

UNIVERSITATEA „ALEXANDRU IOAN CUZA” DIN IAȘI

FACULTATEA DE CHIMIE

ȘCOALA DOCTORALĂ DE CHIMIE

***β*-ciclodextrina:
sinteze și aplicații**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat,

prof. dr. Ionel MANGALAGIU

Student-doctorand,

Titlu Ștefan BUCUR

Septembrie 2021

Mulțumiri

Parcurgerea stagiului doctoral a implicat pe lângă studiu individual, cercetare teoretică sau experimentală și colaborarea cu specialiști caracterizați nu doar de probitate profesională, de competențe didactice, ci și de calități umane deosebite, altruism, dedicare, răbdare, oameni cărora doresc să le mulțumesc.

Adresez mai întâi sincere mulțumiri domnului prof. univ. dr. Ionel Mangalagiu care, în calitate de coordonator științific, mi-a oferit pe de-o parte libertate în abordarea cercetării, pe de altă parte suport logistic pentru realizarea cercetărilor experimentale, asigurându-mi totodată îndrumare atentă pentru elaborarea prezentei teze de doctorat și a lucrărilor științifice comunicate și/sau publicate.

Doresc a exprima gândurile mele de mulțumire și de recunoștință domnului conf. univ. dr. ing. Neculai-Cătălin Lungu care mi-a îndreptat pașii spre chimia β -ciclodextrinelor încă din etapa finalizării studiilor de licență, iar de-a lungul anilor m-a sprijinit în realizarea cercetărilor efectuate, dovedind răbdare și profesionalism.

Alese mulțumiri le adresez și membrilor comisiei de îndrumare, respectiv doamnei lect. dr. Vasilichia Antoci și domnului prof. univ. dr. habil. Romeo-Iulian Olariu, pentru discuțiile constructive purtate și pentru susținerea acordată.

De asemenea, aduc sincere mulțumiri doamnei dr. Mirela Sucheș, CS I în cadrul Institutului Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Microtehnologie - IMT București, cu recunoștință pentru colaborarea profesională fructuoasă și pentru aleasa prietenie.

În perioada stagiului de cercetare desfășurat la Institutul Tehnologic din Creta, TEI Iraklio, Grecia m-am bucurat de sprijin și de comunicarea profesională deosebită din partea prof. dr. Emmanuel Koudumas și a domnului chimist Ioan Valentin Tudose alături de care am învățat să folosesc diverse echipamente de analiză, iar acum le adresez mulțumiri și pe această cale.

Mulțumiri sincere doresc a adresa și doamnei CSIII dr. Cătălina-Ionica Ciobanu de la Universitatea "Alexandru Ioan Cuza", pentru disponibilitatea manifestată în efectuarea și interpretarea competență a RMN-urilor. În aceeași măsură doresc a mulțumi și domnului dr. Marius Niculaua, CSIII în cadrul Centrului de Cercetări pentru Oenologie Iași, pentru colaborare în pregătirea probelor și efectuarea testelor MALDI-TOF.

Mulțumesc pentru deschiderea manifestată și respectiv pentru colaborare colectivului de cercetare de la Universitatea Politehnica București, respectiv dr. ing. Edina Rusen, dr. Alexandra Mocanu, dr. Florica Rizea, dr. Adi Ghebaur, dr. Aurelian Cristian Boscornea și în special domnului dr. Aurel Diacon pentru sfaturi și încurajări legate de sinteza organică.

Mulțumesc colegilor din colectivul de chimie organică, îndeosebi doamnei lect. dr. Dorina Amăriucăi-Mantu. Mulțumesc dr. Dan Maștei și dr. Dragoș-Lucian Isac pentru consultările privind modelarea moleculară. Mulțumesc domnului conf. dr. Alin-Constantin Dîrțu pentru sfaturi și prietenie.

Mulțumiri familiei și logodnicei mele pentru încurajări, răbdare și înțelegerea fără de care această teză nu s-ar fi materializat.

Ștefan Bucur

CUPRINS

Introducere	1
Capitolul I. Studiu de literatură	3
I.1. Structură și nomenclatură chimică	4
I.2. Elemente de chimie supramoleculară	10
I.3. Stabilitatea conformațională a derivaților CD	16
I.4. Derivați și metode de sinteză	18
I.5. Arhitecturi supramoleculare	22
I.6. Elemente de modelare moleculară	27
Cercetări personale – Obiective	31
Capitolul II. Arhitecturi chimice polimer- β -ciclodextrină	33
II.1 Context	33
II.2. Sinteza derivaților monosubstituiți	35
II.3. Rezultate și discuții	45
II.4. Sinteza capitol	61
Capitolul III. Persubstituția selectivă a grupelor hidroxilice primare	63
III.1.Sinteza pe calea Appel	63
III.2. Persubstituție selectivă ”one-pot	73
III.3. Sinteza capitol	88
Concluzii	89
Bibliografie	94
Anexa I	101
Anexa II – Articole publicate	132

Introducere

Rezultatele cercetărilor anterioare referitoare la obținerea β -ciclodextrinelor (BCD) și la aplicațiile acestora se pot încadra între brevetarea din 1954 a metodei de complexare cu ciclodextrine (CD) pentru protecția antioxidare a medicamentelor [1], sintetizarea derivaților metilați ai ciclodextrinelor de către Szejtli [2] și utilizarea derivaților de ciclodextrină în calitate de componente active în structura și formularea farmaceutică a medicamentelor.

Dacă analizăm literatura de specialitate, găsim mai mult de 18 tratate de specialitate dedicate acestor compuși și zeci de capitole de carte sau lucrări ce prezintă stadiul actual al cercetării unui anumit subdomeniu sau diferite aplicații ale ciclodextrinelor [3], fiind menționați în literatura de specialitate, în bazele de date (Scifinder, Reaxys) până în prezent peste 11000 de derivați ai ciclodextrinelor, din care mai mult de 8000 de derivați sunt pentru BCD. Numărul acestora a crescut considerabil și datorită stabilirii ca normă, nu ca o ramură exotică a chimiei supramoleculare, în care ciclodextrinele, calixarenele, curcubiturilii, eterii coroană sunt macrocicli des utilizați în cercetarea aplicată, datorită disponibilității economice a acestora, disponibilitate dată de procedurile lor de sinteză.

Motivația alegerii temei. Modificarea chimică a ciclodextrinelor și necesitatea obținerii unor regioizomeri vine din nou în atenția cercetătorilor datorită succesului Sugammadex derivat al γ -ciclodextrinei capabil de încapsularea selectivă a bromurii de rucuroniu, un adjuvant în anestezia generală modernă, complexul de incluziune al acestora având un K de $\approx 10^7 \text{ M}^{-1}$. [4,5] Obținerea derivaților de BCD printr-un lanț mai scurt de reacții, în condiții economice avantajoase constituie o principală *ipoteză de lucru a cercetării experimentale*.

Actualitatea și importanța temei abordate rezultă atât din numărul impresionant de lucrări publicate, cât mai ales din tendința de a folosi CD, respectiv BCD în diverse domenii (industria farmaceutică, cosmetică, alimentară, textilă etc., inclusiv formulări de acoperire și emulsionare, chiar și în vopsele pe bază de apă, biocide etc). *Originalitatea lucrării* constă în identificarea unei metode simplificate de sinteză a BCD primar permetilată pe de-o parte, respectiv în obținerea unor particule polimerice funcționalizate cu BCD cu capacitate de absorbție a poluațiilor de tip bisfenol.

Obiectivul general al tezei constă în identificarea și optimizarea unor sinteze atât pentru obținerea de derivați primar monosubstituiți, dar și primar persubstituiți ai BCD cu un grad ridicat de rentabilitate economică și ecologică, cu demonstrarea caracterului de

reproductibilitate și respectiv de similitudine a produșilor de reacție cu cei raportați în literatura de specialitate.

Caracterul inter- și transdisciplinar al cercetărilor întreprinse rezidă din utilizarea reacțiilor chimice pentru compuși mic-moleculari la oligomerii ciclodextrinici cu toate dificultățile ce apar din existența multiplelor grupe funcționale cu aceeași natură chimică, din utilizarea sinergică a metodelor de caracterizare și analiză structurală și morfologică (spectrometria de masă combinată cu caracterizare ^1H și ^{13}C -RMN) a derivaților de BCD, respectiv a materialelor polimerice obținute (cu ajutorul spectroscopiei FTIR, a microscopului electronic cu transmisie), din modelarea moleculară a structurilor derivaților BCD cu evidențierea posibilităților de interacțiune chimică sau fizică a acestora.

Metodologia de cercetare a avut la bază studierea literaturii de specialitate, reproducerea unor etape standard de reacții pentru sinteza derivaților CD cu modificări aduse pas cu pas până la obținerea unor derivați și materiale noi.

În capitolul al II -lea se caracterizează o serie de derivați primar monosubstituiți ai BCD obținuți prin substituție directă, respectiv utilizarea unuia dintre aceștia pentru funcționalizarea unor particule polimerice cu scopul captării micropoluantilor din medii apoase.

În capitolul al III lea se prezintă confirmarea ipotezei protejării temporare a hidroxililor secundari prin formarea unui complex metalic coordinativ și utilizarea acestei metode în sinteza de obținere a derivaților primar substituiți ai BCD.

În finalul lucrării sunt precizate rezultatele obținute și diseminarea acestora, precum și posibilele direcții de continuare a cercetărilor demarate.

