

UNIVERSITATEA „ALEXANDRU IOAN CUZA ” DIN IAȘI

FACULTATEA DE CHIMIE

ȘCOALA DOCTORALĂ DE CHIMIE

AZAHETEROCICLURI CU NUCLEE CONDENSATE.

SINTEZĂ, STRUCTURĂ, PROPRIETĂȚI

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat,

Prof. univ. dr. Ionel I. MANGALAGIU

Student – doctorand,

Chimist Liliana BRĂDĂȚAN

(căs. ONICIUC)

2024

MULȚUMIRI

Cu deosebită considerație și recunoștință adresez sincere mulțumiri celor care mi-au oferit suport științific, empatie, înțelegere și multă răbdare la realizarea acestei teze de doctorat.

*În mod special doresc să adresez alese mulțumiri conducătorului științific **Prof. univ. dr. Ionel I. Mangalagiu**, pentru încrederea pe care mi-a acordat-o în toți acești ani, permanenta îndrumare, răbdarea de care a dat dovadă, sprijinul efectiv și afectiv oferit pe parcursul elaborării acestei teze.*

*Mulțumiri membrilor comisiei de îndrumare, doamnei **Conf. univ. dr. Vasilichia Antoci**, îi mulțumesc din inimă pentru căldura, răbdarea și înțelegerea de care a dat dovadă, domnilor **Prof. univ. dr. habil. Romeo-Iulian Olariu** și **Prof. univ. dr. Costel Moldoveanu**, pentru timpul prețios, sfaturile și sugestiile oferite.*

*Mulțumesc doamnelor **Conf. univ. dr. Dorina Amăriucăi Mantu** și **C.S dr. Dumitrelea Diaconu**, pentru sfaturile și prietenia cu care m-au înconjurat.*

*Mulțumiri doamnei **Prof. univ. dr. Simona- Isabela Dunca** pentru evaluarea activității antimicrobiene a compușilor sintetizați în Laboratorul de Microbiologie din cadrul Universității "Alexandru Ioan Cuza" din Iași.*

Mulțumiri Institutului Național de Cancer (NCI) din SUA pentru screening-ul activității anticanceroase privind compușii studiați.

*Mulțumiri, de asemenea, membrilor din cadrul Centrului Integrat de Studii în Știința Mediului pentru Regiunea de Dezvoltare Nord-Est (CERNESIM), doamnei **C.S III dr. Cătălina Ciobanu** pentru înregistrarea spectrelor de rezonanță magnetică (RMN) și **A.C.S dr. Tiberiu Roman** pentru determinarea structurilor de raze X ale compușilor.*

*Mulțumesc **C.S dr. Laurențiu Valentin Șoroagă** pentru înregistrarea spectrelor FT-IR și a experimentelor de raze-X.*

*Mulțumesc familiei mele, soțului meu **Silviu** și fiului **Alexandru-Ioan** pentru încurajările și dragostea voastră.*

*Dedic această lucrare memoriei părinților mei, **ing. Vasile Brădățan** și **prof. Veronica Brădățan**.*

Liliana

Mulțumiri centrelor de cercetare și proiectelor pentru suportul acordat:

- Mulțumiri Centrului CERNESIM, din cadrul ICI-UAIC, pentru infrastructura folosită în înregistrarea spectrelor RMN, FT-IR precum și a experimentelor de raze-X.
- Mulțumiri proiectului "Programul Operațional Competitivitate POC 2014-2020/448/1/1/Mari infrastructuri de CD/1/Mari infrastructuri de CD/ Axa Prioritară 1/ Prioritatea de investiții 1a/, Centrul de cercetare cu tehnici integrate pentru investigarea aerosolilor atmosferici în România (RECENT AIR), Cod MySMIS: 127324" pentru infrastructura utilizată.

CUPRINS

INTRODUCERE	1
I. STUDIU DE LITERATURĂ	2
I.1. Introducere	2
I.2. Metode de sinteză ale benzo[f]chinolinei și ale derivaților săi	3
I.2.1. Sinteza Skraup.....	3
I.2.2. Sinteza Doebner-Von Miller	4
I.2.3. Sinteza benzo[f]chinolinei și a derivaților folosind ciclodehidrogenarea fotochimică.....	5
I.2.4. Reacția imino-Diels-Alder.....	5
I.2.5. Sinteza Friedlander.....	6
I.2.6. Sinteza benzo[f]chinolinei din oxizi diazaheterociclici	7
I.2.7. Sinteza derivaților benzo[f]chinolinei prin reacții multicomponente (MRC).....	7
I.2.8. Sinteza derivaților benzo[f]chinolinei prin reacții de condensare	9
I.2.9. Sinteza derivaților benzo[f]chinolinei prin reacții la microunde	9
I.3. Structură și proprietăți fizice	9
I.3.1. Structură benzo[f]chinolinei	9
I.3.2. Proprietățile fizice ale benzo[f]chinolinei.....	10
I.4. Proprietățile chimice ale benzo[f]chinolinei	10
I.4.1. Reacția de acetilare.....	10
I.4.2. Reacția de alchilare	11
I.4.3. Reacția de bromurare	11
I.4.4. Reacția de nitrare.....	11
I.4.5. Reacția de fluorurare	12
I.4.6. Substituție nucleofilă.....	12
I.4.7. Reacția de reducere	12
I.4.8. Reacția de epoxidare	13

I.4.9. Reacția de înlocuire.....	13
I.5 Proprietăți biologice ale benzo[f]chinolinei și ale derivaților săi	14
I.5.1. Proprietăți antimicrobiene	14
A. Proprietăți antimicrobiene ale unor noi derivați 3-amino-1-(fenil).....	14
benzo[f]chinolin-3-carbonitril.....	14
B. Proprietăți antimicrobiene ale sării cuaternare de benzo[f]chinolinu cu rest de metilchinolin-2-onă.....	15
I.5.2. Proprietăți anticanceroase.....	16
A. Proprietăți anticanceroase ale unor săruri a spiro-derivaților benzo[f]chinolinei cu diferiți acizi carboxilici naturali.....	16
B. Proprietăți anticanceroase ale unui nou promedicament derivat 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[f]chinolinic	18
C. Proprietăți anticanceroase ale unui complex cu platină a benzo[f]chinolinei.....	18
I.6. Proprietăți optice ale benzo[f]chinolinei și ale derivaților săi.....	19
I.6.1. Derivați ai benzo[f]chinolinei folosiți ca diode organice emițătoare de lumină.....	19
A. Materiale gazde bipolare pe bază de benzo[f]chinolină pentru OLED-uri fosforescente verzi	20
B. Materiale gazde bipolare pe bază de benzo[f]chinolină și două unități carbazolice pentru PHOLED-uri verzi.....	20
C. Derivați dihidro-benzo[f]chinolinici utilizați pentru dispozitive electronice organice.....	21
I.7. Sinteza derivaților pirolo-benzo[f]chinolinici respectiv a derivaților dihidropiolo-benzo[f]chinolinici prin intermediul cicloimoniu ilidelor	22
I.7.1. Definiția ilidelor, clasificare, scurt istoric, reactivitatea ilidelor	22
I.7.2. Reacții de cicloadiție [3+2] dipolare ale benzo[f]chinolinu ilidelor la alchene activate simetric substituie. Aspecte de stereochimie	26
I.7.3. Reacții de cicloadiție [3+2] dipolare ale benzo[f]chinolinu ilidelor la alchene activate nesimetric substituie. Aspecte de regiochimie	27
I.7.4. Reacții de cicloadiție [3+2] dipolare ale benzo[f]chinolinu ilidelor la alchine activate simetric substituie.....	28

I.7.5. Reacții de cicloadiție [3+2] dipolare ale benzo[f]chinoliniu ilidelor la alchine activate nesimetric substituie. Aspecte de regiochimie 30

II. CERCETĂRI PERSONALE 32

II.1. Sinteza sărurilor cuaternare de benzo[f]chinoliniu..... 34

II.1.1 Caracterizarea structurală a sărurilor cuaternare de benzo[f]chinoliniu 34

II.2. Sinteza unor noi derivați pirolo-benzo[f]chinolinici respectiv tetrahidropirolo-benzo[f]chinolinici 47

II.2.1 Reacții de cicloadiție [3+2] dipolare ale benzo[f]chinoliniu ilidelor la alchene activate simetric substituie. Aspecte de stereochimie 47

II.2.1.1 Reacții de cicloadiție [3+2] dipolare cu 1,4-naftochinona 47

II.2.1.2 Reacții de cicloadiție [3+2] dipolare cu N-fenilmaleinimida (NFMI) respectiv N-etilmaleinimida (NEMI) 54

II.2.2 Reacții de cicloadiție [3+2] dipolare ale benzo[f]chinoliniu ilidelor la alchine activate simetric/nesimetric substituie 61

II.2.2.1 Reacții de cicloadiție [3+2] dipolare ale benzo[f]chinoliniu ilidelor cu acetilendicarboxilatul de metil (DMAD) 61

II.2.2.2 Reacții de cicloadiție [3+2] dipolare ale benzo[f]chinoliniu ilidelor cu propiolatul de etil. Aspecte de regiochimie..... 68

II.3. Proprietățile biologice ale derivaților cu schelet benzo[f]chinolinic 77

II.3.1. Proprietățile antimicrobiene ale sărurilor cuaternare de benzo[f]chinoliniu și a unor cicloaducți cu structură pirolo-benzo[f]chinolinică 77

II.3.2. Proprietățile anticanceroase ale sărurilor cuaternare de benzo[f]chinoliniu și a unor cicloaducți cu structură pirolo-benzo[f]chinolinică 84

III. PARTEA EXPERIMENTALĂ 97

III.1 Materiale și metode 97

III.2. Procedura generală pentru sinteza sărurilor cuaternare de benzo[f]chinoliniu cu rest alifatic (4a-d), respectiv schelet aromatic (5a-i)..... 98

III.3. Procedura generală pentru sinteza cicloaducților pirolo-benzo[f]chinolinici..... 103 (7a-f) 103

III.4. Procedura generală pentru sinteza cicloaducților tetrahidropiolo-benzo[f]chinolinici (13a-b).....	106
III.5. Procedura generală pentru sinteza cicloaducților piolo-benzo[f]chinolinici (17a-d)...	108
III.6. Procedura generală pentru sinteza cicloaducților piolo-benzo[f]chinolinici (19a-c) ...	110
CONCLUZII.....	112
BIBLIOGRAFIE	114
ABREVIERI	122
ANEXE.....	123
LISTĂ CONTRIBUȚII PERSONALE DIN TEZĂ	134
LUCRĂRI ÎN <i>EXTENSO</i>	136

INTRODUCERE

De-a lungul anilor, compușii azaheterociclici cu nuclee condensate, au primit o atenție sporită datorită multiplelor aplicațiilor în domenii variate precum: farmaceutic, industrial sau sintetic. Importanța acestor compuși, în domeniul farmaceutic, este evidențiată prin prezența unui heterociclu în structura diferitelor medicamente naturale și a celor obținute pe cale sintetică. Din această categorie, clasa heterociclorilor cu azot reprezintă cea mai semnificativă clasă din natură, ca și unitate structurală.

