moleculelor, fapt ce este foarte util și important în transportul de substanțe biologice active prin membrana celulară. Rezumând aceste informații structura propusă, S2 pare promițătoare în transportul medicamentelor, din acest motiv consider că ar fi interesant să se sintetizeze această moleculă pentru a fi supusă la teste de activitate biologică.

În partea de contribuții personale din capitolul II, pentru început am investigat structurile și stabilitatea a două joncțiuni tetrapodale de NTC, T_{j40} respectiv T_{j52} . Structurile au fost optimizate geometric din punct de vedere al stabilității (energia totală E_{tot} și diferența de energie HOMO-LUMO E_{GAP} , metoda Hartree-Fock).

Din rezultatele obținute (tabel II.3 și II.4) se poate observa că fullerenele închise arată o energie de tensiune mai ridicată în comparație cu structurile deschise, cea mai mică valoare atribuindu-se fullerenei C_{60} IPR. Joncțiunea purtând sarcină negativă T_{j40}^{-4} cu simetrie ridicată, are o energie de tensiune ridicată în comparație cu joncțiunea neutră T_{j40} cu simetrie joasă. Datele din Tabelul II.3 sugerează stabilitatea structurilor tetrapodale ca fiind apropiate de cea a fullerenei C_{60} . De asemenea energia scade la structurile construite din mai multe unități repetitive (Tabelul II.4), iar diferența de energie HOMO-LUMO GAP crește la structuri circulare (Tabelul II.4, intrările 3 și 6), T_{j40} -hexagon fiind structura cea mai stabilă din acest tabel.

Următorul pas a fost studiul teoretic al stabilității NTC nefuncționalizate și funcționalizate cu grupări -OH, -COOH respectiv $-NH_2$. S-a ajuns la concluzia că funcționalizarea nanotuburilor la una dintre capete, conduce la o creștere a energiei și implicit la o creștere a capacității de a reacționa cu diferiți compuși chimici. De asemenea creșterea lungimii nanotubului duce la creșterea reactivității acestora. Din calculele de energie se observă o creștere a stabilității odată cu deplasarea poziției grupării funcționale spre interiorul nanotubului, ceea ce reiese și din faptul că, defectele structurale la formarea nanotuburilor apar întotdeauna la capătul structurii. În acest sens, reacțiile care s-au efectuat în continuare au avut ca și structuri de pornire nanotuburi funcționalizate la una din capete deoarece atomul de carbon de la capătul nanotubului are energie mai mică, fiind mai sensibilă în reacții chimice. În sintezele următoare am obținut NTC (SWCNT, DWCNT și MWCNT) funcționalizate cu 1,3-diaminopropan, 1,6-diaminohexan, 1,7-diaminoheptan respectiv 1,8-diaminooctan. Structurile au fost caracterizate prin analiză elementală, spectroscopie FT-IR și microscopie TEM. Din datele obținute se observă că în fiecare caz s-a realizat reacția chimică, cu obținerea nanotubului funcționalizat. Viteza reacției scade cu creșterea lungimii lanțului de carbon. Astfel 1,3-diaminopropanul are o viteză de reacție

mai mare decât 1,8-diaminooctanul, acesta putând fi explicată pe baza efectelor sterice ce îngreunează apropierea de centrul de reacție.

În capitolul III, pentru studierea capilarității NTC am utilizat diferite săruri de amoniu ale metalelor grele: Fe, Pb și Ni. Prin utilizarea sărurilor de amoniu, se poate urmări prin analiză elementală cantitatea de N prezentă în probă, ceea ce conduce la prezența sărurilor metalelor în interiorul nanotubului. În urma analizei se poate observa că, cea mai bună capacitate de capilaritate o au MWCNT, aceștia având un diametru intern mai mare. De asemenea în cazul sărurilor utilizate, Fe prezintă o capacitate mai mare de a intra în cavitatea internă a nanotubului, acesta datorându-se dimensiunilor mai reduse ale acestuia.

Între rigiditatea formulărilor teoretice și pragmatismul obținerii de soluții favorabile trebuie să existe un echilibru. Contribuțiile personale aduse la această teză de doctorat s-au subordonat acestui principiu, scopurile ei fiind atinse și valorificate prin lista de publicații și participări la conferințe.