CERCETĂRI PERSONALE

Capitolul II. Arhitecturi chimice polimer- β -ciclodextrină

II.2. Sinteza derivaților monosubstituiți

O serie de derivați monofuncționalizați ai BCD au fost pregătiți folosind reacția de tosilare optimizată la începutul cercetării pentru doctorat. Reacțiile au implicat transformarea unei grupări hidroxilice primare în azidă, amină, 3-aminopropilamino și 4-aminobutilamino, succesiunea reacțiilor reprezentată schematic se poate observa în **Figura II.1**. Dintre acestea a fost selectat derivatul cu lanțul alchil cel mai lung pentru a avea libertate de a adopta mai multe conformații la includerea de oaspeți. Numerotarea atomilor pentru caracterizarea RMN este unitară, astfel cu H*-poziție sau C*-poziție sunt numerotați atomii nesubstituiți.

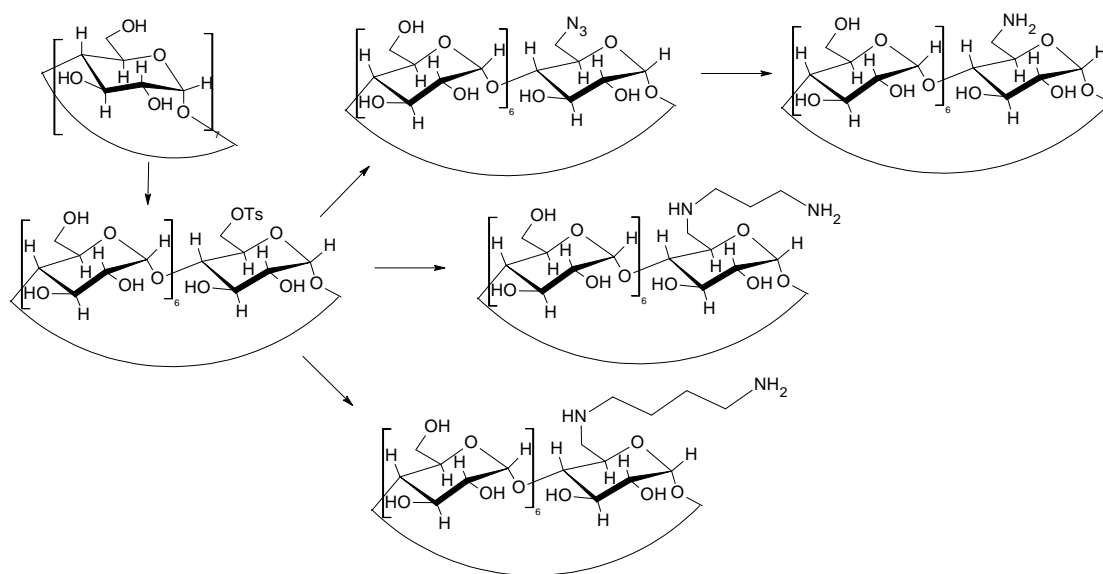


Figura II.1. Reacțiile chimice folosite la sinteza derivaților aminici ai BCD.

II.2.1. Sinteza mono-6-deoxi-(*p*-toluenesulfonil)- β -ciclodextrină (TsBCD)

Pentru a sintetiza acest derivat, ce urmează să fie precursorul tuturor derivaților monosubstituiți prezentați în **Figura II.1**, este necesară o tosilare regiospecifică a β -ciclodextrinei. Această tosilare regiospecifică este singura etapă care scade semnificativ randamentul reacției globale și restricționează aplicațiile industriale ale derivaților

monosubstituiți pe această cale. Pentru a simula aplicațiile industriale, s-a utilizat β -ciclodextrină (95%) și s-a recirculat soluția de β -ciclodextrină de până la patru ori pentru a utiliza eficient reactivii și a crește randamentul reacției. S-a trecut de la utilizarea procedurii ce implică complexarea cu cupru la una fără acesta exploatându-se gradul de reactivitate a grupărilor hidroxilice primare în mediul bazic. Clorura de toluen sulfonil, dizolvată în acetonitril s-a adăugat în picături la amestecul de reacție. Prin urmare, reacția omogenă a avut un randament mai bun, dar cu dezavantajul obținerii de ciclodextrine poli-tosilate.

Încercarea de obținere a unui compus monotosilat ne-a condus către un mediu de reacție eterogen, cu clorura de toluen sulfonil adăugată fără solvent ci fin mojarată, în porții mici, imitând un dozator de solide și folosind o agitare mecanică cu palete pentru a asigura un amestec cât mai eficient. Utilizarea acestei metode eterogene impune filtrarea amestecului de reacție înainte de neutralizarea acestuia și depozitarea la 5 °C, unde, în decurs de o săptămână, acesta iese din soluție sub forma unei pulberi albe fine. Rezultatele au fost foarte bune în privința obținerii de derivat monotosilat, dar randamentul reacției scade drastic și numai în cazul celei mai bune agitări mecanice, cu elice, atinge 20%.

Soluția identificată pentru creșterea acestui randament este reutilizarea amestecului de reacție neutralizat, așa cum este el, pentru încă o reacție de tosilarie. S-a constatat că acumularea de sare de la neutralizarea bazei și diminuarea concentrației de ciclodextrină face ca aceste recirculări să nu atingă randamentul obținut pentru reacția inițială. În final, după o reacție și 2 recirculări se obține un randament mediu de 60%.

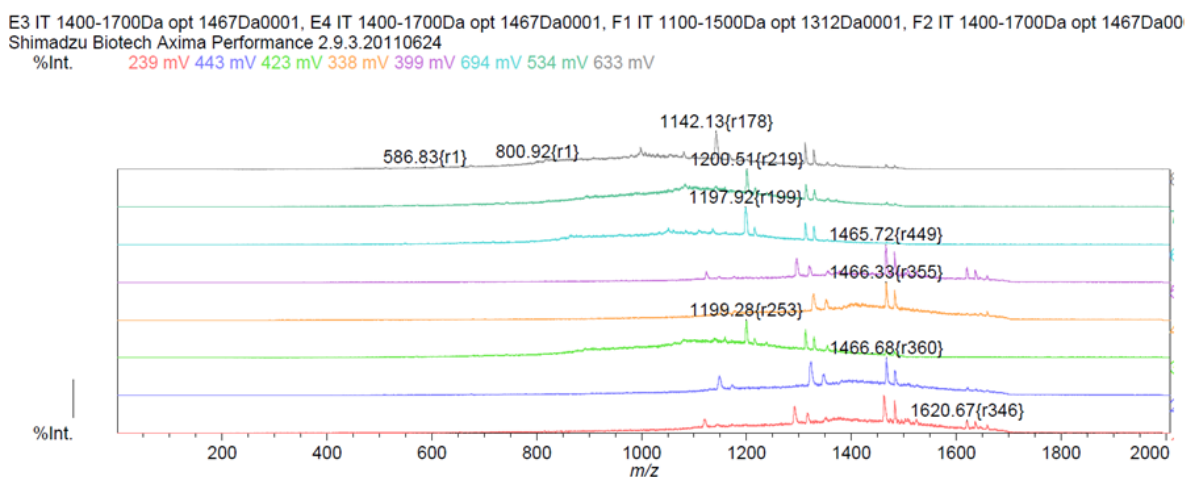


Figura II.2. Suprapunere de spectre de masă ale mai multor reacții de poli-tosilare.

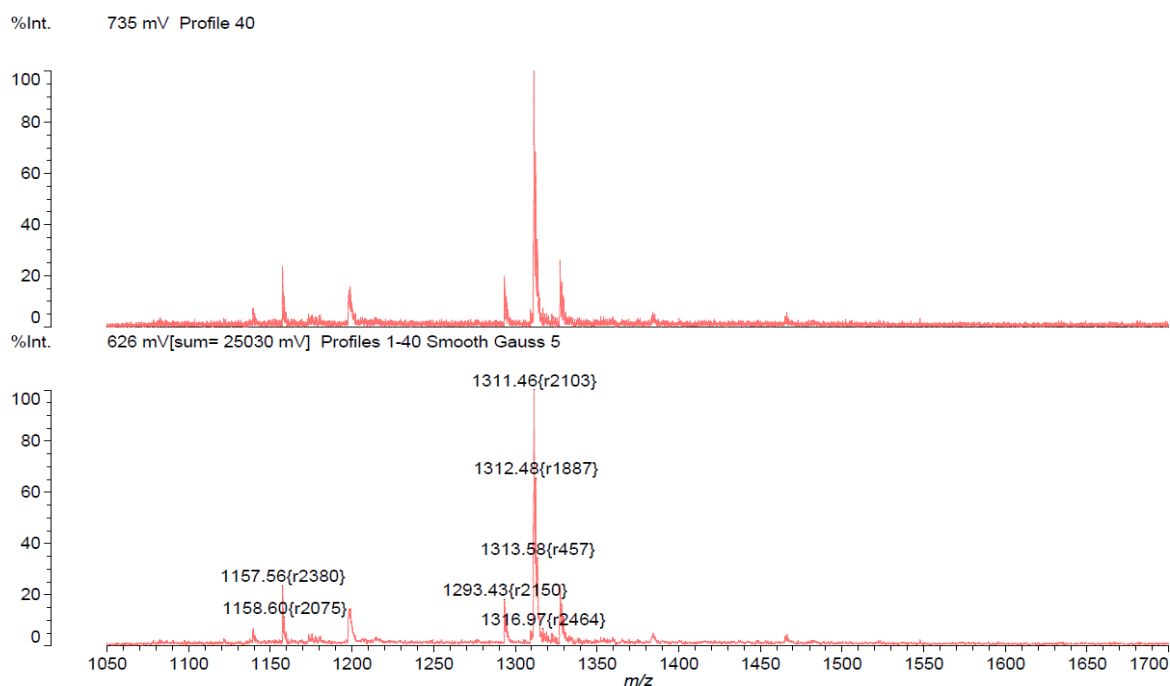


Figura II.3. Spectrul de masă al TsBCD [98]

II.2.5. Sinteza 6A-deoxi-6A-(4-aminobutilamino)- β -ciclodextrină (BCD-NH₂)

Se dizolvă 5,5 g Ts-BCD (4.266 mmol) în 166 mL de 1,4-diaminobutan (DAB). Amestecul rezultat se încălzește lent până la o temperatură de 70 °C și se păstrează sub agitare continuă la această temperatură timp de 24 h. La finalul acestui timp solventul ce are rol și de reactant, se distilă la vid până la eliminarea completă a acestuia. Se dizolvă apoi în cantitatea minimă de apă iar siropul rezultat se adaugă în picătură unei cantități de 150–200 mL de acetonă rezultând un precipitat alb. Pentru eliminarea reactantului complexat în cavitatea BCD-DAB se asigură cel puțin încă 2 precipitări, evitându-se starea uleioasă a soluției iar pentru eliminarea complexului de incluziune al acidului tosilic este necesară o recristalizare din apă:etanol cu depozitarea amestecului la 5 °C. Condițiile de uscare ale produsului final de reacție sunt aceleași (la 40°C într-o etuvă de vid, timp de 2 zile). Randamentul reacției este 54 %.