Aceste structuri reprezintă scheletul de bază ale unor categorii de medicamente, materiale plastice, coloranți și chiar produse cosmetice. Prezența în aceeași unitate structurală a două sau mai multe structuri heterociclice ar putea aduce aportul unor noi proprietăți. Ținând cont de cele câteva aspecte prezentate, subiectul ales pentru teza de doctorat a fost sinteza, caracterizarea structurală, proprietățile și testările antimicrobiene/anticanceroase ale unor noi săruri cuaternare, precum și a unor noi cicloaducți cu nucleu benzo[f]chinolinic.

Urmând tradiția laboratorului de cercetare „Prof. univ. dr. Magda Petrovanu”, unde am efectuat stagiul de pregătire doctorală, am dorit continuarea cercetărilor a căror bază a fost pusă de Prof.univ. dr. Magda Petrovanu (a fost o mare onoare pentru mine să-mi fie cadru didactic și model în anii studenției) și Prof. univ.dr. Ioan Zugrăvescu.

Sinteza acestor săruri de cicloimoniu s-a realizat plecând de la benzo[f]chinolina cuaternizată cu diferiți derivați halogenați cu reactivitate mărită, având rest alifatic sau schelet acetofenonic.

O preocupare importantă a constat în evidențierea structurii noilor cicloaducți prin analiză spectrală și testarea lor pentru activitatea antimicrobiană și anticanceroasă.

Teza de doctorat, intitulată: „**AZAHETEROCICLURI CU NUCLEE CONDENSATE. SINTEZĂ, STRUCTURĂ, PROPRIETĂȚI**”, este structurată în două părți principale: *studiu de literatură* cu referire la benzo[f]chinolina, structură, metode de sinteză, proprietăți fizice și chimice, proprietăți biologice (antimicrobiene, anticanceroasă), proprietăți optice și partea de *cercetări personale* ce a avut drept scop principal continuarea și aprofundarea cercetărilor în domeniul benzo[f]chinolinei și a ilidelor derivate, atât pentru studierea și elucidarea unor aspecte de ordin teoretic, cât și pentru studierea și găsirea unor aplicații practice, cu precădere în domeniul de vîrf al medicamentelor de sinteză.

II. CERCETĂRI PERSONALE

Obiectivele tezei de doctorat

Teza de doctorat intitulată “**AZAHETEROCICLURI CU NUCLEE CONDENSATE. SINTEZĂ, STRUCTURĂ, PROPRIETĂȚI**”, a avut drept scop principal continuarea și aprofundarea cercetărilor în domeniul benzo[f]chinolinei și a ilidelor derivate, atât pentru studierea și elucidarea unor aspecte privind mecanismele de reacții, cât și pentru studierea și găsirea unor aplicații practice, cu precădere în domeniul de vârf al medicamentelor de sinteză. Cercetările prezentate în această lucrare au avut în vedere următoarele obiective operaționale:

- Sinteza și caracterizarea structurală ale unor noi săruri cuaternare cu schelet benzo[f]chinolinic (de tip **K**);
- Studiul reacțiilor de cicloadiție [3+2] dipolare ale benzo[f]chinoliniu ilidelor la alchene activate simetric substituie. Aspecte de stereochemie;
- Studiul reacțiilor de cicloadiție [3+2] dipolare ale benzo[f]chinoliniu ilidelor la alchene activate simetric substituie;
- Studiul reacțiilor de cicloadiție [3+2] dipolare ale benzo[f]chinoliniu ilidelor la alchene activate nesimetric substituie. Aspecte de regiochemie;
- Obținerea de noi compuși azaheterociclici cu structură condensată din clasa benzochinon-pirol-benzo[f]chinolinei (de tip **L**), pirol-benzo[f]chinolinei (de tip **M** și **M'**) și tetrahidropirol-benzo[f]chinolinei (de tip **N**);
- Dovedirea structurii noilor compuși obținuți prin metodele analizei structurale organice: FT-IR, ¹H-RMN, ¹³C-RMN, spectre de corelație uni- și bidimensionale, spectrometrie de masă de înaltă rezoluție (HRMS), analiză de raze X pe monocristal;
- Studiul proprietăților biologice ale unora dintre noii compuși obținuți, cu precădere activitatea lor antibacteriană, antifungică și anticancerosă.

Obiectivele de mai sus pot fi raționalizate conform schemei de mai jos, **Figura II.1**.

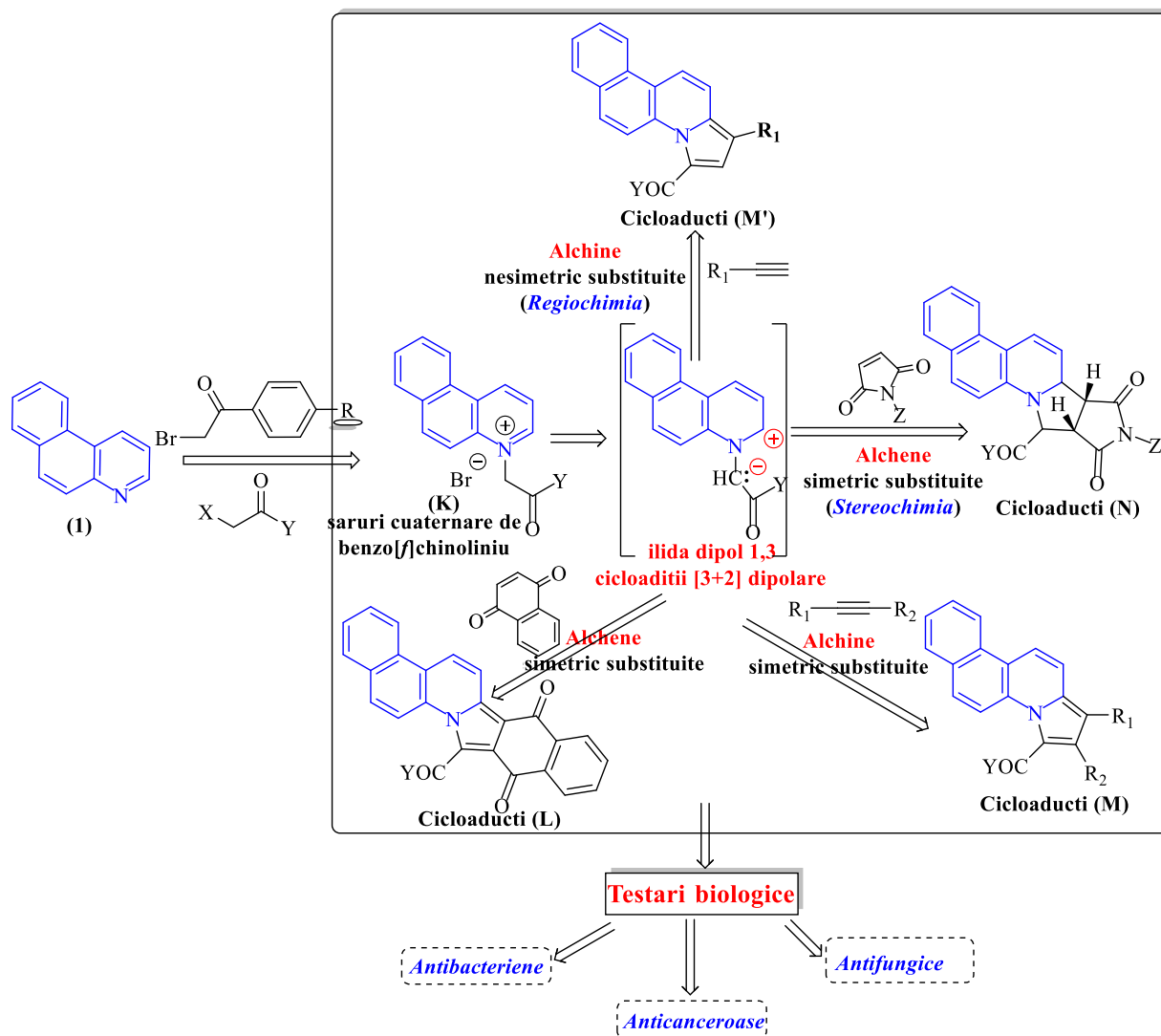


Figura II.1. Schema logică a obiectivelor tezei de doctorat

II.1. Sinteza sărurilor cuaternare de benzo[f]chinoliniu

Într-o primă etapă a cercetărilor s-a realizat sinteza de noi săruri cuaternare de benzo[f]chinoliniu cu rest alifatic respectiv aromatic, adoptându-se metoda sării propuse de Krönke⁴⁷, dar realizându-se și o îmbunătățire a metodelor descrise în literatură^{63,66}. Astfel au fost sintetizate o serie de săruri cuaternare de benzo[f]chinoliniu (4a-d), (5a-i), plecând de la benzo[f]chinolină (1) și derivați halogenați cu reactivitate mărită, având rest alifatic (2a-d), respectiv schelet acetofenonic (3a-i) (figura II.2)⁶⁸. Reacțiile de cuaternizare au fost efectuate folosind ca solvent acetonă, sau amestec acetonitril: toluen (1,5:1 v/v) randamentele în produsul dorit fiind satisfăcătoare (57%-87%).

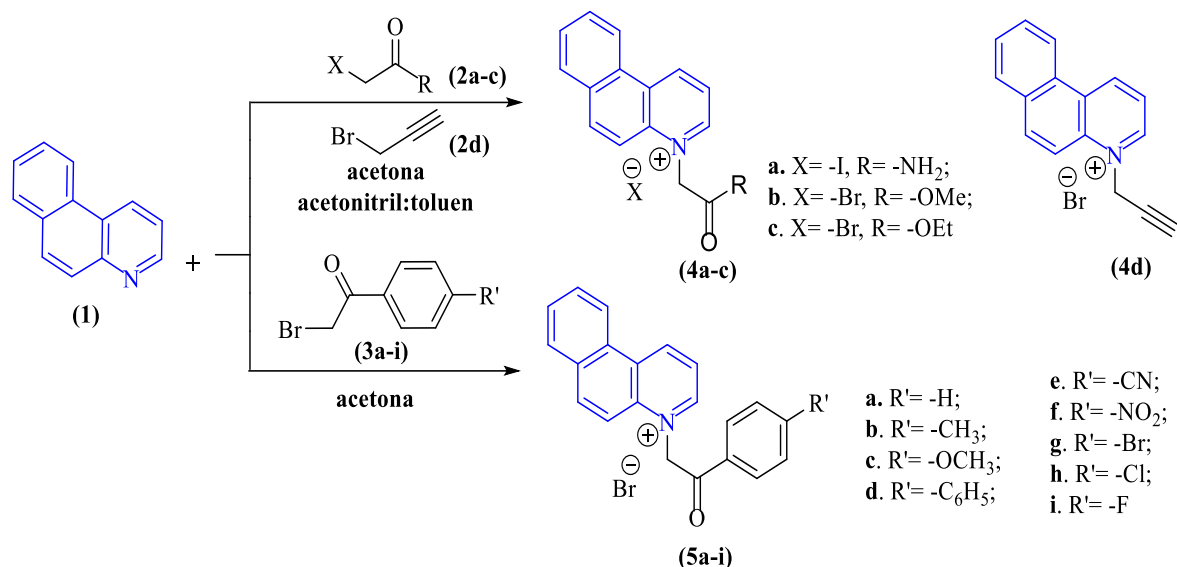


Figura II.2. Sinteza sărurilor cuaternare de benzo[f]chinoliniu cu rest alifatic (**4a-d**), respectiv schelet aromatic (**5a-i**).