LISTĂ PUBLICAȚII

1. Tasnádi, E., Moldovan, C., Modeling the biological activity of 2-aryl-thiazole derivatives, *Studia Universitatis Babeş-Bolyai Chemia*, **2010**, 55, 4, 77-82
IF = 0.231
2. Tasnádi, E., Katona, G., Diudea, M.V., Modeling of biologically active molecular structures, *Studia Universitatis Babeş-Bolyai Chemia*, **2010**, 55, 1, 45-54
IF = 0.231
3. Füstös, M.E., Tasnádi, E., Katona, G., Diudea, M.V., Functionalization of carbon nanotubes, *Studia Universitatis Babeş-Bolyai Chemia*, **2010**, 55, 4, 153-159
IF = 0.231
4. Nagy, K., Nagy, C.L., Tasnádi, E., Katona, G., Diudea, M.V., Hyper-diamonds and dodecahedral architectures by tetrapodal carbon nanotube junctions, *Acta Chemica Slovenica*, **2013**, 60, 1-4
IF = 1.135

LISTĂ CONFERINȚE

1. Tasnádi, E., Katona, G., Diudea, M.V., Modeling of biologically active molecular structures, *MOLMOD 2009* (Molecular Modeling in Chemistry and Biochemistry), Cluj-Napoca, România, 2-4 Aprilie **2009**. (poster)
2. Tasnádi, E., Moldovan, C., Modeling the biological activity of 2-aryl-thiazole derivatives, *ICAM 7* (7th International Conference on Applied Mathematics) Mathematical Chemistry in NANO-era symposium, Cluj-Napoca, România, September 1 - 4, **2010**. (poster)
3. Tasnádi, E., Moldovan, C., Modeling the biological activity of 2-aryl-thiazole derivatives, *Workshop* organizat prin POSDRU Contract: POSDRU 6/1.5/S/3, Cluj-Napoca, România, 30 Septembrie **2010** (prezentare orală)
4. Tasnádi, E., Katona, G., Diudea, M.V., Studii corelative pe set de benzodiazepine, *Workshop* organizat prin POSDRU Contract: POSDRU 6/1.5/S/3, Cluj-Napoca, România, 29 Septembrie **2009** (prezentare orală)

BIBLIOGRAFIE

1. <http://ro.wikipedia.org/wiki/Chimie>
2. M. S. Dresselhaus, G. Dresselhaus, P. C. Eklund, Science of fullerenes and carbon nanotubes, Academic Press, 1996.
3. Guozhong Cao: Nanostructures & Nanomaterials, Synthesis, Properties & Applications. *Imperial College Press* 2004 1-7, 229-238.
4. M. Randić, W.L. Woodworth, A. Graovac, Unusual Random Walks, *Int. J. Quantum Chem.* 1983, 24, 435-452.
5. M. Randić, Generalized Molecular Descriptors, *J. Math.Chem.* 1991, 7, 155-168.
6. J.J. Sylvester, On an Application of the New Atomic Theory to the Graphical Representation of the Invariants and Covariants of Binary Quantics - With Three Appendices, *Am. J. Math.* 1874, 1, 64-90.
7. F. Harary, Graph Theory, Addison-Wesley, Reading, Ma, 1969.
8. M.V. Diudea, O. Ivanciuc, Molecular Topology, Complex Cluj, 1995 (in Romanian)
9. J.R. Platt, Influence of Neighbor Bonds on Additive Bond Properties in Parafins, *J. Chem. Phys.* 1947, 15, 419-420.
10. J.R. Platt, Prediction of Isomeric Differences in Parafin Properties, *J. Phys. Chem.* 1952, 56, 328-336.
11. M. Gordon, G.R. Scantlebury, Nonrandom Polycondensation: Statistical Theory of the Substitution Effect, *Trans. Faraday Soc.* 1964, 60, 604-621.
12. S.H. Bertz, Branching in Graphs and Molecules, *Discr. Appl. Math.* 19 (1988) 65-83.
13. I. Gutman, N. Trinajstić, Graph Theory and Molecular Orbitals. Total pi-Electron Energy of Alternant Hydrocarbons, *Chem. Phys. Lett.* 1972, 17, 535-538
14. I. Gutman, I. Rusčić; N. Trinajstić, Jr. C.F. Wilcox, Graph Theory and Molecular Orbitals. XII. Acyclic Polyenes, *J. Chem. Phys.* 1975, 62, 3339-3405.
15. M. Randić, On Characterization of Molecular Branching, *J. Amer. Chem.Soc.* 1975, 97, 6609-6615.
16. F. Harary, Graph Theory, Addison-Wesley, Reading, Ma, 1969.
17. G.M. Crippen, A Novel Approach to Calculation of Conformation: Distance Geometry, *J. Comput. Phys.* 1977, 24, 96-107.
18. M.V. Diudea, D. Horvath, A. Graovac, 3D-Distance Matrices and Related Topological Indices, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1995, 35, 129 -135.
19. M. Randić, Molecular Topographic Descriptors, *Studies Phys. Theor. Chem.* 1988, 54, 101-108.
20. M. Randić, A.F. Kleiner, L.M. De Alba, Distance-Distance Matrices for Graph Embedded on 3-Dimensional Lattices, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1994, 34, 277-286.
21. M. Randić, On Characterization of Molecular Branching, *J. Amer. Chem.Soc.* 1975, 97, 6609-6615.
22. M.V. Diudea, M.I. Topan, A. Graovac, Layer Matrix of Walk Degrees, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1994, 34, 1072-1078.
23. H. Wiener, Structural Determination of Paraffin Boiling Point, *J. Amer. Chem. Soc.* 1947, 69, 17-20.
24. M. Randić, Novel Molecular Descriptor for Structure-Property Studies, *Chem. Phys. Lett.* 1993, 211, 478-483.
25. S.H. Bertz, Branching in Graphs and Molecules, *Discr. Appl. Math.* 19 (1988) 65-83.
26. I. Gutman, N. Trinajstić, Graph Theory and Molecular Orbitals. Total pi-Electron Energy of Alternant Hydrocarbons, *Chem. Phys. Lett.* 1972, 17, 535-538
27. M. Randić, On Characterization of Molecular Branching, *J. Amer. Chem.Soc.* 1975, 97, 6609-6615.