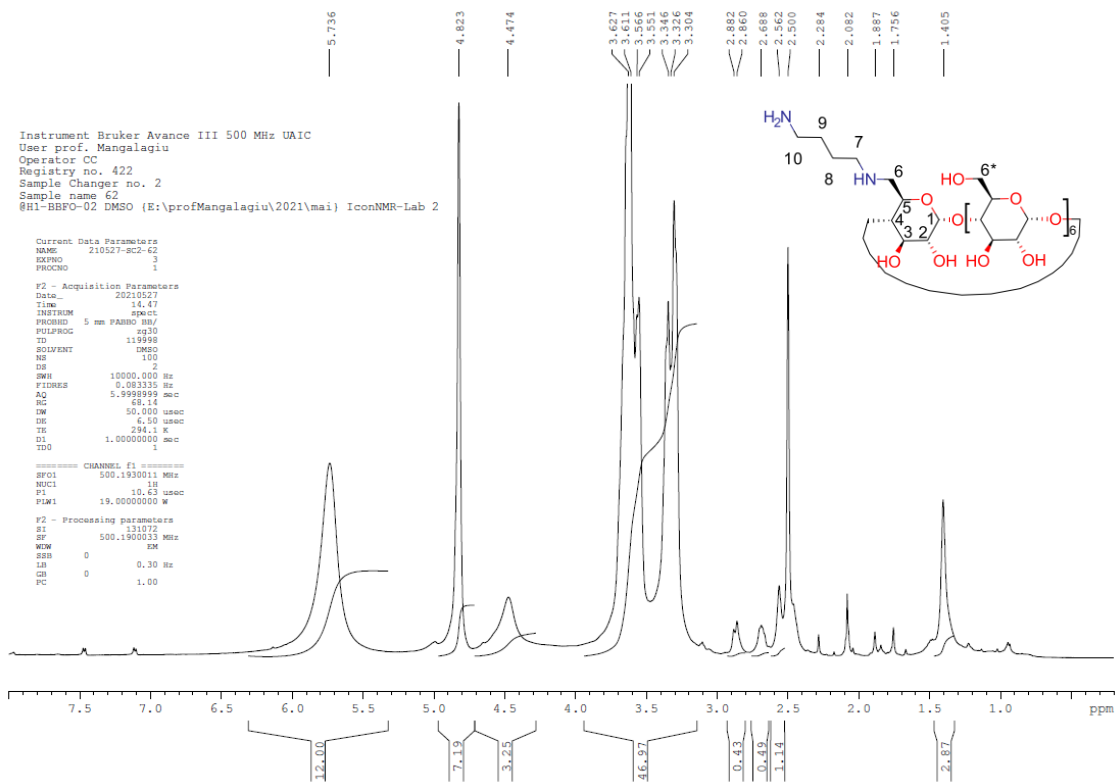


Figura II.7. Spectrul ^1H -RMN al 6A-deoxi-6A-(4-aminobutilamino)- β -ciclodextrină [98]

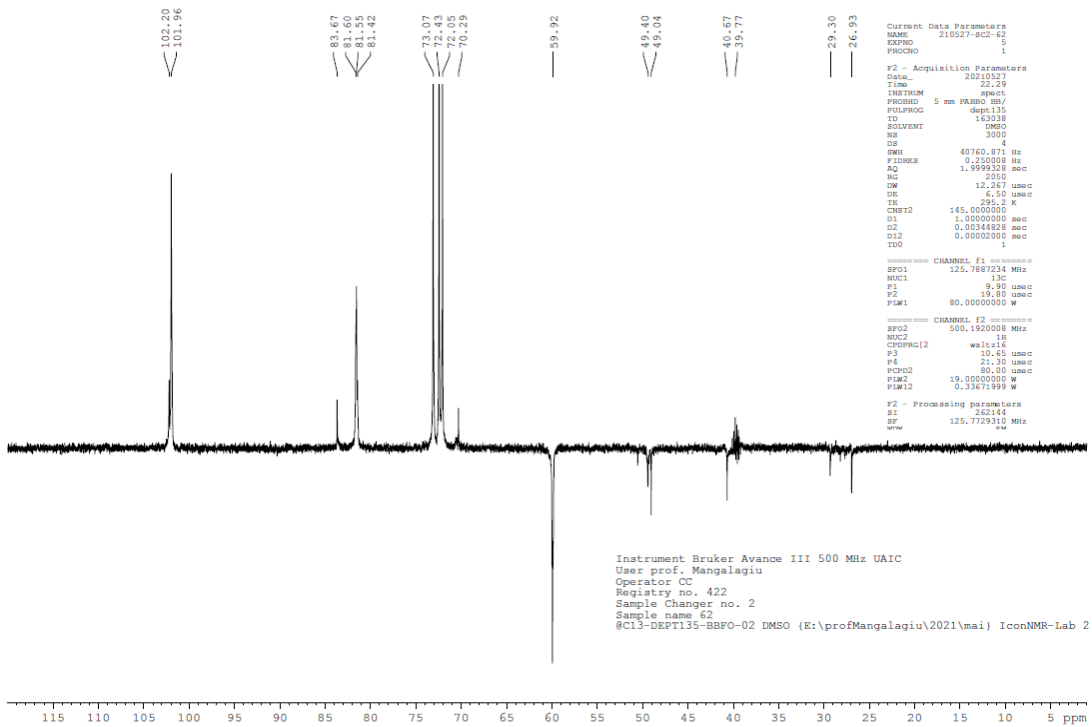


Figura II.8. Spectrul DEPT ^{13}C -RMN al 6A-deoxi-6A-(4-aminobutilamino)- β -ciclodextrină (BCD-NH₂) [98]

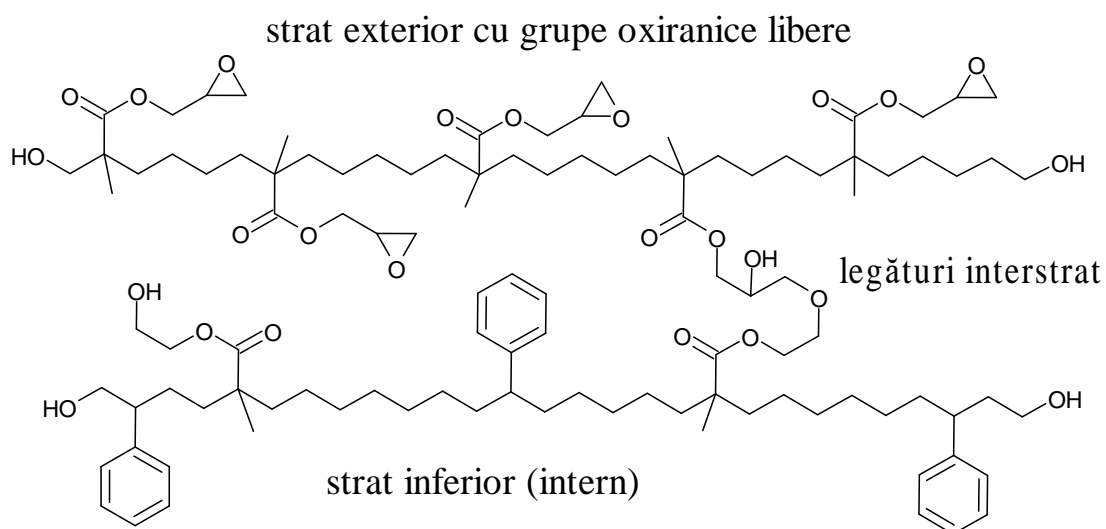


Figura II.10. Detaliu de structura chimică rezultată în urma copolimerizării ST cu HEMA

II.2.9. Reacția BCD-NH₂ cu ST-HEMA-GMA

Se respectă pașii de uscare menționați la reacția cu BCD. Pentru 0,5 g de pudră de ST-HEMA-GMA se folosesc 10 mL DMSO, amestecul solid dispersat în lichid este încălzit la 80 °C. După 30 de minute, s-a adăugat un amestec de 0,7 g BCD-NH₂ și 0,01 mL de piridină, folosită ca și catalizator. Reacția s-a păstrat la temperatura de 80 °C timp de 12 h și apoi amestecul de reacție a fost precipitat în apă fierbinte. Pudra albă rezultată a fost filtrată și uscată în etuvă timp de 24h.