Sărurile cuaternare cu rest alifatic (**4a-c**), respectiv sarea cuaternară cu rest aromatic (**5c**) au fost raportate anterior în literatură^{63,66}, în cadrul acestei teze reușindu-se o eficientizare a sintezei chimice, ce reiese prin creșterea randamentului în produsul dorit, scăderea cantității de solvent folosită precum și reducerea timpului de lucru.

Ca reprezentant al seriei de săruri cuaternare cu rest alifatic (**4a-d**) s-a ales sarea de benzo[f]chinoliniu (**4d**) cu rest propargilic.

Astfel în spectrul ¹H-RMN al sării cuaternare cu rest propargilic cel mai dezecranat semnal este cel furnizat de protonul H-4, din nucleul piridinic, care apare la deplasarea chimică de 10.22 ppm, sub formă de dublet, având o constantă de cuplaj J = 8.5 Hz. Următorul semnal este cel furnizat de protonul H-2, ce apare la $\delta = 9.68$ ppm, această dezecranare fiind datorată existenței lui în vecinătatea atomului de azot cuaternar. Atribuirea corectă a acestor semnale a fost realizată cu ajutorul corelației HMBC (corelație ¹H-¹³C la distanță), astfel în acest spectru se observă corelația la distanță între semnalul protonului H-2 și carbonul C-11 al restului metilenic. Semnalul protonului acetilenic H-13 apare sub formă de singlet la o deplasare chimică caracteristică de $\delta = 4.07$ ppm.

Spectrul ¹³C-RMN a sării de benzo[f]chinoliniu alese reprezentativ (**4d**), confirmă structura propusă, astfel semnalul cel mai dezecranat este cel furnizat de carbonul C-2 din nucleul piridinic ($\delta = 146.8$ ppm), deplasare chimică datorată existenței lui în vecinătatea atomului de azot cuaternar. Semnalul carbonului metilenic C-11 apare la deplasări chimice caracteristice ($\delta = 47.8$ ppm). Atomii de carbon din tripla legătură C-12 respectiv C-13

furnizează semnale caracteristice atomilor de carbon acetilenici ($\delta = 75.8$ ppm, respectiv $\delta = 81.6$ ppm). Celelalte semnalele rămase din spectrele $^1\text{H-RMN}$ și $^{13}\text{C-RMN}$ sunt, de asemenea, în conformitate cu structura propusă.

În **tabelul II.1** sunt redate principalele benzi de vibrație și de deformare caracteristice sării cuaternare de benzo[*f*]chinolinu alege reprezentativ (**4d**). Astfel benzile de vibrație cele mai importante sunt furnizate de vibrația legăturii C-H alchinice, precum și de vibrația legăturii $\text{C}\equiv\text{C}$ alchinice, ce apar la numerele de undă 3149 cm^{-1} , respectiv 2117 cm^{-1} , având o intensitate medie.

Tabelul II.1 Principalele benzi de vibrație (ν) și de deformare (δ) a sării cuaternare **4d**.

Număr de undă (ν) (cm^{-1})	Tipul legăturii/vibrației
3149	VC-Haromatic, VC-Halchină
2894	VC-Halifatic
2117	VC \equiv C
1602, 1511	VC=Caromatic; VC=Naromatic
1424	$\delta_{\text{Csp}^3\text{-H}}$
1346-1235	$\delta_{\text{Csp}^2\text{-Haromatic}}$
807, 750	$\delta_{\text{C-H}}$

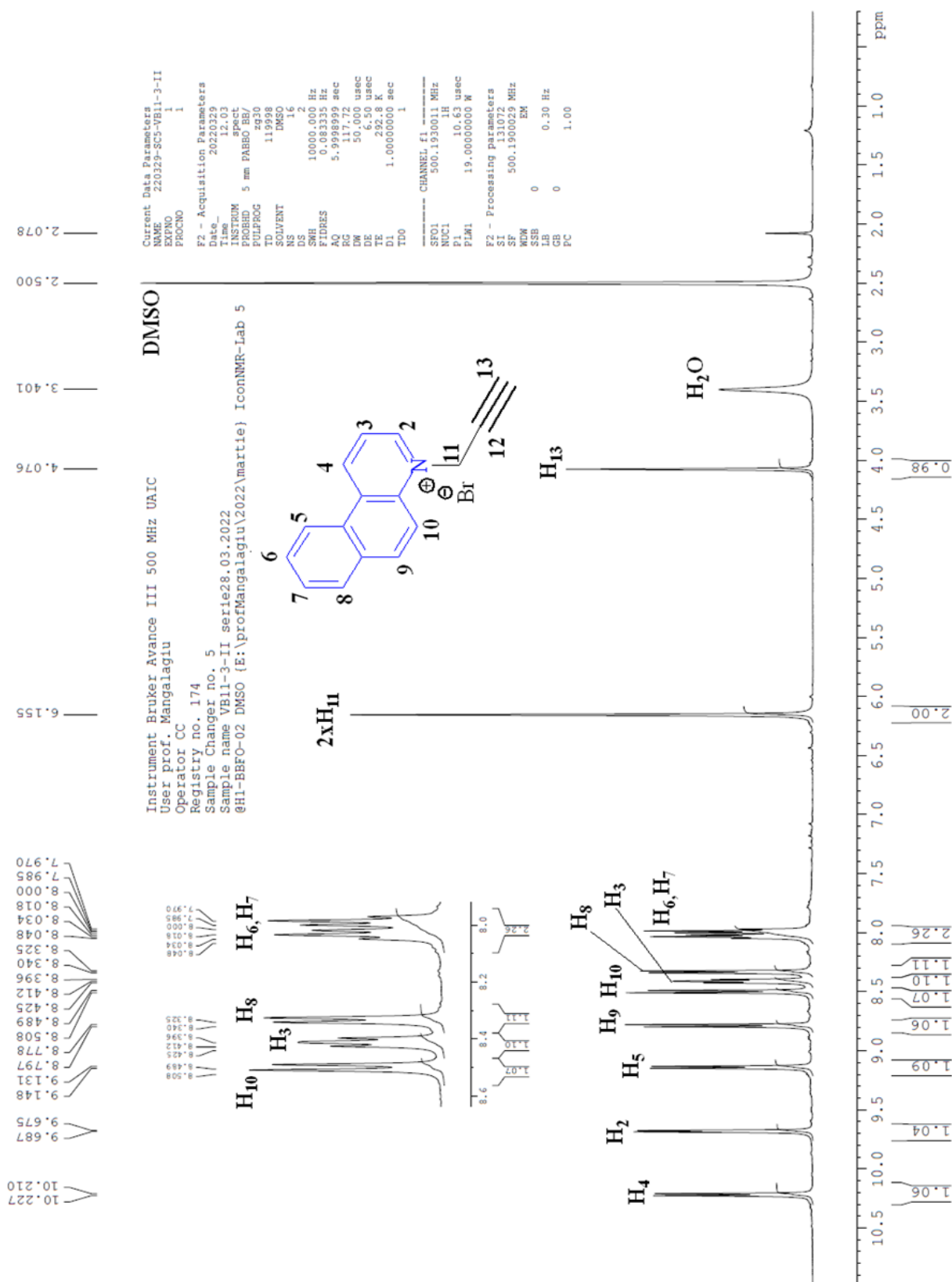


Figura II.3. Spectrul ¹H-RMN al bromurii de 4-(prop-2-in-1-il)benzo[f]chinolin-4-ium (4d).

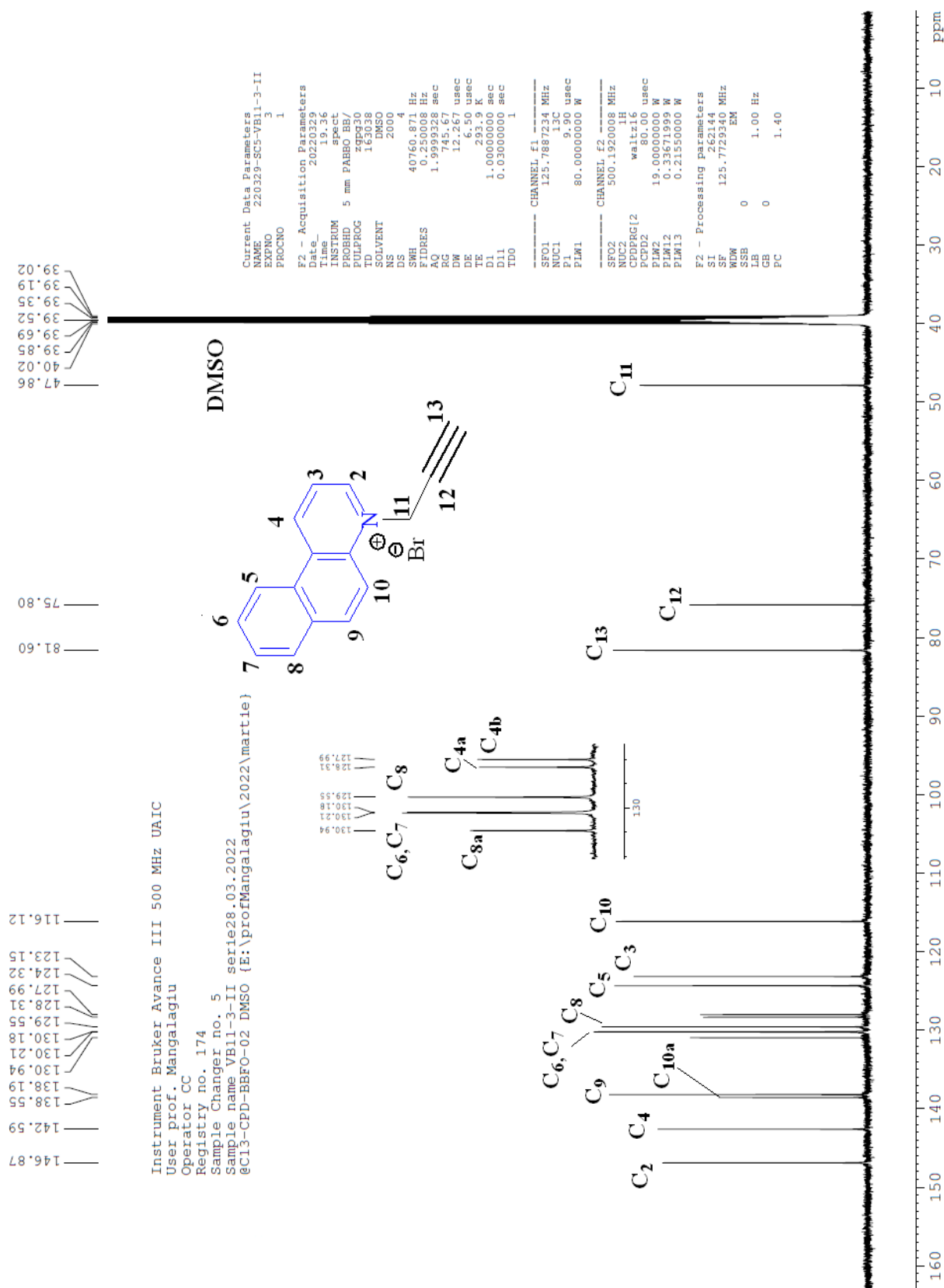


Figura II.5. Spectrul ¹³C-RMN al bromurii de 4-(prop-2-in-1-il) benzo[f]chinolin-4-iu(4d).