28. M.V. Diudea, M.I. Topan, A. Graovac, Layer Matrix of Walk Degrees, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1994, 34, 1072-1078.
29. F. Harary, *Graph Theory*, Addison-Wesley, Reading, Ma, 1969.
30. M. Randić, A.F. Kleiner, L.M. De Alba, Distance-Distance Matrices for Graph Embedded on 3-Dimensional Lattices, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1994, 34, 277-286.
31. A.T. Balaban, Highly Discriminating Distance-Based Topological Index, *Chem. Phys. Lett.* 1982, 89, 399-404.
32. A.T. Balaban, L.V. Quintas, The Smallest Graphs, Trees and 4-Trees with Degenerate Topological Index J, *Commun. Math. Comput. Chem. (MATCH)*, 1983, 14, 213-233.
33. R.E. Nisbett, G.F. Fong, D.R. Lehman, P.W. Cheng, *Teaching Reasoning. Science*, 1987, 238, 625-631.
34. S.K. Kachigan, *Statistical Analysis: An Interdisciplinary Introduction to Univariate and Multivariate Methods*, New York, Reditus Press, 1986.
35. R.P. Runyon, A. Haber, *Fundamentals of Behavioral Statistics*. Reading, MA, Addison-Wesley, 1976.
36. W.L. Hays, *Statistics*, New York, CBS College Publishing, 1988.
37. M. Kendall, A. Stuart, *The Advanced Theory of Statistics (Vol. 2)*, New York, Hafner, 1979.
38. K. Pearson, On the Generalized Probable Error in Multiple Normal Correlation, *Biometrika*, 1908, 6, 59-68.
39. S.J.W. Cristopher, R. Wrigglerworth, S. Bevan, E.A. Campbell, A. Dray, I.F. James, K.J. Masdin, M.N. Perkins, J. Winter, On the Development of Novel Analgesic Agents, *J. Med. Chem.* 1993, 36, 2381.
40. R.I. Jennrich, P.F. Sampson, Application of Stepwise Regression to Non-Linear Estimation. *Technometrics*, 1968, 10, 63-72.
41. C.W. Ostrom, *Time Series Analysis: Regression Techniques*, Beverly Hills, CA: Sage Publications, 1978.
42. T.P. Ryan, *Modern Regression Methods*, New York, Wiley, 1997.
43. G.A.F. Seber, C.J. Wild, *Nonlinear Regression*. New York, Wiley, 1989.
44. D.M. Bates, D.G. Watts, *Nonlinear Regression Analysis and Its Applications*. New York, Wiley, 1988.
45. R.L. Mason, R.F. Gunst, J.L. Hess, *Statistical Design and Analysis of Experiments with Applications to Engineering and Science*, New York, Wiley, 1989.
46. G.E.P. Box, D.R. Cox, An Analysis of Transformations. *Journal of the Royal Statistical Society*, 1964, 26, 211-253.
47. G.E.P. Box, P.W. Tidwell, Transformation of the Independent Variables. *Technometrics*, 1962, 4, 531-550.
48. M.V. Diudea, D. Horvath, A. Graovac, 3D-Distance Matrices and Related Topological Indices, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1995, 35, 129 -135.
49. R.D. Snee, An Alternative Approach to Fitting Models When Re-Expression of the Response is Useful. *Journal of Quality Technology*, 1986, 18, 211-225.
50. I. Gutman, I. Rusčić; N. Trinajstić, Jr. C.F. Wilcox, Graph Theory and Molecular Orbitals. XII. Acyclic Polyenes, *J. Chem. Phys.* 1975, 62, 3339-3405.
51. I. Moțoc, *Structura moleculelor și activitatea biologică*, Ed. Facla, Timișoara, 1980.
52. E.J. Ariëns, *Stereochemistry: A Source of Problems in Medicinal Chemistry*, *Med.Res.Rev.* 1986, 6, 451-466.
53. E.J. Ariëns, *Stereochemistry in the Analysis of Drug-Action. Part II*. *Med. Res. Rev.* 1987, 7, 367-387.
54. E.J. Ariëns, *Stereochemical Implications of Hybrid and Pseudohybrid Drugs. Part III*. *Med. Res. Rev.* 1988, 8, 309-320.