II.3. Rezultate și discuții

În prima etapă a studiului nostru s-a constatat că în sinteza particulelor polimerice care prezintă capacitatea de atașare chimică a derivaților BCD (BCD-OH și BCD-NH₂, **Figura II.11.**) [98] Forma sferică a fost selectată datorită suprafeței sale specifice și a raportului suprafață-volum ridicate. Prezența unei grupe funcționale oxiranice la suprafața particulelor polimerice permite, de asemenea, grefarea ambelor molecule captoare (BCD și BCD-NH₂). Prin urmare, strategia de sinteză a implicat polimerizarea prin emulsie a sistemului ST-HEMA [101], urmată de polimerizarea în emulsie cu inițiator a GMA pe suprafața particulelor polimerice [102]. Prin urmare, grupe funcționale oxiranice capabile să reacționeze atât cu grupările hidroxilice cât și cu cele aminice vor fi prezente pe suprafața particulelor polimerice

după polimerizare. În **Figura II.12.** sunt prezentate imagini TEM ale particulelor polimerice în diferite etape ale sintezei: ST-HEMA, după polimerizarea în emulsie (a), ST-HEMA-GMA, după polimerizarea cu inițiator (b), ST-HEMA-GMA-BCD-NH₂, după grefarea BCD-NH₂ la particula polimerică (c) și ST-HEMA-GMA-BCD-OH, după grefarea BCD la particula polimerică (d). [98]

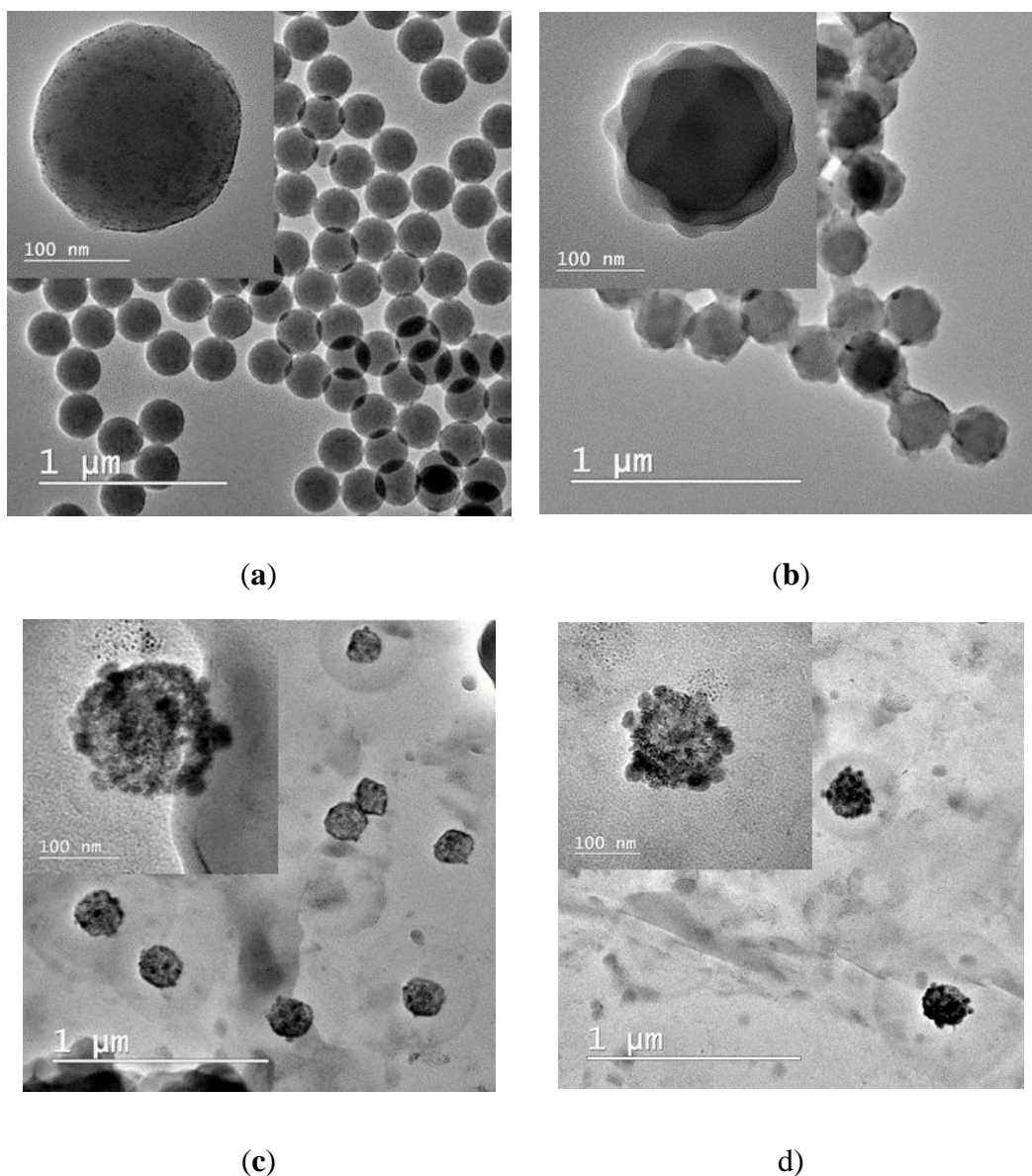


Figura II.12. Imagini TEM ale probelor: a) ST-HEMA; b) ST-HEMA-GMA; c) ST-HEMA-GMA-BCD-NH₂ și d) ST-HEMA-GMA-BCD-OH. [98]

Tabel II.3. Comparație între capacităților de adsorbție ale diferiților adsorbanti polimeri pentru bisfenolul A. [98]

Adsorbant	Q_{\max} ($\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)	Referința
Polimer poros înalt-reticulat cu BCD	278	[91]
Nanocompozite cu oxid de grafenă și BCD	373,4	[108]
Polimer BCD funcționalizat cu nanoparticule magnetice de Fe_3O_4	74,63	[87]
Pulbere celulozică funcționalizată cu BCD	30,77	[109]
Polimer al BCD cu epichelorhidrină	84	[110]
Clustere magnetice mezoporoase funcționalizate cu BCD	52,7	[111]
Nanoparticule BCD-poli(glicidil-metacrilat)- SiO_2	22,48	[112]
Polimer de diatomită reticulată cu BCD	83,57	[113]
ST-HEMA-GMA-BCD-NH ₂	148,37	studiul nostru
ST-HEMA-GMA-BCD-OH	37,09	studiul nostru

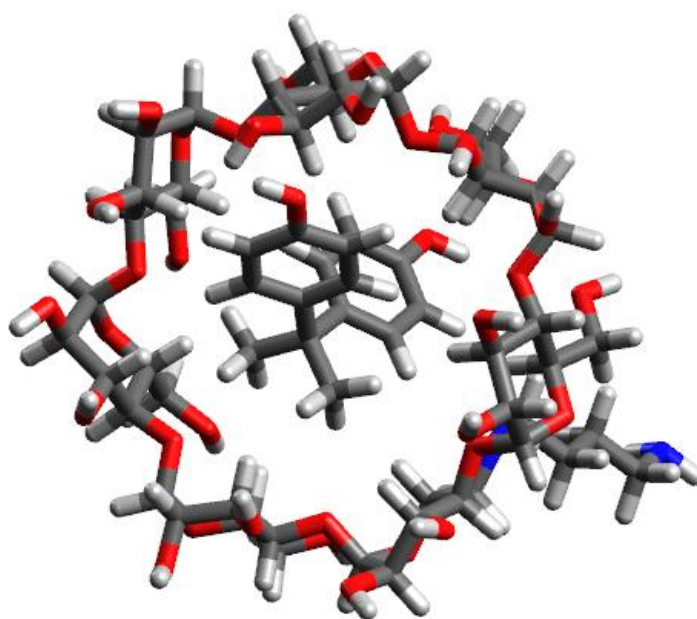


Figura II.19. Modelarea incluziunii bisfenolului A în BCD-NH₂

Capitolul III. Persubstituția selectivă a grupelor hidroxilice primare

III.2. Persubstituție selectivă "one-pot"

Abordarea clasică (**Figura III.12.**) de succesiune de protejări și deprotejări ale grupărilor hidroxil în funcție de reactivitatea acestora, deși oferă siguranță asupra localizării grupelor funcționalizate, nu prezintă avantaje economice, mai ales gândindu-ne la utilizările unui astfel de compus, ca excipient în formulările farmaceutice și nu în postura de compus activ. De asemenea deși reacțiile folosite în etapele de protejare-deprotejare sunt foarte eficiente, conversia în produsul metilat primar substituit este între 40% și 70% [38,39]. Pe de altă parte sinteza compusului aleatoriu metilat are probleme de reproductibilitate în ceea ce privește distribuția regioizomerilor de la un lot la altul. [45]

Există mai multe studii ce încearcă să găsească o legătură între tipul bazei folosite, a tăriei agentului de alchilare, timpul de reacție, solvent și distribuția substituției. Denumirea de RAMEB (DS: 12,3-13,2) este marcă înregistrată a firmei CycloLab iar sinteza acesteia folosește metoda de cataliză cu transfer de fază și Me_2SO_4 . [124] Grade de substituție similare se obțin și dacă se folosesc alți agenți de metilare: CH_3I [125], CH_3Cl [126], sau dimetil carbonat în DMF [127]. Un alt derivat aleatoriu substituit, dar foarte răspândit, este și 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina (HPBCD) în urma reacției cu 1,2-propilen oxidul. [128]