Din seria de nouă săruri cuaternare de benzo[*f*]chinoliniu cu schelet aromatic (**5a-i**) au fost alese reprezentativ două săruri de cicloimoniu (**5f**) având ca substituent în *para* față de nucleul aromatic o grupare nitro, respectiv (**5g**) având ca substituent în *para* un atom de halogen și anume bromul.

În spectrul IR al sării cuaternare cu rest *p*-nitro (**5f**) (**figura II.10**) benzile de absorbție cele mai importante sunt furnizate de vibrația legăturii C-H aromatice, respectiv alifatică ce apar la numerele de undă 3032 cm^{-1} , respectiv 2963 cm^{-1} . Gruparea nitro este evidențiată prin două benzi caracteristice ce apar la numerele de undă 1520 cm^{-1} (corespunzătoare vibrației de valență asimetrică a legăturii N-O ($\nu_{\text{N-O asim}}$)) respectiv 1349 cm^{-1} ($\nu_{\text{N-O sim}}$). Banda caracteristică grupării carbonil apare la 1717 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$).

În spectrul IR al sării cuaternare cu rest *p*-brom (**5g**) (**figura II.11**) benzile de absorbție cele mai importante sunt furnizate de vibrația legăturii carbonil (1696 cm^{-1}), precum și a legăturilor C-H aromatice (3018 cm^{-1}), respectiv alifatică (2911 cm^{-1}).

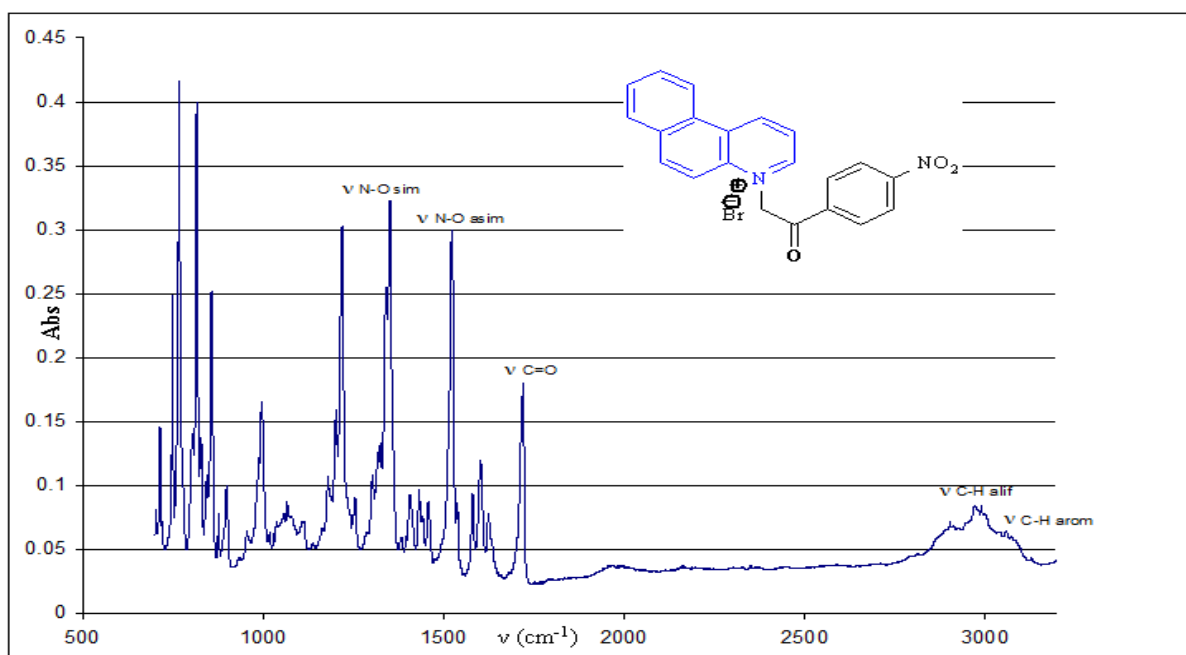


Figura II.10. Spectrul IR al bromurii de 1-(4-nitrofenacil)benzo[*f*]chinoliniu (**5f**).

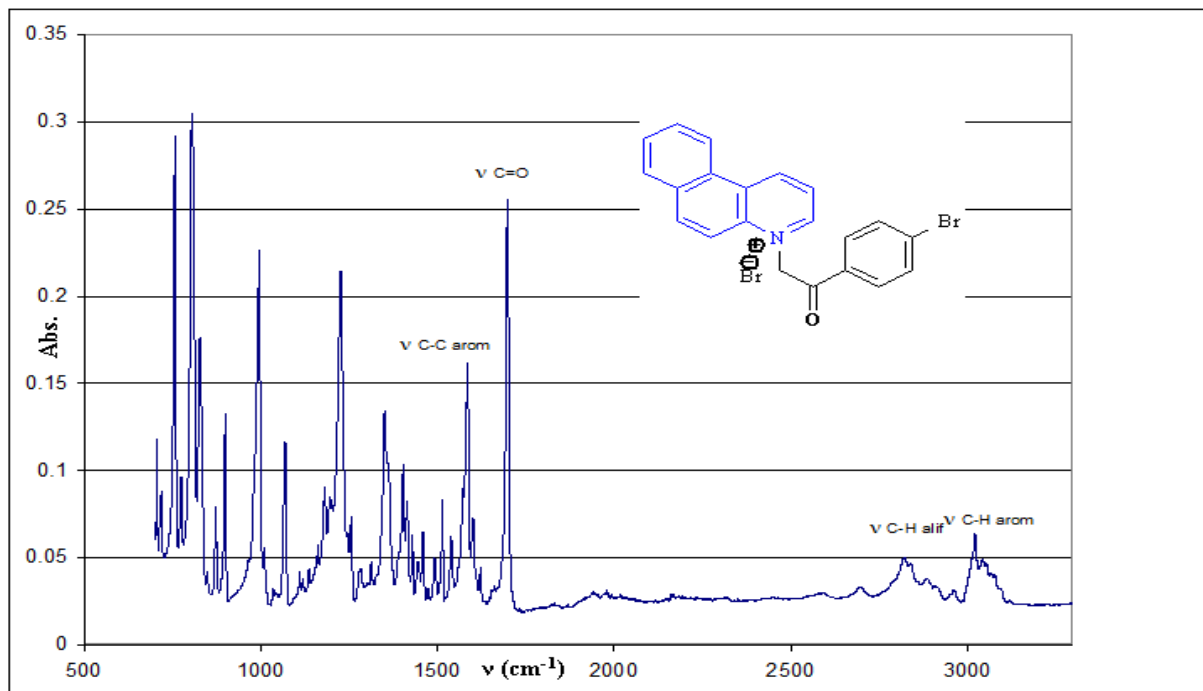


Figura II.11. Spectrul IR al bromurii de 1-(4-bromofenacil) benzo[f]chinoliniu (**5g**).

Având în vedere cele prezentate în acest subcapitol pot fi formulate următoarele concluzii:

- au fost sintetizate o serie de săruri cuaternare de benzo[f]chinoliniu cu rest alifatic (4 săruri de cicloimoniu), respectiv cu schelet aromatic (9 săruri de cicloimoniu);

II.2. Sinteza unor noi derivați pirolo-benzo[f]chinolinici respectiv tetrahidropirolo-benzo[f]chinolinici

II.2.1.1 Reacții de cicloadiție [3+2] dipolare cu 1,4-naftochinona

O parte din sărurile cuaternare de benzo[f]chinoliniu, anterior sintetizate, au fost supuse unor reacții de cicloadiție [3+2] dipolare în vederea sintetizării unor noi compuși cu structură pirolo-benzo[f]chinolinică. Astfel, prin reacția sărurilor cuaternare cu rest alifatic (**4a-c**) respectiv cu rest aromatic (**5d,h,i**) cu un dipolarofil alchenă ciclică simetric substituită și anume 1,4-naftochinona (**6**), în cloroform folosind trietilamina ca bază, s-au obținut cicloaducții cu structură pirolo-benzo[f]chinolinică corespunzătoare (**7a-f**), cu randamente în produsul de interes (42%-62%) (**figura II.13**)⁶⁹

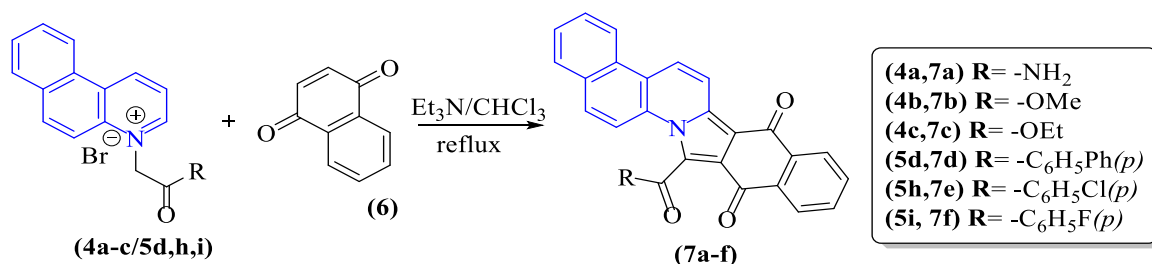


Figura II.13. Sinteza cicloaducțiilor cu structură pirolo-benzo[*f*]chinolinică (7a-f).

Mecanismul acestor reacții de cicloadiție [3+2] dipolare constă în generarea *in situ* a ilidelor (8a-c/9d,h,i), în prezența trietilaminei, din sărurile cuaternare corespunzătoare (4a-c/5d,h,i). Acestea reacționează sub formă de dipol-1,3 (B) cu 1,4-naftochinona (6), folosită drept alchenă ciclică simetric substituită, obținându-se astfel intermediari derivați tetrahidropirolo-benzo[*f*]chinolinici (C) neizolabili, care în urma unui proces de dehidrogenare oxidativă conduc la formarea cicloaducțiilor stabili (7a-f) cu structură total aromatizată (figura II.14).