55. C. Hansch, T. Fujita, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1964, 86, 1616.
56. C. Hansch, *Acc. Chem. Res.*, 1968, 8, 232.
57. C. Hansch, *Drug design*, Edited by E.J. Ariens, Academic Press, New York., 1971, 16, 271.
58. S. M. Free Jr., J. W. Wilson, *J. Med. Chem.*, 1964, 7, 395.
59. T. Fujita, T. Ban, *J. Med. Chem.*, 1971, 14, 148.
60. M.V. Diudea, M. Pitea, M. Butan, *Fenotiazine și medicamente structural înrudite*, Ed. Dacia Cluj-Napoca, 1992.
61. M. Randić, *Design of Molecules with Desired Properties. A Molecular Similarity Approach to Property Optimization*. In: Johnson, M. A.; Maggiora, G. M. Eds. *Concepts and Applications of Molecular Similarity*, Wiley, New York, 1990, Chap. 5, 77-145.
62. R. Rosen, in: M.A. Johnson, G.M. Maggiora, Eds. *Concepts and Applications of Molecular Similarity*, Wiley, New York, 1990, Chap. 12, 369-382.
63. C. Tsai, M.A. Johnson, V. Nicholson, M. Naim, Eds., *Graph Theory and Topology in Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, 1987, 231.
64. E.E. Hodgkin and W. G. Richards, *Int. J. Quantum Chem.: Quantum Biol. Symp.* 1987, 14, 105-110.
65. M. Randić, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1996, 36, 1092-1097.
66. A. C. Good, *J. Mol. Graphics* 1992, 10, 144-151.
67. C. A. Reynolds, C. Burt, and W. G. Richards, *Quant. Struct.-Act. Relat.* 1992, 11, 34-35.
68. A. C. Good, S.-S. So, and W. G. Richards, *J. Med. Chem.* 1993, 36, 433-438.
69. A. C. Good, S.J. Peterson, and W. G. Richards, *J. Med. Chem.* 1993, 36, 2929-2937.
70. M. Randić, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1996, 36, 1092-1097.
71. S.H. Bertz and W.C. Herndon. *The Similarity of Graphs and Molecules*. In: *Artificial Intelligence Applications in Chemistry*, ACS Symposium Series 306, Eds.: T. H. Pierce and B. A. Hohne. American Chemical Society, Washington, 1986, 169-175.
72. G. Rum and W. C. Herndon, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 9055-9060.
73. R. Carbó, L. Leyda, and M. Arnau, *Int. J. Quantum Chem.* 1980, 17, 1185-1189.
74. O. Ursu, G. Katona, and M. V. Diudea, *Activity prediction by CLUJ-SIMIL program*. *Rev. Roum. Chim.* 2003, 48(4), 321-330.
75. S.S. So, M. Karplus, *Genetic Neural Networks for Quantitative Structure-Activity Relationships: Improvements and Application of Benzodiazepine Affinity for Benzodiazepine/GABA_A Receptors*, *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 5246-5256.
76. W. Haefely, E. Kyburz, M. Gerecke, H. Mohler, *Recent advances in the molecular pharmacology of benzodiazepine receptors and in the structure-activity relationships of their agonists and antagonists*, *Adv. Drug Res.*, 1985, 14, 165-322.
77. G. Greco, E. Novellino, C. Silipo, A. Vittoria, *Study of benzodiazepines receptor sites using a combined QSAR-CoMFA approach*, *Quant. Struct.-Act. Relat.* 1992, 11, 461-477.
78. D.J. Maddalena, G.A.R. Johnston, *Prediction of receptor properties and binding affinity of ligands to benzodiazepine/GABA_A receptors using artificial neural networks*, *J. Med. Chem.* 1995, 38, 715-724.
79. P.A. Borea, A. Bonora, *Brain receptor binding and lipophilic character of benzodiazepines*, *Biochem. Pharmacol.* 1983, 32, 603-607.
80. W. Haefely, E. Kyburz, M. Gerecke, H. Mohler, *Recent advances in the molecular pharmacology of benzodiazepine receptors and in the structure-activity relationships of their agonists and antagonists*, *Adv. Drug Res.* 1985, 14, 165-322.