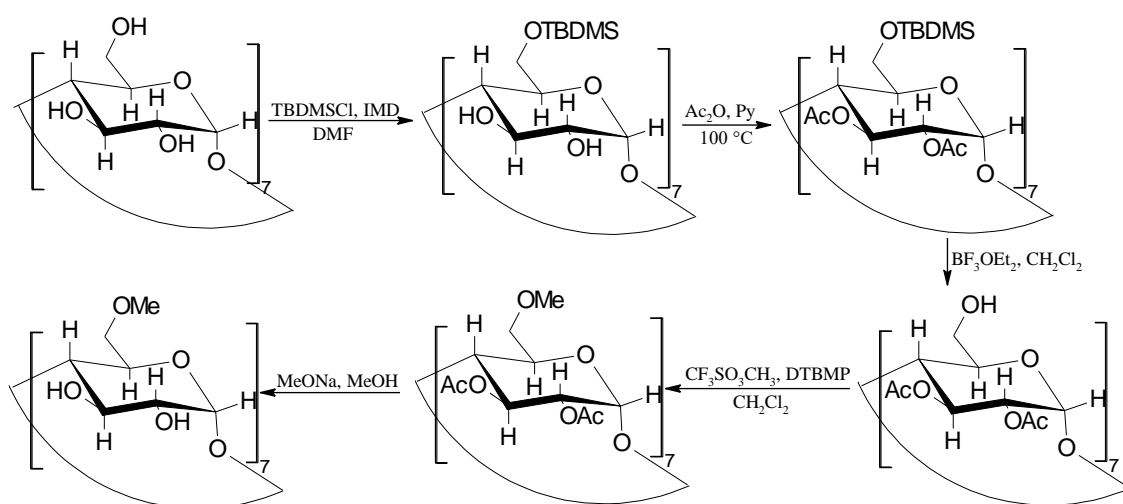


Figura III.12. Sinteza clasică a MONOMEB

III.2.2. Protejarea hidroxililor secundari prin coordinare

Am propus scurtarea procedurii clasice ce implică o serie de cinci protejări și deprotejări ale grupărilor hidroxilice secundare și primare ale β -ciclodextrinei la o singură etapă ce implică protejarea in-situ a grupărilor hidroxilice secundare, folosind în avantajul nostru proprietatea ciclodextrinelor de a forma complecși coordinativi cu metalele. S-a ales ionul de cupru datorită hibridizării dsp^2 (prin combinarea a 3 orbitali $d_{x^2-y^2}$ cu un orbital $4s$ și doi de tip $4p$) și razei ionice ce facilitează coordinarea într-o geometrie plan pătratică cu două grupe hidroxilice secundare ale unei ciclodextrine de o parte a planului și alte două grupe hidroxilice secundare din altă moleculă de ciclodextrină pe cealaltă parte a planului. Se realizează astfel un duplex sau o structură tip sandwich cu ioni de cupru la mijloc, coordinând și în același timp blocând reactivitatea acestor grupări funcționale. Acest complex se formează la un $pH > 12,5$ [51] valoare ce coincide cu începerea deprotonării grupelor hidroxilice secundare [52]. Creșterea concentrației de NaOH asigură atât condițiile deprotonării BCD dar și stabilizează complexul metallic. Aceste condiții sunt pe deplin compatibile cu metilarea de tip Haworth și utilizarea dimetil sulfatului ca agent de alchilare.

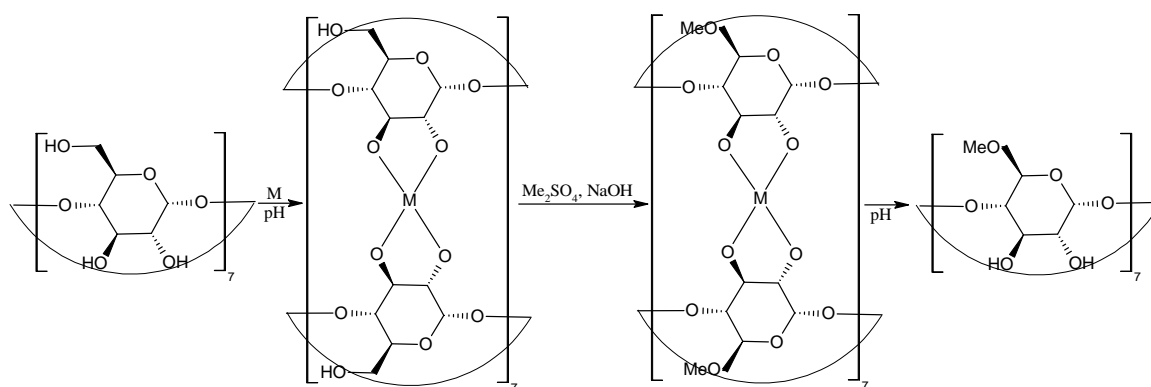


Figura III.17. Mecanismul propus pentru noua sinteză a MONOMEB. [132]

Aceasta sinteza este o abordare originala, neraportată încă în literatura de specialitate. Avantajele acestei sinteze vin din scurtarea numărului de reacții și implicit, de operații de purificare, 5 în cazul clasic, una în cazul propus. De asemenea sinteza are loc în apă, folosește doar doi reactivi, din care ionul de cupru se poate recupera și are loc la temperatura camerei. Dacă analizăm cazul clasic observăm multitudinea de solvenți și reactivi necesari ce metoda

noastră nu îi utilizează dar și temperaturi, catalizatori și atmosfere protectoare ce cresc prețul final al unui excipient metilat doar în poziția 6. Iar dacă ne raportăm totuși la derivatul cel mai utilizat în aplicațiile de includere, β -ciclodextrina metilată aleatoriu sau RAMEB (Random Methylated Beta-cyclodextrin), sinteza noastră necesită doar adăugarea de sulfat de cupru pe lista reactivilor. Acest simplu pas, de complexare înainte de metilare poate direcționa alchilarea pe grupele hidroxilice primare și dacă condițiile de reacție sunt prea energice eventuale suprametilări față de ținta propusă doar în poziția 2. De asemenea pasul de deprotejare coincide cu cel utilizat la sinteza RAMEB, neutralizarea soluției alcaline conduce la precipitarea cuprului sub formă de oxid cupric ajutat și de efectul termic al reacției de neutralizare și poate fi ușor filtrat și eliminat din amestecul de reacție.

Pe lângă optimizarea raportului de BCD:Me₂SO₄ s-au realizat în paralel și o serie de sinteze martor ce se realizează în aceleași condiții, cu același număr de echivalenți de agent de metilare, dar fără adăugare de sulfat de cupru pentru a verifica capacitatea de protejare a grupelor hidroxil secundare prin complexare. Pentru o atribuire corectă a semnalelor RMN s-a realizat sinteza și înregistrat spectrul β -ciclodextrinei complet metilate. Pentru înregistrarea spectrelor se preferă evitarea apei deuterate datorită hidrogenilor labili din grupele hidroxilice ce realizează foarte ușor schimbul cu deuteriul din solvent și astfel semnalul acestora dispare din spectru. Deplasările chimice pentru produșii obținuți din sinteza optimizată sunt prezentate în tabelul III.2 și III.3.

În cazul compușilor metilați este de dorit înregistrarea spectrelor RMN în DMSO-d₆ sau în CDCl₃, aceștia fiind solubili în solvenți organici, dar în cazul HPBCD acest lucru nu mai este posibil și suntem nevoiți să folosim D₂O ca solvent, astfel interpretarea rezultatelor din analiza RMN fiind mai dificil de realizat. De asemenea semnalul H-1 de la 4,80 ppm în BCD, nefiind implicat în reacții chimice și de-a lungul multelor determinări din literatura, s-a stabilit a fi folosit pentru calibrare, atribuindu-i-se valoarea de 7H integralei acestuia.

În cazul ¹H-RMN al MONOMEB semnalele corespunzătoare metilării în pozițiile secundare, 3-O-Me și 2-O-Me lipsesc. Ne confirmă acest lucru și prezența semnalului larg din zona 5,5-6 ppm corespunzător celor 14 grupe secundare, valoarea rezultată în urma integrării semnalului fiind de 13,91H. Prezența derivaților submetilați ne este indicată de existența semnalului hidroxililor primari din zona 4,558 ppm. Iar semnalul comparabil cu cel al apei din cavitatea BCD, 6-O-Me, poate fi atribuit 3,242 ppm, în conformitate cu literatura de specialitate. În spectrul DEPT-135 ¹³C-RMN ne este confirmată caracterizarea, fiind prezente

semnalele negative corespunzătoare atât ale C-6 substituit cât și un semnal mai mic corespunzător C-6 nesubstituit. Semnalul corespunzător grupei metil din poziția primară este prezent la 52,88 ppm și un posibil compus suprametilat în poziția 2. Spectrul MALDI-TOF ne confirmă prezența ambelor impurități dar distribuția de izomeri este centrată la valoarea de 1255,55 Da corespunzătoare aductului cu sodiu $[M+Na]^+$ al MONOMEB.