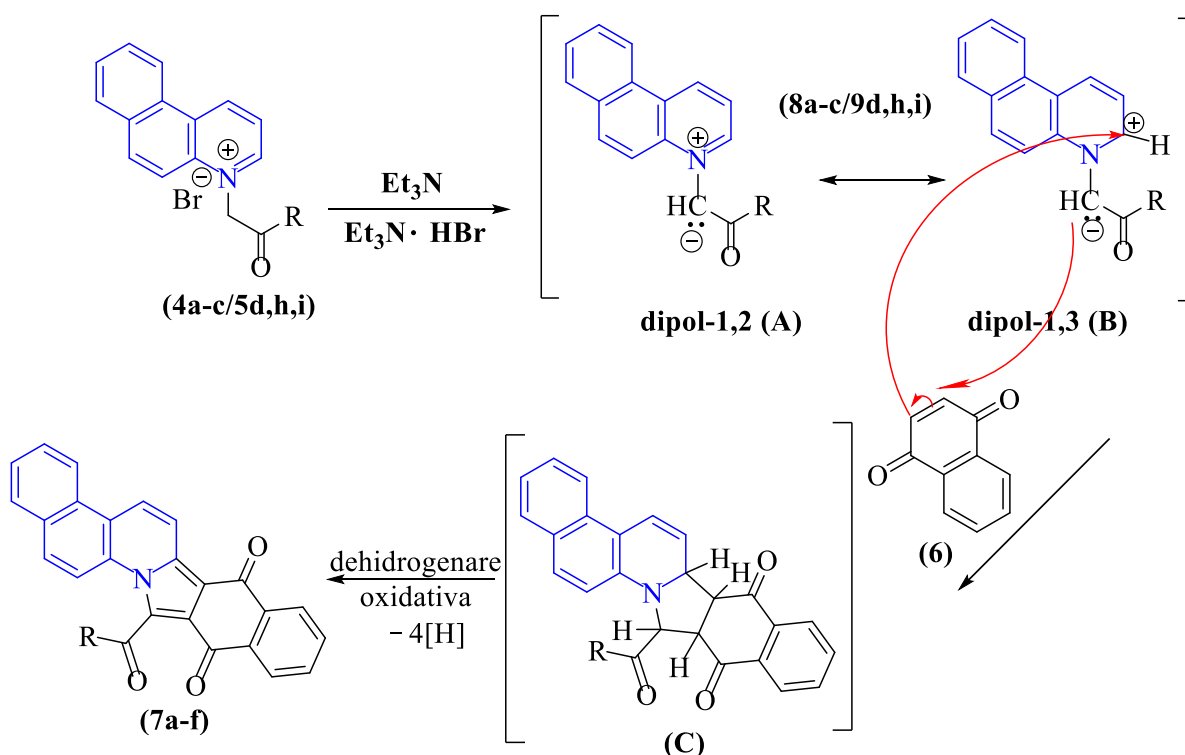


Figura II.14. Mecanismul sintezei cicloaducțiilor pirolo-benzo[*f*]chinolinici (7a-f).

Structura noilor cicloaducți pirolo-benzo[*f*]chinolinici (7a-f) a fost dovedită cu ajutorul spectroscopiei de rezonanță magnetică nucleară (spectre ¹H-, ¹³C-RMN și bidimensionale 2D-COSY, HMQC, HMBC), spectroscopiei de infraroșu (spectre FT-IR), spectrometriei de masă (spectre HRMS), precum și raze-X pe monocristal (pentru compusul 7c).

Din seria de șase noi cicloaducți cu structură pirolo-benzo[*f*]chinolinică (**7a-f**) a fost ales ca reprezentant compusul cu rest *p*-fenil (**7d**). Solubilizarea compusului pentru întregirarea spectrelor RMN s-a realizat în cloroform deuterat folosind și câteva picături de TFA deuterat (acid trifluoroacetic), deoarece compusul nu este total solubil în cloroform.

În spectrul IR al derivatului cu structură pirolo-benzo[*f*]chinolinică (**7d**) benzile de absorbție cele mai importante sunt furnizate de vibrația legăturii C-H aromatice, respectiv alifatică ce apar la numerele de undă 2991 cm^{-1} , respectiv 2889 cm^{-1} (**figura II.18**). Banda de absorbție caracteristică grupării carbonil cetonice (din restul acetofenonic) apare la 1661 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=Oacetofen}}$). Grupările carbonil cetonice din restul naftochinonic apar la numere de undă mai mici 1633 cm^{-1} , respectiv 1599 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=Onafto}}$). În domeniul 1545-1464 cm^{-1} apar benzi de absorbție caracteristice vibrației de valență a legăturii C-C aromatice suprapuse cu vibrațiile de valență a legăturilor C-N din nucleele piridinic/pirolic ($\nu_{\text{C-Carom}}$, $\nu_{\text{C-N piridinic/pirolic}}$) (**figura II.18**).

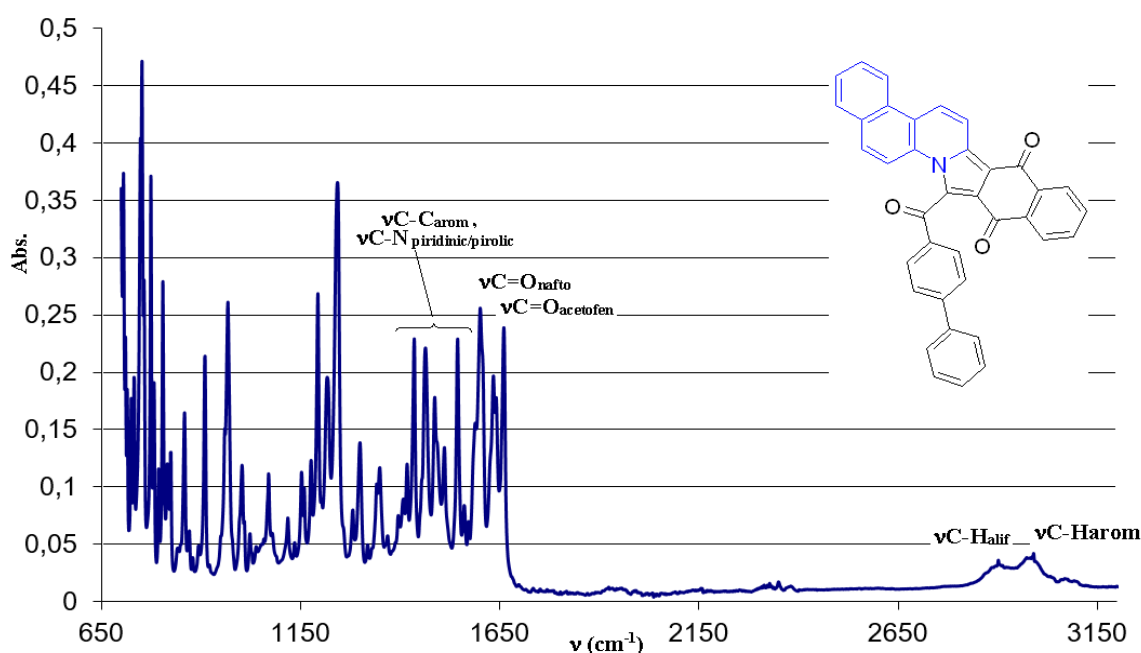


Figura II.18. Spectrul IR al 15-([1,1'-bifenil]-4-carbonil) benzo[*f*]benzo[5,6] isoindolo[2,1-*a*]chinolin-9,14-dionă (**7d**).

Studiile de raze-X pe monocristal au dezvăluit faptul că derivatul cu structură pirolo-benzo[*f*]chinolinică (**7c**) cristalizează într-o formă anhidră, unitatea asimetrică fiind reprezentată de o moleculă (**figura II.19-a**). Celula este descrisă de un sistem triclinic cu un grup de simetrie *P*-1, având parametrii $a = 6,9814 \text{ \AA}$, $b = 11,3238 \text{ \AA}$, $c = 13,1202 \text{ \AA}$, $\alpha = 78,690^\circ$, $\beta = 75,608^\circ$, $\gamma = 81,707^\circ$, ocupând un volum total de $980,18 \text{ \AA}^3$, specific pentru 2 molecule de compus. Interacțiunile intermoleculare tipice nu sunt prezente pentru acest compus. La

împachetare (figura II.19-c), matricea de molecule este distribuită într-o configurație plană unul față de celălalt, cu excepția grupării etil carboxilice.

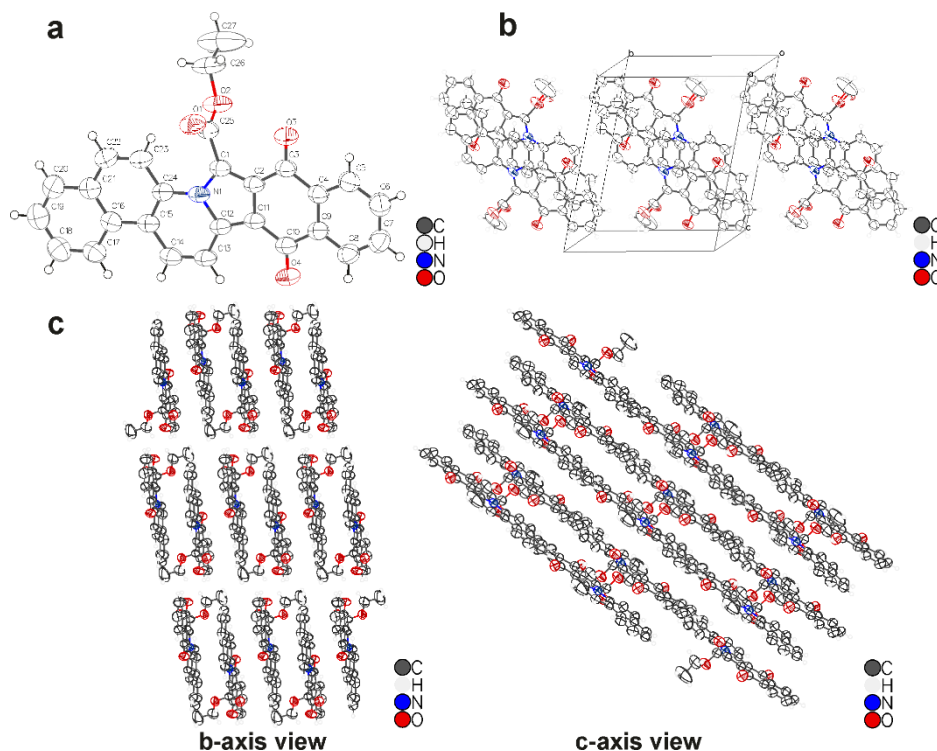


Figura II.19. Unitatea asimetrică (a); celula elementară (b); și împachetarea moleculelor în cristal 2x2x2 (c) pentru compusul (7c). * Atomii de hidrogen sunt evidențiați doar în figura (a).