81. J.H. Medina, H. Viola, C. Wolfman, M. Marder, C. Wasowski, D. Calvo, A.C. Paladini, Overview-Flavonoids: A new family of benzodiazepine receptor ligands. *Neurochem. Res.* 1997, 22, 419-425.
82. L. Pleșca-Manea, A. E. Pârvu, M. Pârvu, M. Tămaș, R. Buia, M. Puia, *Phytother Res*, 2002, 16(4), 316-9.
83. B. Tipericiuc, A. Pârvu, M. Palage, O. Oniga, D. Ghiran, *Farmaciază*, 1999, 5, 77-84.
84. S. Greenberg, S. C. Silverstein, *Phagocytosis, Fundamental Immunology*, third ed., Raven Press, New York, 1993, 941-958.
85. M. A. Gougerot-Pocidalo, J. El Benna, C. Elbim, S. Chollet-Martin, Mc. Dang, *J Soc Biol*, 2002, 196 (1), 37-46.
86. J. Rodenas, M. T. Mitjavila, T. Carbonell, *Free Radic Biol Med*, 1995, 18 (5), 5869-875.
87. A. Hrabak, T. Bajor, I. Csuka, *Inflamm Res*, 2006, 55(1), 23-31.
88. A. Hrabak, T. Bajor, I. Csuka, *Inflamm Res*, 2008, 57(2), 75-83.
89. R. Stoika, N. Kashchak, M. Lutsik-Kordovsky, M. Boyko, M. Barska, A. Tsyruľnyk, *Med Sci Monit*, 2001, 7(4), 652-658.
90. O. Erel, *Clinical Biochemistry*, 2004, 37, 112-119.
91. O. Erel, *Clinical Biochemistry*, 2005, 38, 1103-1111.
92. R. Todeschini et al., Dragon software, <http://www.taletе.mi.it>.
93. P. Holister, C. R. Vas, T. Harper, *Fullerenes, Technology White Paper*, 2003, 7, 6-12
94. H. W. Kroto, J. R. Heath, S. C. O'Brien, R. F. Curl, R. E. Smalley, *C₆₀: Buckminsterfullerene*, *Nature*, 1985, 318, 162-163
95. R. B. Fuller, *Inventions: The Patented Works of Buckminster Fuller*, St. Martin's Press, New York, 1983
96. W. A. Kräťhmer, L. D. Lamb, K. Fostiropoulos, D. R. Huffman, *Solid C₆₀: a new form of carbon*, *Nature*, 1990, 347, 354-358
97. R. S. Ruoff, D. S. Tse, R. Malhotra, D. C. Lorents, *Solubility of C₆₀ in a Variety of Solvents*, *Journal of Physical Chemistry*, 1993, 97, 3379-3383
98. A. A. Balandin, *Thermal properties of graphene and nanostructured carbon materials*, *Nature Materials*, 2011, 10, 569-581
99. K. F. Mak, L. Ju, F. Wang, T. F. Heinz, *Optical spectroscopy of graphene: From far infrared to the ultraviolet*, *Solid State Communications*, 2012, 152, 1341-1349
100. I. W. Frankand, D. M. Tanenbaum, A. M. van der Zande, P. L. McEuen, *Mechanical properties of suspended graphene sheets*, *Journal of Vacuum Science & Technology B*, 2007, 25(6), 2558-2561
101. Y. Zhu , S. Murali , W. Cai , X. Li , J. W. Suk , J. R. Potts , R. S. Rouff, *Graphene and Graphene Oxide: Synthesis, Properties, and Applications*, *Advanced Materials*, 2010, 22, 3906-3924
102. P. Avouris, C. Dimitrakopoulos, *Graphene: synthesis and applications*, *Materials Today*, 2012, 15(3), 86-97
103. M. Hakimi, P. Alimard, *Graphene: Synthesis and Applications in Biotechnology-A Review*, *World Applied Programming*, 2012, 2(6), 377-388
104. M. S. Dresselhaus, G. Dresselhaus, P. C. Eklund, *Science of fullerenes and carbon nanotubes*, Academic Press, 1996.
105. H. Dai, *Nanotube growth and characterization*, in: M. S. Dresselhaus, G. Dresselhaus, Ph. Avouris, *Carbon nanotubes: Synthesis structure properties and applications*, Springer, 2001.
106. J.-C. Charlier and S. Iijima, *Growth mechanisms of carbon nanotubes*, in: M. S. Dresselhaus, G. Dresselhaus, Ph. Avouris, *Carbon nanotubes: Synthesis structure properties and applications*, Springer, 2001.