Tabelul III.2. Deplasările chimice în spectrele 1H -RMN (DMSO-d₆). [132]

	2-OH	3-OH	H1	6-OH	H3	H5	H6	H2	H4	3-O-ME	2-O-ME	6-O-ME
BCD	5,73	5,69	4,80	4,51	3,54	3,62	3,60	3,27	3,34	-	-	-
MONOMEB	5,82	5,76	4,77	?	3,47	3,70	3,56	3,27	3,31	-	-	3,24
MONOMEB [38]	5,80	5,72	4,77	-	3,59	3,71	3,56	3,31	3,26	3,59*	3,47*	3,24
MARTOR	5,83	5,74	4,77	4,46						3,69	3,40	3,23
TRIMEB	-	-	5,04	-						3,50	3,38	3,23
TRIMEB [133]	-	-	5,08	-	3,50	3,79	3,83	3,18	3,60	3,64	3,50	3,32
DIMEB [133]	-	N/S	4,95	-	3,60	3,70	3,95	3,38	3,50	-	3,6	3,4

- cu roșu, semnale din aceeași referință dar pentru derivatul heptakis(2,3-di-O-metil)- β -ciclodextrina

Tabelul III.3. Deplasările chimice în spectrele ^{13}C -RMN (DMSO-d₆). [132]

	C1	C4	C3	C2	C5	C6	ME3	ME2	ME6
BCD	102,14	81,73	73,27	72,58	72,24	60,15	-	-	-
MONOMEB	102,24	82,26	73,06	72,44	70,31	70,94	-	58,06?	52,87
MONOMEB[38]	97,5	77,6	68,3	67,6	65,6	66,2	61,3*	58,6*	53,3
MARTOR	102,30	82,27							
TRIMEB [133]	98,4	79,7	82,4	81,6	70,5	71,0	60,9	58,0	58,4
DIMEB [133]	101,3	82,1	73,1	83,6	70,9	71,4	-	60,3	58,7

- cu roșu, semnale din aceeași referință dar pentru derivatul heptakis(2,3-di-O-metil)- β -ciclodextrina

Deși proba martor prezintă aproximativ același grad de substituție calculat din valorile 1H -RMN observăm o modificare a valorilor integralelor corespunzătoare celor 3 grupe hidroxilice dar și semnale în zona metililor 2,3 și 6, fapt confirmat de spectrul ^{13}C -RMN unde putem identifica mai multe semnale în intervalul 50-60 ppm unde apar aceste semnale. Se confirmă astfel existența unui produs de tip RAMEB, metilat aleatoriu. Sunt prezentate în cele ce urmează spectrele în figurile III.11-14 pentru o comparație directă.

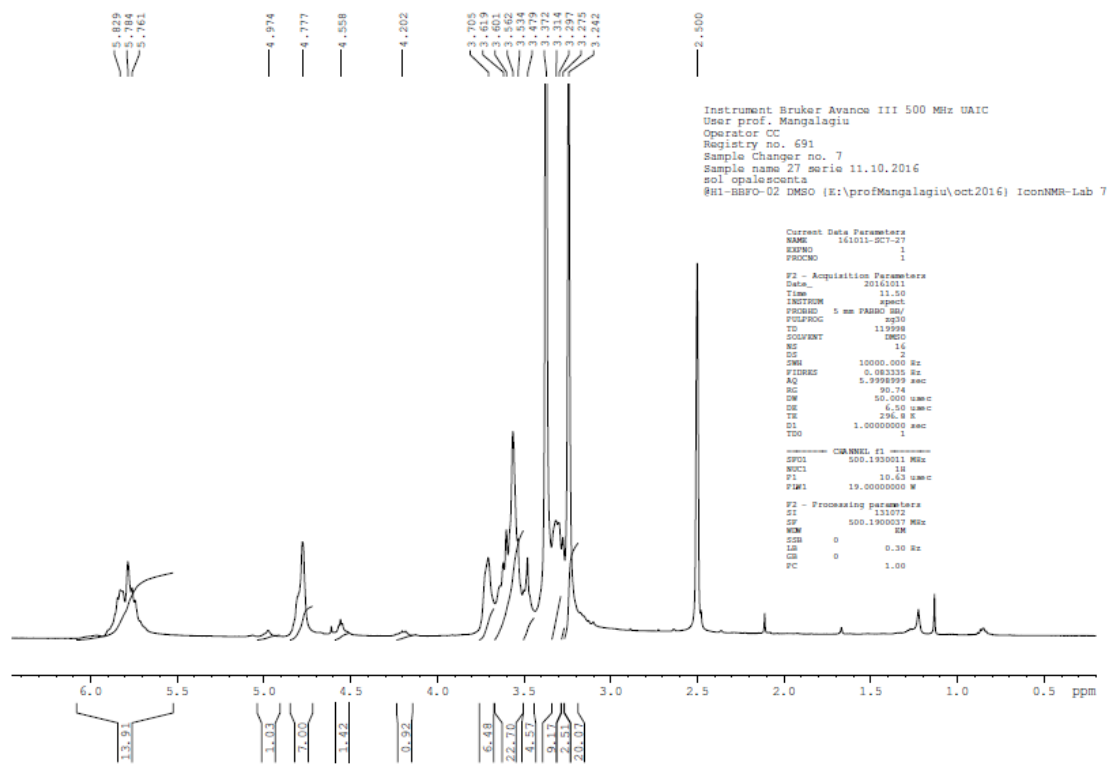


Figura III.18. Spectrul ¹H-RMN pentru MONOMEB. [132]

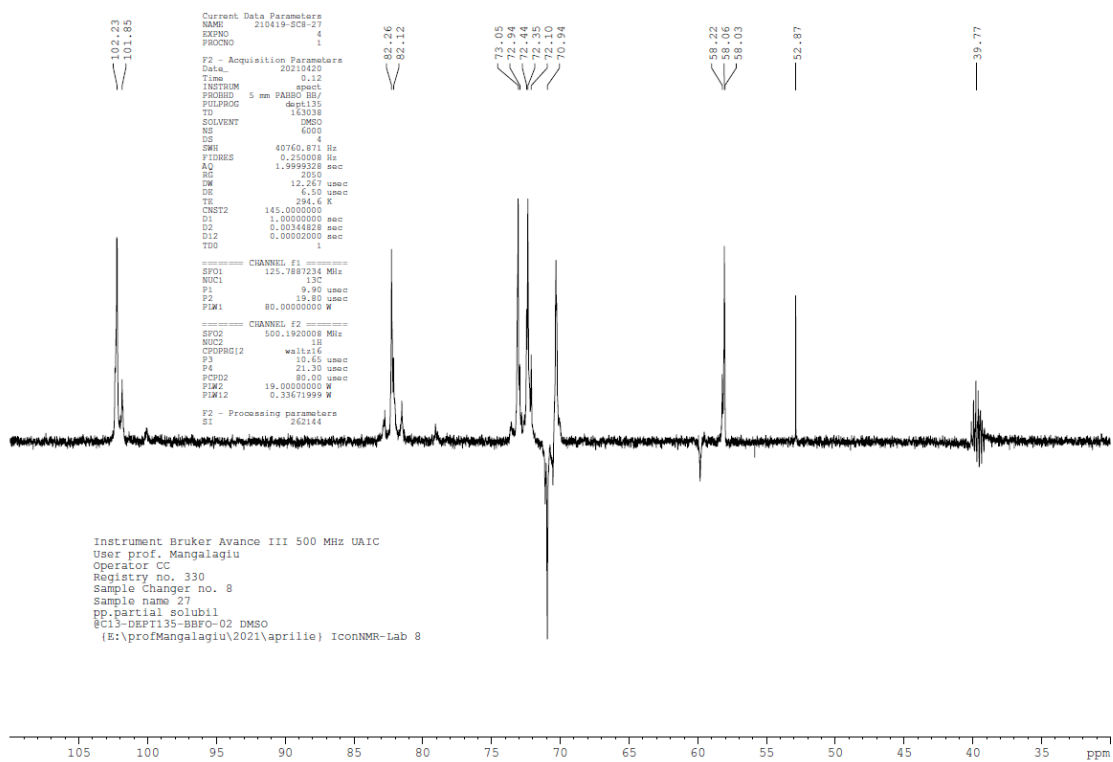


Figura III.19. Spectrul DEPT-135 ¹³C-RMN pentru MONOMEB. [132]

Concluzii

- Au fost sintetizați 6 derivați ai BCD, monofuncționalizați în urma optimizării reacției de tosilarie. Reacția, a cărei optimizare a constat în obținerea condițiilor de reacție blânde: la temperatura camerei, folosirea apei ca solvent și recircularea amestecului de reacție pentru maximizarea randamentului, este atât accesibilă economic, cât și prietenoasă cu mediul.
- Cei 6 derivații ai BCD au fost caracterizați prin RMN și spectroscopie de masă, nu au necesitat proceduri speciale de separare, rezultând din urma reacțiilor doar produși monosubstituiți, singura impuritate fiind BCD prezentă doar în reacția de formare a azidei, nu și a aminei. Rezultatele caracterizării sunt conforme cu datele prezentate până acum în literatură.
- Dintre aceștia, derivatul 1,4-diaminobutanului cu BCD dar și BCD au fost legate covalent de particule de ST-HEMA-GMA obținute prin polimerizare în emulsie și reticulare. GMA a fost utilizat în timpul polimerizării datorită reactivității sale ridicate față de grupele funcționale primare hidroxil și amină. Atașarea chimică a derivaților de BCD (BCD și BCD-NH₂) la suprafața particulelor polimerice a fost confirmată calitativ prin spectroscopia FT-IR și cantitativ prin acidoliză și analiza spectrofotometrică a fenolului. Gradul de funcționalizare a polimerilor utilizând derivații BCD și BCD-NH₂ a fost de 4,27 % și respectiv 19,19 %.
- Proprietățile de adsorbție ale materialelor au fost evaluate folosind bisfenolul A ca moleculă model. Rezultatele modelării matematice pentru stabilirea cineticii procesului de adsorbției au indicat că cea mai bună potrivire este dată de modelul lui Lagergren (atât pentru valoarea Q_e , cât și pentru R_2), împreună cu modelul de difuzie între particule al lui Weber, pentru etapa ce controlează transferul de masă în cazul ST-HEMA-GMA-BCD-NH₂. Evaluarea izotermei de adsorbție a indicat că ambele sisteme urmează un comportament de tip Langmuir, rezultând în urma prelucrării datelor valori ale lui Q_{max} de 148,37 mg g⁻¹ pentru ST-HEMA-GMA-BCD-NH₂ și respectiv 37,09 mg g⁻¹ pentru ST-HEMA-GMA-BCD-OH. Datorită reactivității mai mari a BCD-NH₂ față de grupele oxiranice ale polimerului a fost obținut un grad mai mare de substituție a particulelor polimerice, care se reflectă prin valoarea Q_{max} îmbunătățită.
- Analiza termogravimetrică a materialelor a indicat faptul că funcționalizarea particulelor polimerice a permis o creștere a rezistenței termice. Astfel, polimerii modificați

cu BCD prezintă o temperatură de degradare de peste 400 °C, care poate fi atribuită legăturilor de hidrogen intramacrociclice și căii de degradare termică a BCD atașate polimerilor.