În următorul tabel sunt evidențiate principalele informații structurale referitoare la analiza prin difracții de raze-X a cicloeductului (7c). Monocristalele de culoare portocalie au fost obținute printr-o cristalizare lentă folosind etanol absolut. În Anexa 1. sunt prezentate datele din *checkCIF files* ale cicloeductului discutat (7c).

Tabelul II.2 Datele cristalografice și informațiile structurii rafinate ale etil 9,14-dioxo-9,14-dihidrobenzo[*f*] benzo[5,6] isoindolo[2,1-*a*]chinolin-15-carboxilatului (7c).

Formula moleculară	C₂₇H₁₇NO₄	Mărimea cristalului/mm³	0.04 × 0.06 × 0.78
Masa moleculară	419.42	Radiație	CuKα (λ = 1.54184)
Temperatură/K	293(2)	2θ range for data collection/°	3.528 to 70.862
Sistemul cristalin	triclinic	Index ranges	-5 ≤ h ≤ 8, -13 ≤ k ≤ 13, -16 ≤ l ≤ 15
Grup spațial	<i>P</i> -1	Reflections collected	7201
Lungimile celulei (Å)	a=6.9814(4) b= 11.3238(8)	Independent reflections	3685 [R _{int} = 0.0149, R _{sigma} = 0.0253]

	c= 13.1202(9)		
Unghiurile celulei/°	$\alpha= 78.690(6)$ $\beta= 75.608(6)$ $\gamma= 81.707(5)$	Data/restraints/parameters	3685/6/290
Volumul celulei/Å ³	980.18(12)	Goodness-of-fit on F ²	1.029
Z	2	Final R indexes [I>2σ (I)]	R ₁ = 0.0453, wR ₂ = 0.1193
ρ _{calc} /cm ³	1.421	Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0637, wR ₂ = 0.1353
μ/mm ⁻¹	0.781	Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.219/-0.187
F(000)	436		

II.2.1.2 Reacții de cicloadiție [3+2] dipolare cu *N*-fenilmaleinimida (NFMI) respectiv *N*-etilmaleinimida (NEMI)

În vederea diversificării compușilor nou sintetizați cu schelet benzo[*f*]chinolinic s-au ales noi alchene ciclice simetric substituite (NFMI respectiv NEMI), precum și în vederea studierii reacțiilor de cicloadiție [3+2] dipolare a benzo[*f*]chinoliniu ilidelor cu aceste alchene, reacții ce implică aspecte de stereochemie.

Într-o primă fază, pentru a studia aspectele de stereochemie mai sus menționate, am tratat sărurile cuaternare de benzo[*f*]chinoliniu de tip (**4a-d** și **5a-i**) cu *N*-etilmaleinimidă (NEMI) (**10**) respectiv *N*-fenilmaleinimidă (NFMI) (**11**) în 1,2-butilenoxid (**12**). În mod surprinzător, indiferent de condițiile utilizate, încercările noastre nu au fost încununate de succes decât în cazul reacției sării (**5f**), în rest au condus la produși de degradare, neizolabili. Până în prezent nu avem o explicație coerentă în acest sens, dar strădaniile noastre vor continua atât pentru a realiza aceste reacții cât și pentru a găsi explicații pertinente acolo unde reacțiile nu se desfășoară.

Astfel prin tratarea sării cuaternare de benzo[*f*]chinoliniu cu rest *p*-nitro (**5f**) cu *N*-etilmaleinimidă (NEMI) (**10**) respectiv *N*-fenilmaleinimidă (NFMI) (**11**) în 1,2-butilenoxid (**12**), folosit atât ca solvent cât și ca acceptor, s-au obținut cicloaducții cu structură tetrahidropirolbenzo[*f*]chinolinică (**13a-b**) (figura II.20).

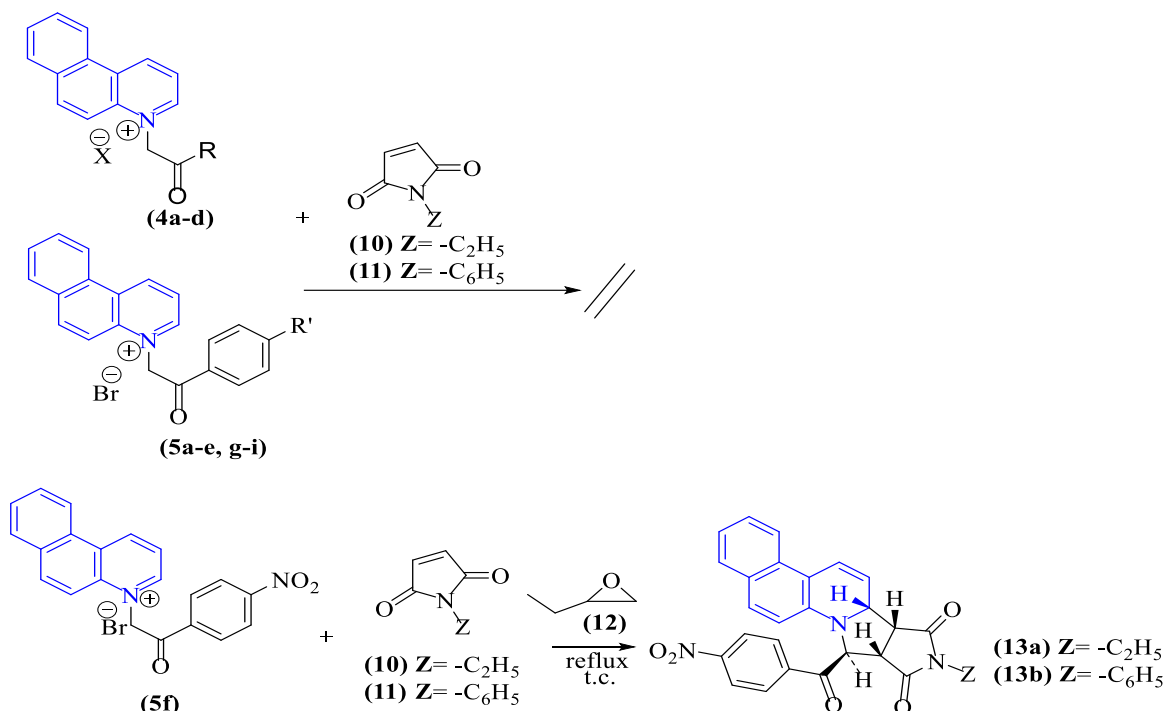


Figura II.20. Sinteza cicloaducțiilor cu structură tetrahidro-pirolu benzo[f]chinolinică (13a-b).

Pe baza literaturii de specialitate⁶⁷ mecanismul reacțiilor de cicloadiție presupune, într-o primă etapă, atacul anionului halogenură din sarea cuaternară de amoniu (5f) asupra unui atom de carbon din ciclul tensionat al 1,2-butilenoxidului (12), având loc deschiderea ciclului și formarea unui intermediar alcoxid (14). Acesta, preia protonul din gruparea metilenică a sării cuaternare de benzo[f]chinoliniu (5f), generând astfel ilida, dipol-1,2 (A), și 2-bromobutan-1-ol (15). Ilida astfel generată, sub formă de dipol-1,3 (B), reacționează, printr-un mecanism concertat, cu dipolarofitul (NEMI (10) sau NFMI (11)), formând cicloaducții cu structură tetrahidro-pirolu-benzo[f]chinolinică (13a-b) (figura II.21).

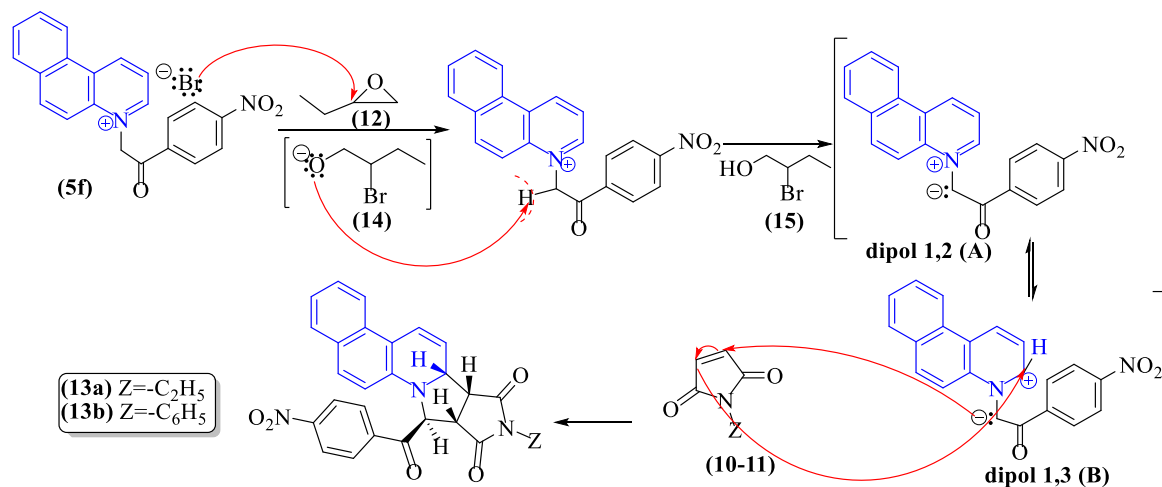


Figura II.21. Mecanismul propus pentru sinteza cicloaducțiilor cu structură tetrahidro-pirolu benzo[f]chinolinică (13a-b).

Din seria de doi noi cicloaducți cu structură tetrahidropirolo-benzo[*f*]chinolinici(**13a-b**) a fost ales ca reprezentant compusul (**13b**).

În **tabelul II.3** sunt redate principalele benzi de vibrație și de deformare caracteristice cicloductului cu schelet benzo[*f*]chinolinic ales reprezentativ (**13b**). Astfel benzile de absorbție cele mai importante sunt furnizate de vibrația legăturilor carbonil din restul acetofenonic, respectiv din restul pirolidinonic ce apar la numerele de undă 1701 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=Oacetofen}}$) respectiv 1597 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=Opirolidinonă}}$). Gruparea nitro este evidențiată prin două benzi caracteristice ce apar la numerele de undă 1525 cm^{-1} (corespunzătoare vibrației de valență asimetrică a legăturii N-O ($\nu_{\text{N-Oasim}}$)) respectiv 1342 cm^{-1} ($\nu_{\text{N-Osim}}$).

Tabelul II.3 Principalele benzi de vibrație (ν) și de deformare (δ) ale cicloductului **13b**.