107. K. McGuire, and A. M. Rao, Characterization techniques in carbon nanotube research, in: M. Meyyappan Ed, Carbon nanotubes - Science and application, CRC Press, 2005.
108. M. V. Diudea, B. Parv, and O. Ursu, Torus 1.1 software program, Babes-Bolyai University, 2001.
109. M. V. Diudea, I. Silaghi-Dumitrescu, and B. Parv, MATCH, Commun. Math. Comput. Chem., 2001, 44, 117-133.
110. M. V. Diudea and E. C. Kirby, Fullerene Sci. Technol., 2001, 9, 445-465.
111. M. V. Diudea, Bull. Chem. Soc. Japan, 2002, 75, 487-492.
112. M. V. Diudea, B. Parv, and O. Ursu, O., Studia Univ. "Babes-Bolyai", 2003, 48, 3-10.
113. M. V. Diudea, O. Ursu, and B. Parv, Studia Univ. "Babes-Bolyai", 2003, 48, 11-20.
114. M. V. Diudea, Fullerenes, Nanotubes Carbon Nanostruct., 2002, 10, 273-292.
115. M. V. Diudea, Phys. Chem. Chem. Phys., 2002, 4, 4740-4746.
116. M. V. Diudea, T. S. Balaban, E. C. Kirby, and A. Graovac, Phys. Chem., Chem. Phys., 2003, 5, 4210 – 4214.
117. E. C. Kirby, in: M. V. Diudea, Ed., Nanostructures-Novel Architecture, NOVA, New York, 2005, 219-242.
118. V. H. Crespi, L. X. Benedict, M. L. Cohen, and S. G. Louie, Phys. Rev. B, 1996, 53, 13303-13305.
119. S. Iijima, T. Ichihashi, and Y. Ando, Nature 1992, 356, 776-778.
120. M. V. Diudea, (Ed.), Nanostructures, Novel Architecture, NOVA, New York, 2005
121. M. V. Diudea, Nanomolecules and Nanostructures - Polynomials and Indices, MCM, No. 10, Univ. Kragujevac, Serbia, 2010.
122. J. Prasek, J. Drbohlavova, J. Chomoucka, J. Hubalek, O. Jasek, V. Adam, R. Kizek, Methods for carbon nanotubes synthesis—review, Journal of Materials Chemistry, 2011, 21, 15872-15884
123. T. W. Ebbesen, P. M. Ajayan, Large-scale synthesis of carbon nanotubes, Nature, 1992, 358, 220-221
124. T. Guo, P. Nikolaev, A. Thess, D. T. Colbert, R. E. Smalley, Catalytic growth of single-walled carbon nanotubes by laser vaporization, Chemical Physics Letters, 1995, 243, 49-54
125. M. Yudasaka, T. Komatsu, T. Ichihashi, S. Iijima, Single-wall carbon nanotube formation by laser ablation using double-targets of carbon and metal, Chemical Physics Letters, 1997, 278(1-3), 102-106
126. S. A. Steiner, T. F. Baumann, B. C. Bayer, R. Blume, M. A. Worsley, W. J. MoberlyChan, E. L. Shaw, R. Schlogl, A. J. Hart, S. Hofmann, B. L. Wardle, Nanoscale Zirconia as a Nonmetallic Catalyst for Graphitization of Carbon and Growth of Single- and Multiwall Carbon Nanotubes, Journal of the American Chemical Society, 2009, 131, 12144-12154
127. M. S. Bell, K. B. K. Teo, R. G. Lacerda, W. I. Milne, D. B. Hash, M. Meyyappan, Carbon nanotubes by plasma-enhanced chemical vapor deposition, Pure Applied Chemistry, 2006, 78(6), 1117-1125
128. Y. Liu, N. Zheng, J. Huang, B. Sun, Synthesis of carbon nanotubes with typical structure from the pyrolysis flame, Advanced Materials Research, 2011, 211, 99-103
129. A Hirsch, Functionalization of Single-Walled Carbon Nanotubes, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 1853-1859.
130. G. N. Ostojic, J. R. Ireland, M. C. Hersam, Noncovalent functionalization of DNA-wrapped single-walled carbon nanotubes with platinum-based DNA cross-linkers, Langmuir, 2008, 24(17), 9784-9789