Direcții posibile de continuare a cercetării: utilizarea unor derivați de BCD monosubstituiți cu alte molecule de cuplare pentru funcționalizarea de polimeri, eventual utilizând derivați ai BCD ce au fost metilați pe fața primară, pentru îmbunătățirea constantei de asociere.

- Au fost sintetizați o serie de 5 derivați persubstituiți în poziția 6 a BCD plecând de la reacția modificată tip Appel. S-a confirmat posibilitatea metilării "in situ", procedură ce economisește resursele alocate purificării și redizolvării acestora. Rezultatele caracterizării RMN și SM sunt conforme cu datele prezentate în literatură.

Direcții posibile de continuare a cercetării: continuarea etapelor propuse pentru sinteza duplexului ce folosește 1,3-indandiona ca moleculă de legătură, precum și eventuala utilizare a derivaților de BCD acetilați.

- S-a propus un nou model de sinteză pentru metilarea BCD în poziția 6, mecanism ce are loc într-o singură etapă, cu protejarea "in situ" a grupelor hidroxilice secundare prin formarea de complecși coordinativi cu ionii de Cu^{2+} la un $\text{pH} > 12,5$ urmate de adăugarea agentului de metilare. Deprotejarea acestora se realizează la finalul timpului de reacție prin neutralizarea amestecului.

- În urma optimizării reacțiilor a putut fi stabilit un raport optim de $\text{Cu}^{2+}:\text{BCD}$ și un raport optim pentru $\text{Me}_2\text{SO}_4:\text{BCD}$ astfel încât conținutul de produși secundari sub sau supra metilați să fie minim.

- S-a demonstrat reproductibilitatea procesului, realizându-se încă 2 reacții cu aceeași parametri.

- Utilitatea procesului de complexare a fost demonstrată prin realizarea unor reacții martor, desfășurate în aceleași condiții cu sinteza optimizată dar fără adăugarea de ion metalic.

- S-a dovedit rentabilitatea economică și ecologică prin utilizarea apei ca solvent, respectiv a unor reactivi comuni și accesibili, prin aplicarea unor parametri termici moderați sau la temperatura camerei.

Direcții posibile de continuare a cercetării: îmbunătățirea gradului de puritate a produșilor utilizând o rețea de complexare a cuprului de tip dublu inel. Extinderea experimentelor și la alte reacții compatibile cu mediul de formare a complexului.

BIBLIOGRAFIE (selectivă)

- [2] Szejtli J. Cyclodextrin Technology. Dordrecht: Springer; 1985. 450 p. ISBN 978-90-277-2314-7, Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/978-94-015-7797-7>
- [3] Fourmentin S, Crini G, Lichtfouse E. Cyclodextrin Fundamentals, Reactivity and Analysis. Springer, Cham; 2019. 225 p. ISBN 978-3-319-76158-9, Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-76159-6>
- [4] Bom A, Bradley M, Cameron K, Clark JK, van Egmond J, Feilden H, MacLean EJ, Muir AW, Palin R, Rees DC, Zhang M-Q. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angew Chem Int Ed.* 2002. 41(2):265–270. Disponibil la: [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020118\)41:2<265::AID-ANIE265>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020118)41:2<265::AID-ANIE265>3.0.CO;2-Q)
- [6] Werz DB, Vidal S. Modern Synthetic Methods in Carbohydrate Chemistry: From Monosaccharides to Complex Glycoconjugates. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2014. 406 p. ISBN 9783527332847, Disponibil la: <https://doi.org/10.1002/9783527658947>
- [8] Szejtli J. Dimethyl- β -cyclodextrin as parenteral drug carrier. *Journal of Inclusion Phenomena.* 1983. 1:135–150. Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/BF00656816>
- [9] Szejtli J. The properties and potential uses of cyclodextrin derivatives. *J Incl Phenom Macrocycl Chem.* 1992. 14:25–36. Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/BF01041363>
- [14] Ariga K, Hill JP, Lee MV, Vinu A, Charvet R, Acharya S. Challenges and breakthroughs in recent research on self-assembly, Science and Technology of Advanced Materials. 2008. 9:1, Disponibil la: <https://doi.org/10.1088/1468-6996/9/1/014109>
- [19] Szente L, Szejtli J, Kis GL. Spontaneous Opalescence of Aqueous γ -Cyclodextrin Solutions: Complex Formation or Self-Aggregation? *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 1998. 87(6):778–781. Disponibil la: <https://doi.org/10.1021/js9704341>
- [25] Rekharsky MV, Yoshihisa Inoue Y. Complexation Thermodynamics of Cyclodextrins. *Chem. Rev.* 1998. 98(5):1875-1917. Disponibil la: <https://doi.org/10.1021/cr970015o>
- [26] Biedermann F, Schneider H-J. Experimental Binding Energies in Supramolecular Complexes. *Chemical Reviews.* 2016. 116(9):5216-5300. Disponibil la: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00583>
- [27] Sharma N, Baldi A. Exploring versatile applications of cyclodextrins: an overview, *Drug Delivery.* 2016. 23(3):729-747. Disponibil la: <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.938839>

- [33] Wenz G. Influence of intramolecular hydrogen bonds on the binding potential of methylated β -cyclodextrin derivatives. *Beilstein J. Org. Chem.* 2012. 8:1890-1895. Disponibil la: <https://doi.org/10.3762/bjoc.8.218>
- [36] Masurier N, Lafont O, Le Provost R, Lesur D, Masson P, Djedaïni-Pilard F, Estour F. Regioselective access to 3I-O-substituted- β -cyclodextrin derivatives. *Chem. Commun.* 2009. 5:589–591. Disponibil la: <https://doi.org/10.1039/b812325j>
- [37] Takeo K, Mitoh H, Uemura K. Selective chemical modification of cyclomalto-oligosaccharides via tert-butyldimethylsilylation. *Carbohydr Res.* 1989. 187(2):203–221. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/0008-6215\(89\)80004-7](https://doi.org/10.1016/0008-6215(89)80004-7)
- [38] Uccello-Barretta G, Sicoli G, Balzano F, Salvadori P. NMR spectroscopy: a powerful tool for detecting the conformational features of symmetrical persubstituted mixed cyclomaltoheptaoses (β -cyclodextrins). *Carbohydr Res.* 2005. 340(2):271-281. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.carres.2004.11.022>
- [39] Bálint M, Darcsi A, Benkovics G, Varga E, Malanga M, Béni S. Synthesis of the chiral selector heptakis(6-O-methyl)- β -cyclodextrin by phase-transfer catalysis and hydrazine-mediated transfer-hydrogenation. *Electrophoresis.* 2019. 40:1941-1950 Disponibil la: <https://doi.org/10.1002/elps.201900065>
- [41] Gabelle A, Defaye J. Selective Halogenation at Primary Positions of Cyclomaltooligosaccharides and a Synthesis of Per-3,6-anhydro Cyclomaltooligosaccharides. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1991. 30:78-80. Disponibil la: <https://doi.org/10.1002/anie.199100781>
- [42] Ashton PR, Königer R, Stoddart JF, Alker D, Harding VD. Amino acid derivatives of β -cyclodextrin. *J. Org. Chem.* 1996. 61(3):903-908. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1021/jo951396d>
- [45] Estrada RIII, Vigh G. Comparison of charge state distribution in commercially available sulfated cyclodextrins used as chiral resolving agents in capillary electrophoresis. *J Chromatogr A.* 2012. 1226:24–30. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.08.040>
- [48] Fuchs R, Habermann N, Klufers P. Multinuclear Sandwich-type Complexes of Deprotonated β -Cyclodextrin and Copper(II) Ions. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1993. 32(6):852-854. <https://doi.org/10.1002/anie.199308521>
- [50] Klüfers P, Schuhmacher J. Sixteenfold Deprotonated γ -Cyclodextrin Tori as Anions in a Hexadecanuclear Lead(II) Alkoxide. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994. 33:1863-1865. Disponibil la: <https://doi.org/10.1002/anie.199418631>
- [54] Wenz G, Han B-H, Muller A. Cyclodextrin Rotaxanes and Polyrotaxanes. *Chem. Rev.* 2006, 106(3):782–817. Disponibil la: <https://doi.org/10.1021/cr970027+>
- [55] Schmidt BVKJ, Hetzer M, Ritter H, Barner-Kowollik C. Complex macromolecular architecture design via cyclodextrin host/guest complexes. *Prog. Polym. Sci.* 2014. 39(1):235–249. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2013.09.006>
- [58] Krejčí L, Budesínský M, Čísarova I, Kraus T. Tubular duplex α -cyclodextrin triply bridged with disulfide bonds: synthesis, crystal structure and inclusion complexes. *Chem. Commun.* 2009. 24:3557-3559. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1039/B904933A>
- [59] Grishina A, Stanchev S, Kumprecht L, Buděšínský M, Pojarová M, Dušek M, Rumlová M, Křížová I, Rulíšek L, Kraus T. β -cyclodextrin duplexes that are connected