Număr de undă (ν) (cm^{-1})	Tipul legăturii/vibrației
3105	$\nu_{\text{C-Haromatic}}$
2930	$\nu_{\text{C-Halifatic}}$
1701	$\nu_{\text{C=Oacetofen}}$
1597	$\nu_{\text{C=Opirolidinonă}}$
1525	$\nu_{\text{N-Oasim}}$
1342	$\nu_{\text{N-Osim}}$
1183-997	$\delta_{\text{Csp2-Haromatic}}$
845, 743, 697	$\delta_{\text{C-H}}$

II.2.2 Reacții de cicloadiție [3+2] dipolare ale benzo[*f*]chinoliniu ilidelor la alchine activate simetric/nesimetric substituie

Conform datelor din literatură, o clasă de dipolarofili des folosită în reacțiile de cicloadiție [3+2] dipolare o reprezintă alchinele, datorită faptul că, alchinele *Z*-substituie, sunt dipolarofili cu reactivitate mărită, mai ales când sunt conjugate^{54,63,61,66,67}.

*II.2.2.1 Reacții de cicloadiție [3+2] dipolare ale benzo[*f*]chinoliniu ilidelor cu acetilendicarboxilatul de metil (DMAD)*

Conform datelor de literatură prezentate anterior (capitolul I.7 din referatul de literatură), reacțiile de cicloadiție [3+2] dipolare ale benzo[*f*]chinoliniu ilidelor cu alchine activate simetric substituie constituie o metodă excelentă de obținere a unor heterocicluri

condensate cu structură de tip pirolo-benzo[*f*]chinolinică. Potrivit datelor din literatură folosind ca alchină activată simetric substituită DMAD-ul (acetilendicarboxilatul de metil) prin reacțiile cu benzo[*f*]chinoliniu ilidele se obțin cicloaducți aromatizați mai stabili, de tip pirolo-benzo[*f*]chinolinici^{62,63,66,67}.

Astfel, prin reacția sărurilor cuaternare de benzo[*f*]chinoliniu cu rest alifatic (**4a-d**) cu acetilendicarboxilatul de metil (DMAD) (**16**), în 1,2-butilenoxid (**12**), folosit atât ca solvent cât și ca acceptor a HBr, s-au obținut cicloaducții cu structură pirolo-benzo[*f*]chinolinică corespunzători (**17a-d**), cu randamente satisfăcătoare (45%-70%) (figura II.25)⁶⁹.

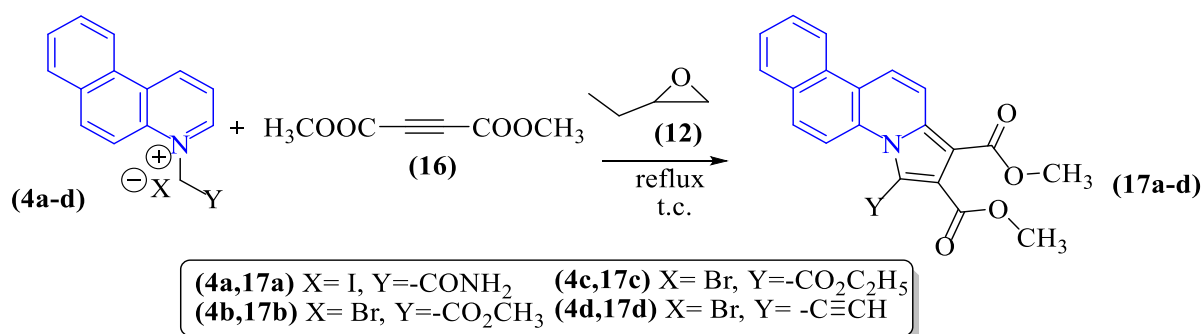


Figura II.25. Sinteza cicloaducțiilor cu structură pirolo-benzo[*f*]chinolinică (**17a-d**)

Studiind literatura de specialitate⁶⁷ mecanismul reacțiilor de cicloadiție [3+2] dipolare cu DMAD presupune:

- atacul anionul halogenură ale sărurile cuaternare de amoniu (**4a-d**) asupra unui atom de carbon din ciclul tensionat al 1,2-butilenoxidului (**12**), având loc deschiderea ciclului și formarea unui intermediar alcoxid (**14'**);
- intermediarul (**14**) preia protonul din guparea metilenică a sărurilor cuaternare de benzo[*f*]chinoliniu (**4a-d**), generând astfel ilidele, dipol-1,2 (**A'**), și 2-bromobutan-1-ol (**15**) sau 2-iodobutan-1-ol (**15'**);
- ilidele generate *in situ*, sub formă de dipol-1,3 (**B'**), reacționează, printr-un mecanism concertat, cu dipolarofilul DMAD (**16**), formând cicloaducții cu structură dihidro-pirolo-benzo[*f*]chinolinică (**C**), instabili, care printr-un proces de dehidrogenare oxidativă vor trece în compuși total aromatizați (**17a-d**) (figura II.26).

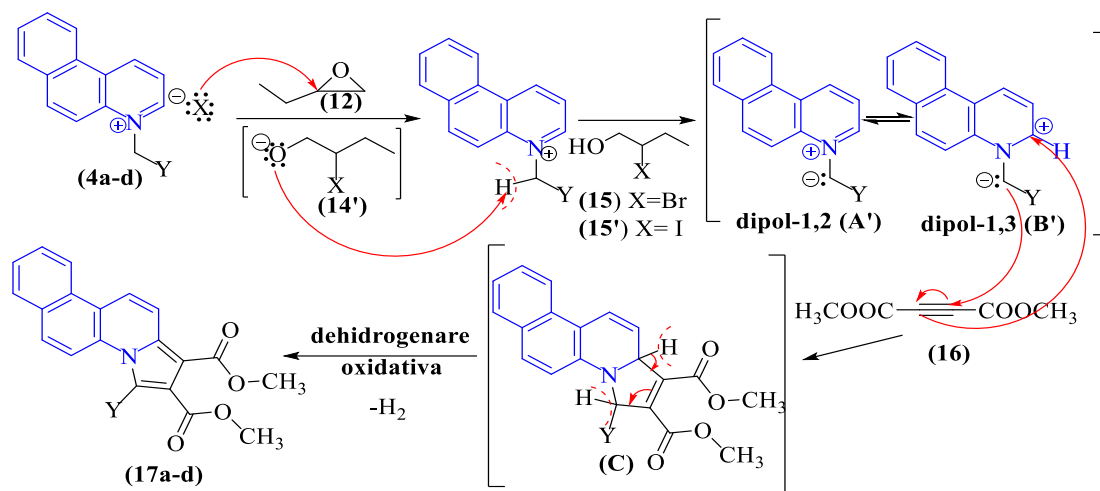


Figura II.26. Mecanismul propus pentru sinteza cicloaductilor cu structură pirolo-benzo[*f*]chinolinică (**17a-d**).

Din noua serie de patru cicloaducți cu structură pirolo-benzo[*f*]chinolinică (**17a-d**) a fost ales ca reprezentant compusul cu restul Y carboetoxi (**17c**).

În spectrul IR al derivatului cu structură pirolo-benzo[*f*]chinolinică (**17c**) benzile de absorbție cele mai importante sunt furnizate de vibrația celor trei grupări carbonil esterice ce apar la numere de undă caracteristice 1736 cm^{-1} , 1716 cm^{-1} , respectiv 1693 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O ester}}$) (**figura II.30**). În domeniul 1543-1361 cm^{-1} apar benzi de absorbție caracteristice vibrației de valență a legăturii C-C aromate suprapuse cu vibrațiile de valență a legăturilor C-N din nucleele piridinic/pirolic ($\nu_{\text{C-C arom}}$, $\nu_{\text{C-N piridinic/pirolic}}$). La numerele de undă 1217 cm^{-1} respectiv 1174 cm^{-1} apar benzi de absorbție ce sunt atribuite vibrațiilor de valență asimetrică respectiv simetrică specifice grupărilor esterice C-O-C.

La numere de undă mari apar benzi de absorbție de intensitate medie caracteristice legăturilor C-H aromate, respectiv C-H alifatic (3001 cm^{-1} , 2921 cm^{-1} , 2847 cm^{-1}).

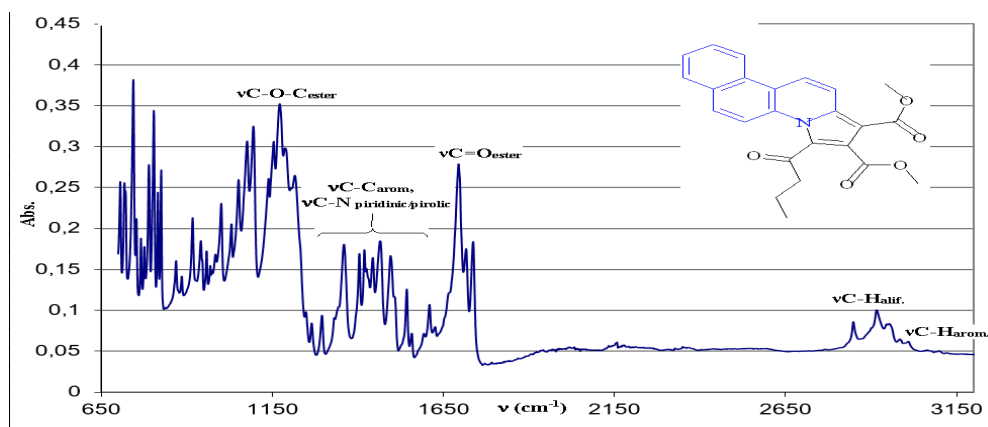


Figura II.30. Spectrul IR al 3-etil 1,2-dimetil benzo[*f*]pirolo[1,2-*a*] chinolin-1,2,3-tricarboxilat (**17c**).

II.2.2.2 Reacții de cicloadiție [3+2] dipolare ale benzo[*f*]chinoliniu ilidelor cu propiolatul de etil. Aspecte de regiochimie

În cadrul cercetărilor prezentate în această teză s-au realizat reacțiile de cicloadiție [3+2] dipolare ale sărurilor cuaternare de benzo[*f*]chinoliniu cu rest alifatic (**4a-c**) cu propiolatul de etil (**18**) (alchină activată nesimetric substituită), în 1,2-butilenoxid (**12**), folosit atât ca solvent cât și ca acceptor de HBr, când s-au obținut cicloaducții cu structură pirolo-benzo[*f*]chinolinică corespunzătoare (**19a-c**), cu randamente în produsul dorit satisfăcătoare (50%-68%) (**figura II.33**)⁶⁹. Din punct de vedere al regiochimiei sensul reacțiilor de cicloadiție prezentate este dictat de *factorii electronici (calea I)* obținându-se un singur regioizomer de tip A', intermediar generându-se un compus dihidro (C'), instabil, care prin dehidrogenare oxidativă conduce la compușii stabili total aromatizați (**19a-c**) (**figura II.33**).

