

UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

**TEZĂ DE ABILITARE**

**ACCESUL LA STRUCTURI MOLECULARE BIOLOGIC ACTIVE  
UTILIZÂND PROCEDEE CLASICE SAU APARTINÂND CHIMIEI VERZI  
ȘI INVESTIGAREA UNOR PROPRIETĂȚI BIOLOGICE**

**THE ACCESS TO BIOLOGICALLY ACTIVE MOLECULAR  
STRUCTURES USING CLASSICAL PROCEDURES OR GREEN  
CHEMISTRY PROCEDURES AND THE INVESTIGATION OF THEIR  
BIOLOGICAL PROPERTIES**

**PROF. DR. DINICĂ RODICA MIHAELA**

**DOMENIU ABILITARE: CHIMIE**

**GALAȚI**

**2016**

## REZUMAT

Această teză prezintă într-o manieră sintetică unele dintre cele mai importante rezultate ale cercetării științifice, profesionale și academice obținute după susținerea tezei de doctorat și este realizată cu scopul de a obține atestatul de abilitare pentru a conduce activități de cercetare în calitate de conducător de doctorat. O parte importantă a cercetării științifice a fost realizată în domeniul chimiei organice și se referă la sinteza și extracția unor molecule cu proprietăți biologice active, precum și caracterizarea fizico-chimică și biologică a acestor molecule. Activitatea de cercetare a fost focalizată și pe dezvoltarea de metode inovative pentru accesul la aceste molecule precum și pe înțelegerea mecanismelor de acțiune ale acestora.

Pentru a face lectura mai ușoară, aceste cercetări sunt grupate în funcție de teme, în două capitole distincte, care nu respectă însă o ordine cronologică.

Direcțiile de cercetare dezvoltate în cadrul activităților științifice desfășurate acoperă un spectru larg de subiecte din domeniul chimiei organice aplicată în diverse domenii conexe, abordând frecvent teme la interfața chimie-biologie. Activitatea de cercetare am desfășurat-o atât cu studenți, doctoranzi și postdoctoranzi, în cadrul mai multor teme de cercetare precum și în diverse laboratoare din țară și străinătate, demonstrând astfel capacitatea de a conduce diverse proiecte de cercetare-dezvoltare.

**Primul capitol** se referă la sinteza de compuși organici prin metode clasice și neconvenționale. Compușii organici obținuți fac parte din diverse clase de compuși cum ar fi: derivați acridinici și piridoacridinici, săruri cuaternare de piridiniu, compuși organometalici derivați de la săruri de biperidiniu, derivați alchidici activi și derivați din clasa indolizinelor. Sărurile cuaternare de piridiniu și alchinele activate sunt de fapt obținuți cu scopul utilizării în obținerea nucleului indolizinic prin reacții de cicloadiție. Toate reacțiile de sinteză s-au desfășurat atât prin metode clasice (încălzire clasică, solvenți) cât și prin metode neconvenționale aparținând chimiei verzi, cum ar fi activarea reacțiilor cu microunde sau ultrasunete, solvenți „verzi” cum ar fi apa sau lichidele ionice precum și catalizatori enzimatici cum ar fi enzimele comerciale sau surse naturale de enzime (microorganisme). Dovedirea purității și structurii compușilor sintetizați s-a realizat prin metode spectrale (HPLC/MS, IR, RMN, raze X). Compușii obținuți prezintă variate proprietăți fizico-chimice și biologice, care au fost