131. C. Y. Hua, Y. J. Xuc, S. W. Duoa, R. F. Zhanga, M. S. Lia, Non-Covalent Functionalization of Carbon Nanotubes with Surfactants and Polymers, *Journal of the Chinese Chemical Society*, 2009, 56, 234-239
132. Y. L. Zhao, J. F. Stoddart, Noncovalent functionalization of Single-Walled Carbon Nanotubes, *Accounts of Chemical Research*, 2009, 42(8), 1161-1171
133. R. J. Chen, Y. Zhang, D. Wang, H. Dai, Noncovalent Sidewall Functionalization of Single-Walled Carbon Nanotubes for Protein Immobilization, *Journal of American Chemical Society*, 2001, 123, 3838-3839
134. B. W. Smith, M. Monthieux, D. E. Luzzi, Encapsulated C₆₀ in carbon nanotubes, *Nature*, 1998, 396, 323-324
135. M. Monthieux, Filling single-wall carbon nanotubes, *Carbon*, 2002, 40(10), 1809-1823
136. F. Simon, H. Kuzmany, H. Rauf, T. Pichler, J. Bernardi, H. Peterlik, L. Korecz, F. Fülöp, A. Jánossy, Low temperature fullerene encapsulation in single wall carbon nanotubes: synthesis of N@C₆₀@SWCNT, *Condensed Matter*, 2003, 0310110
137. X. Liu, X. Pan, W. Shen, P. Ren, X. Han, X. Bao, NMR Study of Preferential Endohedral Adsorption of Methanol in Multiwalled Carbon Nanotubes, *Journal of Physical Chemistry C*, 2012, 116(14), 7803-7809
138. T. Okazaki, Y. Iizumi, S. Okubo, H. Kataura, Z. Liu, K. Suenaga, Y. Tahara, M. Yudasaka, S. Okada, S. Iijima, Coaxially Stacked Coronene Columns inside Single-Walled Carbon Nanotubes, *Angewandte Chemie International Edition*, 2011, 50(21), 4853-4857
139. M. Kalbač, L. Kavan, S. Gorantla, T. Gemming, L. Dunsch, Sexithiophene Encapsulated in a Single-Walled Carbon Nanotube: An In Situ Raman Spectroelectrochemical Study of a Peapod Structure, *Chemistry A-European Journal*, 2010, 16, 11753-11759
140. J. Fan, T. W. Chamberlain, Y. Wang, S. Yang, A. J. Blake, M. Schröder, A. N. Khlobystov, Encapsulation of transition metal atoms into carbon nanotubes: a supramolecular approach, *Chemical Communications*, 2011, 47, 5696-5698
141. Shi Kam NW, Dai H. Carbon Nanotubes as intracellular protein transporters: generality and biological functionality. *J Am Chem Soc* 2005; 127:6021-6.
142. K.A.W illiams, P.T .M.V eenhuizen, B.G.de la Torre, R.Eritja, and C.Dekker, *Nature* 420, 761 (2002).
143. T.Ito, L.Sun, and R.M.Crooks, *Chem. Commun.* 1482 (2003).
144. Yang Liu, Shantanu Chakrabarty, Dimitris Stamatidis Gkinosatis, Amar K.Mohanty and Nizar Lajnef: Multi-walled Carbon Nanotubes/Poly(L-lactide) Nanocomposite Strain Sensor for Biomechanical Implants, Michigan State University, (2007), 119-122.
145. A Bianco, K Kostarelos, M Prato: Applications of carbon nanotubes in drug delivery. *Current Opinion in Chemical Biology* 9 (2005) 674-79.
146. A Bianco, K Kostarelos, CD Partidos, M Prato: Biomedical applications of functionalised carbon nanotubes. *Chemical Communications* (2005) 571-77.
147. A Bianco: Carbon nanotubes for the delivery of therapeutic molecules. *Expert Opinion on Drug Delivery* 1 (2004) 57-65.
148. G Pastorin, W Wu, S Wieckowski, JP Briand, K Kostarelos, M Prato, A Bianco: Double functionalisation of carbon nanotubes for multimodal drug delivery. *Chemical Communications* (2006) 1182-84.
149. D Pantarotto, R Singh, D McCarthy, M Erhardt, JP Briand, M Prato, K Kostarelos, A Bianco: Functionalized carbon nanotubes for plasmid DNA gene delivery. *Angewandte Chemie - International Edition* 43 (2004) 5242-46.