- through two disulfide bonds: potent hosts for the complexation of organic molecules. *Chem. Eur. J.* 2012. 18:12292-12304. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201201239>
- [60] Wang A, Li W, Zhang P, Ling C-C. Synthesis of a novel class of cyclodextrin-based nanotubes. *Org. Lett.* 2011. 13(14):3572-3575. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1021/ol201065u>
- [61] Shogo Ito, Chizuru Kogame, Mitsuru Akashi, Toshiyuki Kida Facile synthesis of novel cyclodextrin dimer capsules and their inclusion ability towards aromatic guests in a nonpolar solvent. *Tetrahedron Letters.* 2016. 57:5243–5245. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.10.039>
- [68] Ohore OE, Zhang S. Endocrine disrupting effects of bisphenol A exposure and recent advances on its removal by water treatment systems. A review. *Sci. Afr.* 2019. 5, e00135, Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sciaf.2019.e00135>
- [70] Liu J, Zhang L, Lu G, Jiang R, Yan Z, Li Y. Occurrence, toxicity and ecological risk of Bisphenol A analogues in aquatic environment—A review. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2021. 208:111481. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111481>
- [71] Wyżga B, Połec K, Olechowska K, Hąc-Wydro K. The impact of toxic bisphenols on model human erythrocyte membranes. *Colloids Surf. B Biointerfaces* 2020, 186:110670. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110670>
- [81] Liu Z, Ye L, Xi J, Wang J, Feng Z-g. Cyclodextrin polymers: Structure, synthesis, and use as drug carriers. *Prog. Polym. Sci.* 2021. 118:101408, Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2021.101408>
- [91] Li X, Zhou M, Jia J, Ma J, Jia Q. Design of a hyper-crosslinked β -cyclodextrin porous polymer for highly efficient removal toward bisphenol a from water. *Sep. Purif. Technol.* 2018. 195:130–137. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seppur.2017.12.007>
- [94] Huang W, Hu Y, Li Y, Zhou Y, Niu D, Lei Z, Zhang Z. Citric acid-crosslinked β -cyclodextrin for simultaneous removal of bisphenol A, methylene blue and copper: The roles of cavity and surface functional groups. *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* 2018. 82:189–197. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtice.2017.11.021>
- [95] Fenyvesi É, Barkács K, Gruiz K, Varga E, Kenyeres I, Zárny G, Szenté L. Removal of hazardous micropollutants from treated wastewater using cyclodextrin bead polymer—A pilot demonstration case. *J. Hazard. Mater.* 2020. 383:121181. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121181>
- [97] Brady B, Lynam N, O’Sullivan T, Ahern C, Darcy R. β -Cyclodextrin-6 A-(4-methylbenzenesulfonate). *Org. Synth.* 2000. 77:220–224. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.15227/orgsyn.077.0220>
- [101] Rusen E, Mocanu A, Marculescu B, Somoghi R, Butac L, Miculescu F, Cotrut C, Antoniac I, Cincu C. Obtaining complex structures starting from monodisperse poly(styrene-co-2-hydroxyethylmethacrylate) spheres. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 2011. 375:35–41. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfa.2010.11.034>
- [102] Rusen E, Mocanu A, Marculescu B. Obtaining of monodisperse particles through soap-free and seeded polymerization, respectively, through polymerization in the presence of C60. *Colloid Polym. Sci.* 2010. 288:769–776. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1007/s00396-010-2197-7>

- [107] Zhou Z, Xiao Y, Hatton TA, Chung T-S. Effects of spacer arm length and benzoation on enantioseparation performance of β -cyclodextrin functionalized cellulose membranes. *J. Membr. Sci.* 2009. 339:21–27. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.memsci.2009.04.015>
- [110] Kitaoka M, Hayashi K. Adsorption of Bisphenol A by Cross-Linked β -Cyclodextrin Polymer. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2002. 44:429–431. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1023/A:1023024004103>
- [118] Hodosi G, Podányi B, Kuzsmann J. The mechanism of the hydroxyl \rightarrow halogen exchange reaction in the presence of triphenylphosphine, N-bromosuccinimide, and N,N-dimethylformamide: application of a new Vilsmeier-type reagent in carbohydrate chemistry, *Carbohydrate Research*, 1992. 230(2):327-342. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/0008-6215\(92\)84042-Q](https://doi.org/10.1016/0008-6215(92)84042-Q)
- [121] Nakazono K, Takashima T, Arai T, Koyama Y, Takata T. High-yield one-pot synthesis of permethylated alpha-cyclodextrin-based polyrotaxane in hydrocarbon solvent through an efficient heterogeneous reaction. *Macromolecules.* 2010. 43(2):691–696. Disponibil la: <https://doi.org/10.1021/ma902161d>
- [122] Stefanache A, Silion M, Stoica I, Fifere A, Harabagiu V, Farcas A. Poly[2,7-(9,9-dioctylfluorene)-alt-(5,5'-bithiophene/permethylated beta-cyclodextrin)] main-chain polyrotaxane: synthesis, characterization and surface morphology. *Eur Polym J.* 2014. 50:223–234. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2013.11.001>
- [124] Bakó P, Fenichel L, Töke L, Szenté L, Szejtli J. Methylation of cyclodextrins by phasetransfer catalysis. *J Incl Phenom Mol Recognit Chem.* 1994. 18(3):307–314. Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/BF00708737>
- [129] Hanessian S, Patil G. Aminoglycoside antibiotics - a method for selective N-acylation based on the temporary protection of amino alcohol functions as copper chelates. *Tetrahedron Letters.* 1978. 12:1035-1038. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)85445-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)85445-9)
- [133] Díaz TE, Jankowski CK, Hocquet C, del Rio PF, Barrios H. (2008). The unambiguous assignment of NMR spectra of per-O-methylated 6-mono and 6,6-diamino- β -cyclodextrins. *Canadian Journal of Chemistry.* 2008. 86(7):726-736. Disponibil la: <https://doi.org/10.1139/v08-063>

LISTA CONTRIBUȚILOR PERSONALE DIN TEZĂ

Ca urmare a cercetărilor desfășurate pe perioada stagiului doctoral, strict pe subiectul de studiu al tezei, s-au publicat 3 articole din care 2 în reviste cu factor de impact, articole ce sunt integral anexate tezei, iar o parte din rezultatele cercetării au fost comunicate prin participarea la 4 conferințe științifice naționale și internaționale:

Articole ISI:

- [1] BUCUR S, NICULAU M, CIOBANU C-I, LUNGU N-C, MANGALAGIU I, "Simple synthesis route using β -cyclodextrin - copper complex sandwich as protecting agent" *Molecules. în curs de publicare* (IF:4,411)
- [2] BUCUR S, MANGALAGIU I, DIACON A, MOCANU A, RIZEA F, SOMOGHI R, GHEBAUR A, BOSCORNEA AC, RUSEN E, "Novel Chemical Architectures Based on Beta-Cyclodextrin Derivatives Covalently Attached on Polymer Spheres", *Polymers* 13(14):2338 (2021). <https://doi.org/10.3390/polym13142338> (IF:4,329)

Proceeding:

- [1] BUCUR Șt, LUNGU N-C, Mangalagiu II, NICULAU M. DESIGNING β -CYCLODEXTRIN FOR DRUG-DELIVERY BUCUR, *Proceedings Conferința "Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători "* Ediția 5, Vol.2, 70-75, 2016, Chișinău, Moldova, 15 martie 2016, https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/71274

Conferințe:

- [1] 25 May 2016, Conferința Științifică a Doctoranzilor, "Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: Viziuni ale tinerilor cercetători" Chișinău, Republica Moldova, BUCUR S, NICULAU M, LUNGU N-C, MANGALAGIU I, "Designing β -cyclodextrin for drug-delivery".
- [2] 12-14 November 2015, NanoMathChem 2015, "Nanoscience in Chemistry, Physics, Biology and Mathematics", Cluj-Napoca, România, BUCUR S, ISAC D-L, LUNGU N-C, SUCHEA M, MANTU D, MANGALAGIU I, "Computational insights of methylated β -cyclodextrins inclusion complexes with new bis-pyridazine derivatives".
- [3] 27 Sep – 2 Oct 2015, "FASTDOT Summer School Photonics meets Biology", Anissaras-Hersonissos, Crete, Greece, BUCUR S, SUCHEA M, PEPTU C, KOUVARAKIS A, LUNGU N-C, MANGALAGIU I, " β -cyclodextrin functionalization by tosylation: an optimization".

[4]. 31 Oct -1 Nov 2014, "Alexandru Ioan Cuza" University Days, Faculty of Chemistry Conference, BUCUR S, PEPTU C, BÎRSĂ M-L, LUNGU N-C, "Optimal tosylation parameters for β -cyclodextrin functionalization".

- Doctorandul mulțumește următoarelor proiecte pentru suportul acordat:

"Prin burse doctorale spre o nouă generație de cercetători de elită", POSDRU/187/1.5/S/155397 și proiectului

PN-II-RU-TE-2014-4-1010. "Influence of the chromatographic analysis of flame retardants on the estimation of human exposure to organohalogenated compounds", Project Coordinator: "Alexandru Ioan Cuza" University of Iasi, Assoc. Prof. PhD Alin-Constantin Dîrțu.

pentru suportul financiar și oportunitatea de mobilitate internațională unde am putut să îmi dezvolt abilitățile de cercetător.

De asemenea, mulțumiri proiectului POSCCE-O 2.2.1, SMIS-CSNR 13984-901, nr. 257/28.09.2010, CERNESIM, pentru sprijinul în vederea defășurării experimentelor RMN.