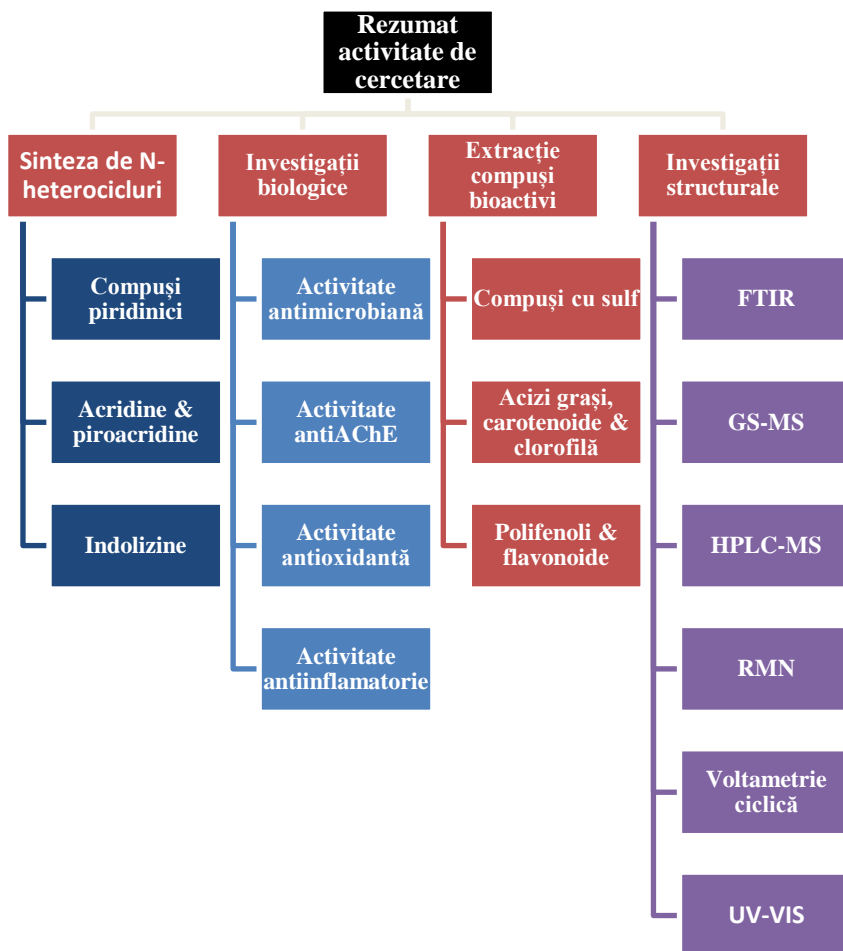
deasemenea evaluate utilizând tehnici spectrale (UV-VIS, fluorimetrie) sau de voltametrie ciclică. Printre studiile realizate se numără proprietățile electrocromice, antimicrobiene, antioxidante, antiacetilcolinesterazice și citotoxice, pentru sărurile cuaternare de piridiniu, precum și proprietățile fluorescente, antioxidante, antiacetilcolinesterazice, studii de citotoxicitate sau de interacție cu acizi nucleici, pentru derivații indoliziniici. Cercetările prezentate în acest capitol constituie și una din direcțiile de cercetare actuale.

**Al doilea capitol** se referă la extracția și evaluarea compușilor bioactivi din diverse surse provenite din biomasă vegetală. Printre speciile analizate se numără plante din flora spontană autohtonă terestră (*Majorana hortensis*, *Allium sativum*, *Thymus vulgaris*, *Allium cepa*, *Allium Ursinum*, *Amoracia rusticana*, *Fagopyrum esculentum*, *Aloe barbadensis*) sau acvatică (*Potamogeton Species*) precum și din flora africană (*Annona senegalensis*). Au fost studiate deasemenea ca surse de compuși valoroși, algele recoltate de pe litoralul românesc al Mării Negre (*Ceramium virgatum*, *Ulva intestinalis* și *Cladophora vagabunda*). Extractele obținute au fost studiate pentru evaluarea compoziției chimice și a principalelor clase de principii active prezente în aceste produse vegetale (compuși cu sulf, compuși polifenolici, flavonoidele, acizi grași, carotenoidele, clorofila, antioxidanții enzimatici). Frațiunile rezultate la extracție au fost analizate cromatografic și spectral (CSS, HPLC, GS, IR, MS) pentru a cuantifica diverse clase de compuși chimici, iar pentru a evidenția proprietățile biologice active s-au studiat proprietățile antioxidante, antimicrobiene, antiinflamatoare. Deasemenea, unele extracte au fost utilizate în obținerea unor băuturi funcționale al căror rol funcțional s-a evaluat prin stimularea gastrointestinală în vitro.

Relevanța și impactul rezultatelor științifice s-au concretizat în cărți și articole publicate acestea având drept scop perfecționarea activității didactice și profesionale precum și pregătirea studenților din domenii de licență cum ar fi Știința și Ingineria Alimentelor, Chimie și Farmacie.

Pe baza experienței științifice acumulate în ultimii ani, strategia de dezvoltare a carierei mele științifice se va focaliza pe trei direcții principale: a. *Dezvoltarea unor biocatalizatori originali pentru obținerea de noi molecule bioactive*; b. *Dezvoltarea unor noi generații de molecule bioactive pentru obținerea unei hârtii cu proprietăți bioactive*; c. *Izolarea de noi compuși din biomasa vegetală și acvatică, care să furnizeze beneficii sănătății umane prin prevenirea și/sau tratamentul unor boli.*

Toate instrumentele pe care le voi utiliza în îndeplinirea planului de dezvoltare vor fi sub egida menținerii și creșterii standardelor de excelență academică și profesională și a colaborării nemijlocite cu colegii și studenții, dezvoltarea domeniului chimie fiind dependentă de respectarea și susținerea acestor valori.