150. Carolina Salvador-Morales, Emmanuel Flahaut, Edith Sim, Jeremy Sloan, Malcolm L. H. Green, Robert B. Sim: Complement activation and protein adsorption by carbon nanotubes, *Molecular Immunology* 43 (2006), 193–201.
151. Alberto Bianco, Kostas Kostarelos and Maurizio Prato: Applications of carbon nanotubes in drug delivery, *Current Opinion in Chemical Biology* (2005), 674–679
152. Phong A. Tran, Lijie Zhang and Thomas J. Webster: Carbon nanofibers and carbon nanotubes in regenerative medicine, *Advanced Drug Delivery Reviews* 61 (2009) 1097–1114
153. Cédric Klumpp, Kostas Kostarelos, Maurizio Prato and Alberto Bianco: Functionalized carbon nanotubes as emerging nanovectors for the delivery of therapeutics, *Biochimica et Biophysica Acta* 1758 (2006), 404 – 412.
154. Sang Jun Son, Xia Bai and Sang Bok Lee: Inorganic hollow nanoparticles and nanotubes in nanomedicine, Part 2: Imaging, diagnostic, and therapeutic applications, *Drug Discovery Today*, Volume 12, Numbers 15/16 (2007), 657-663.
155. A. L. Mackay and H. Terrones, *Nature*, 1991, 352, 762.
156. H. A. Schwarz, *Über Minimalflächen*, Monatsber, Berlin Akad., 1865.
157. H. A. Schwarz, *Gesammelte Mathematische Abhandlungen*, Springer, Berlin, 1890.
158. M. V. Diudea and C. L. Nagy, *Periodic Nanostructures*, Springer, Dordrecht, Netherlands, 2007.
159. M. V. Diudea, *Nanomolecules and Nanostructures – Polynomials and Indices*, MCM, Univ. Kragujevac, Kragujevac, Serbia, 2010.
160. C. L. Nagy and M. V. Diudea, in: M. V. Diudea (Ed.): *Nanostructure, Novel Architecture*, Nova, New York, 2005, pp. 311-334.
161. U. Borštnik, M. Hodošček, D. Janežič, I. Lukovits, *Chem Phys Lett* 2005, 411, 384-388.
162. P. W. Fowler, D. E. Manolopoulos, *An Atlas of fullerenes*, Oxford, Clarendon Press, 1995.
163. J. M. Romo-Herrera, M Terrones, H. Terrones, S Dag, V. Meunier, *Nano Letters* 2006, 7, 570-576.
164. Gaussian 09, M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery, J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N.J. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, Ö. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian Inc Wallingford CT, Revision A.1, 2009.
165. P. W. Fowler, T. Pisanski, *Acta Chim Slov* 2010, 57, 513-517.
166. R. C. Haddon, *J Am Chem Soc* 1990, 112, 3385-3389.
167. R. C. Haddon, *J Phys Chem A* 2001, 105, 4164-4165.
168. C. Lynam, A. I. Minett, Functionalising carbon nanotube, *International Journal of Nanotechnology*, 2008, 5(2/3), 336.
169. J. B. Hendrickson, D. J. Cram, G. S. Hammond, *Organic Chemistry*, 3rd Edition, New York, McGraw-Hill, 1970.

170. K. Jiang, L.S. Schadler, R. W. Siegel, X. Zhang, H. Zhang, M. Terrones, Protein immobilization on carbon nanotubes via a two-step process of diimide-activated amidation, *Journal of Materials Chemistry*, 2004, 14, 37-39
171. Z. Liu, K. Suenaga, S. Iijima, Imaging the Structure of an Individual C₆₀ Fullerene Molecule and its Deformation Process Using HRTEM with Atomic Sensitivity, *Journal of American Chemical Society*, 2007, 129(21), 6666-6667
172. Background information - What is transmission electron microscopy? Office for Learning and Teaching, 2013, available online at <http://www.ammr.org.au/myscope/tem/background/>
173. E. Dujardin, T.W. Ebbesen, H. Hiura, K. Tanigaki, Capillarity and Wetting of Carbon Nanotubes, *Science*, 1994, New Series, Volume 265, Issue 5180, 1850-1852
174. D. Ugarte, T. Stöckli, J.M. Bonard, A. Châtelain, W.A. de Heer, Filling carbon nanotubes, *Appl. Phys. A* 67, 101–105 (1998)
175. S. Costa, E. Borowiak-Palen, A. Bachmatiuk, M. H. Rummelil, T. Gemming and R. J. Kaleńczuk, Filling of carbon nanotubes for bio-applications, *phys. stat. sol. (b)* 244, No. 11, 4315–4318 (2007)