### A. Abstract

This thesis presents in a synthetic manner the most important results of my scientific, professional and academic research achieved after presenting my PhD thesis, and it is carried out with the purpose of acquiring the habilitation certificate. An important part of the scientific research has been carried out in the field of organic chemistry and relates to the synthesis and extraction of biologically active molecules, as well as the physicochemical and biological characterization of these molecules. The research was also focused on the development of innovative methods for access to these molecules as well as understanding their mechanisms of action.

In order to improve the reading experience, these research themes are grouped into two distinct chapters, although they do not comply with a chronological order.

The research directions developed within the scientific work covers a broad spectrum of topics in the field of organic chemistry applied in various related fields, frequently addressing themes at the chemistry-biology interface. The research I have undertaken with students, PhD students and postdocs within several research projects and in various laboratories throughout the country and abroad proves my ability to lead research projects.

The first chapter relates to the synthesis of organic compounds through conventional and unconventional techniques. The resulting organic compounds belong to various classes of compounds, such as acridine and piridoacridine derivatives, organometallic compounds derived from bipyridinium salts, quaternary pyridinium salts, active alkyne derivatives and indolizine derivatives. Quaternary pyridinium salts and activated alkynes are actually starting compounds for obtaining the indolizine nucleus through cycloaddition reactions. All the synthesis reactions were conducted through both conventional (conventional heating, solvents) and unconventional methods belonging to green chemistry, such as enabling the reactions with microwaves or ultrasounds, "green" solvents such as water or ionic liquids and enzymatic catalysts such as commercial enzymes or natural sources of enzyme (vegetal tissues and microorganisms). In synthesis there were discussed new concepts such as "click" and "green" chemistry. Proving the purity and structure of the synthesized compounds was performed by spectral methods (HPLC/MS, GS/MS IR, NMR, X-ray). The resulting compounds show various physicochemical

and biological properties which were also evaluated using spectral techniques (UV-Vis, fluorometry) or cyclic voltammetry. Among the studies conducted there can be listed the electrochromic, antimicrobial, antioxidant, antiacetylcholinesterasic and cytotoxic properties for the quaternary pyridinium salts and the fluorescent, antioxidant, antiacetylcholinesterasic and cytotoxic properties and the interaction with nucleic acids for the indolizine derivatives. The research presented in this chapter represents one of the current research directions.

The second chapter covers the extraction and evaluation of bioactive compounds from various sources of plant biomass. Among the analyzed species there are plants from the native spontaneous terrestrial flora (*Majorana hortensis*, *Allium sativum*, *Thymus vulgaris*, *Allium Cepa*, *Allium ursinum*, *Amoracia rusticana*, *Fagopyrum esculentum*, *Aloe barbadensis*) or aquatic flora (*Potamogeton* species) as well as from the wild African flora (*Annonasenegalensis*). The algae harvested on the Romanian shores of the Black Sea have also been studied as sources of valuable compounds (*Ceramium switchgrass*, *Ulva intestinalis*, and *Cladophora vagabunda*). The obtained extracts were studied in order to evaluate the chemical composition and the main classes of active ingredients present in these plant products (sulfur compounds, polyphenolic compounds, flavonoids, fatty acids, carotenoids, chlorophyll, enzymatic antioxidants). The fractions resulted from the extraction were analyzed through chromatography (TLC, HPLC, GS, IR, MS) in order to quantify various classes of chemical compounds, and in order to highlight the active biological properties there were studied the antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory properties. Also, some extracts were used in the preparation of certain functional beverages whose function was evaluated through gastrointestinal stimulation in vitro.

The relevance and impact of the scientific results have materialized in books and articles aimed at improving the teaching and professional work as well as training students in bachelor's degree programs such as Food Science and Engineering, Chemistry and Pharmacy.

Based on the scientific experience gained in recent years, the development strategy of my scientific career will focus on three main directions: *a) developing genuine biocatalysts for obtaining new bioactive molecules; b) the development of new generation of bioactive molecules for obtaining a paper with bioactive properties; c) the isolation of new compounds from the plant and aquatic biomass that provide benefits to human health through the prevention and / or treatment of diseases.*

All the tools that I will use in fulfilling the development plan will be under the aegis of maintaining and increasing the standards of academic and professional excellence and in collaboration with colleagues and students, the development of the chemistry being dependent on these values.