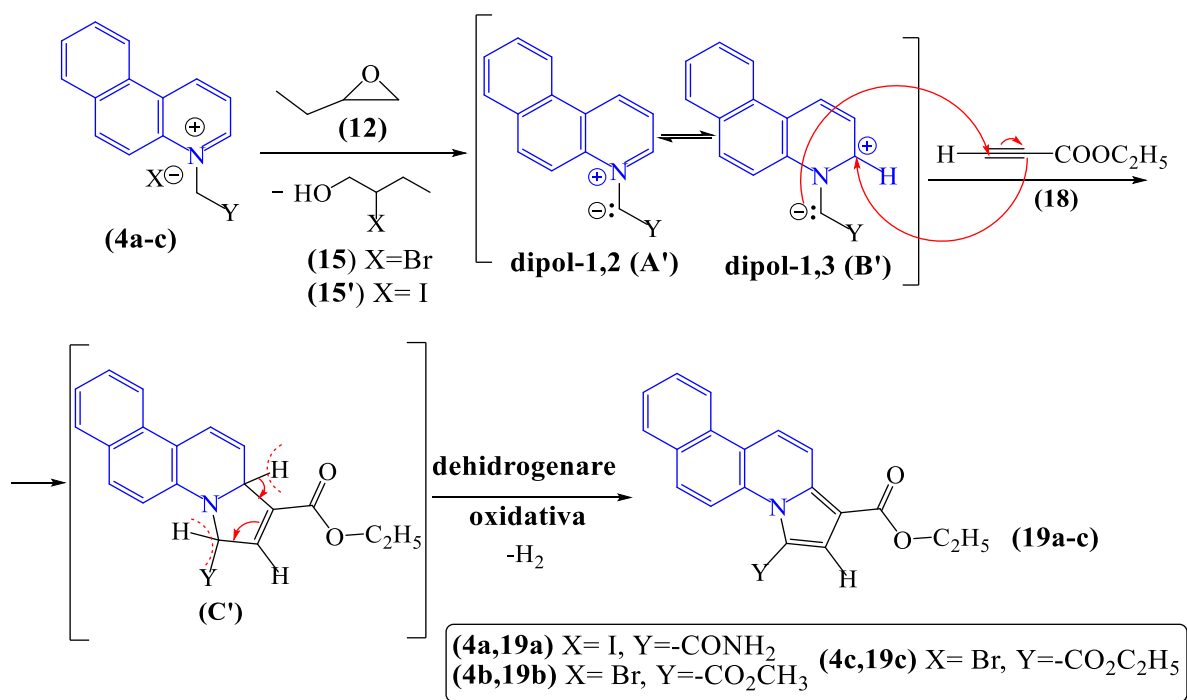


Figura II.33. Sinteza cicloaducțiilor cu structură pirolo-benzo[*f*]chinolinică (**19a-c**).

Cicloaducții cu structură pirolo-benzo[*f*]chinolinică (**19 b, c**) au fost raportați anterior în literatură în anul 1977, când au fost caracterizați doar prin spectroscopie de infraroșu⁶², de asemenea compusul **19a** a fost raportat anterior în literatură⁶³. În cadrul cercetărilor actuale reușindu-se îmbunătățirea condițiilor de lucru, ce a constat în folosirea 1,2-butilenoxidului atât ca solvent cât și ca agent de preluare a HBr, anterior reacțiile au avut loc în cloroform folosindu-se ca bază trietilamina, reducându-se timpul de lucru, realizându-se de asemenea și o creștere a

randamentul în compusul dorit. Drept reprezentat al seriei de trei cicloaducți cu structură pirolo-benzo[*f*]chinolinică (**19a-c**) a fost ales compusul cu rest Y carbometoxi (**19b**).

II.3. Proprietățile biologice ale derivaților cu schelet benzo[*f*]chinolinic

II.3.1. Proprietățile antimicrobiene ale sărurilor cuaternare de benzo[*f*]chinoliniu și a unor cicloaducți cu structură pirolo-benzo[*f*]chinolinică

S-au realizat testările antimicrobiene ale unor derivați cu schelet benzo[*f*]chinolinic⁶⁸. Astfel, sensibilitatea microorganismelor la substanțele investigate, sărurile cuaternare de benzo[*f*]chinoliniu cu rest alifatic (**4a-c**) respectiv aromatic (**5a-i**), precum și a unor cicloaducți cu structură pirolo-benzo[*f*]chinolinică (**7a-f**), a fost evaluată pe baza diametrului zonei de inhibare, folosind metoda de difuziune a discului agar Kirby-Bauer, adoptată de Institutul de standardizare Clinică & Laborator (CLSI M07-A11, 2018)^{68,74} (**figura II.38**).

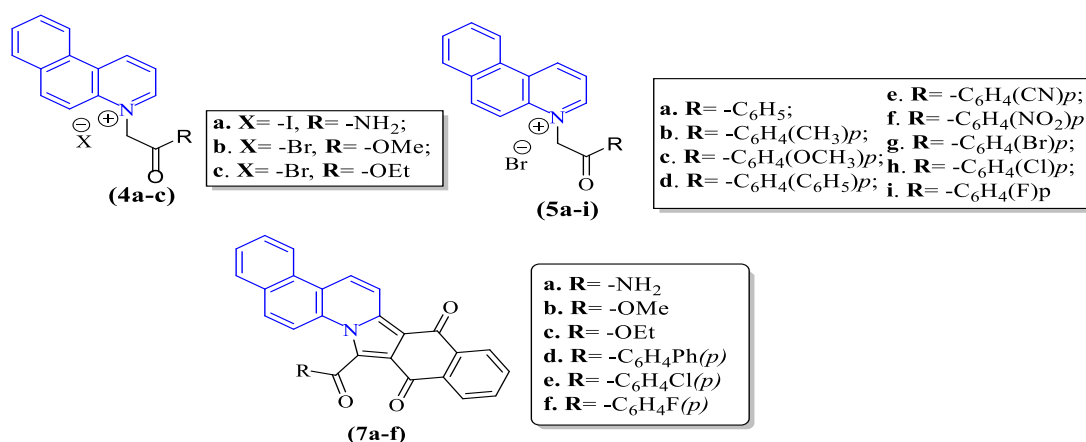


Figura II.38. Structura sărurilor cuaternare de benzo[*f*]chinoliniu cu rest alifatic (**4a-c**) respectiv aromatic (**5a-i**) și a unor cicloaducți cu structură pirolo-benzo[*f*]chinolinică (**7a-f**) supuse testărilor antimicrobiene.

Activitatea antibacteriană *in vitro* a fost evaluată împotriva bacteriei Gram-pozitive *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 și bacteriei Gram-negativă *Escherichia coli* ATCC 25922. Activitatea antifungică *in vitro* a fost evaluată în raport cu ciuperca *Candida albicans* ATCC 10231. Penicilină (10 UI), carbenicilină (100 μg/mL) și nistatină (500.000 UI) au fost utilizate ca martor pozitiv (C+) pentru *Stafilococ aureus*, *Escherichia coli* și, respectiv *Candida albicans*. Cu cât este mai mare diametrul zonele de inhibiție, cu atât compușii sunt mai activi ca antimicrobieni și antifungici.

O parte din rezultatele testărilor antimicrobiene sunt evidențiate în **figurile II.39** (testările împotriva *Staphylococcus aureus* ATCC 25923), **figura II.40** (testările împotriva

Escherichia coli ATCC 25922), respectiv **figura II.41**. (testările împotriva *Candida albicans* ATCC 10231).

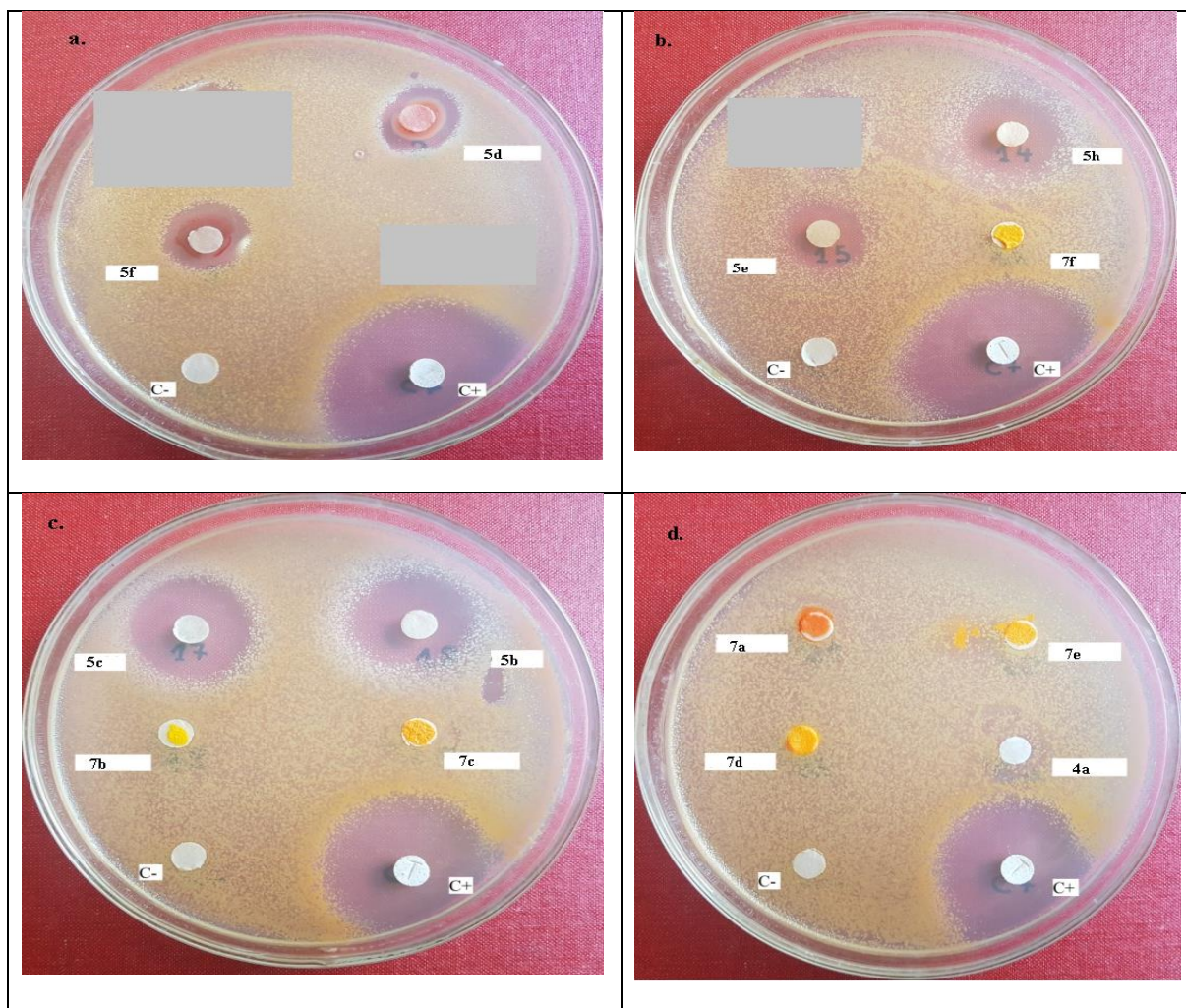


Figura II.39. Testarea activității antibacteriene a sărurilor cuaternare **5d** și **5f** (**figura a**), **5e**, **5h** (**figura b**), **5b**, **5c** (**figura c**), **4a** (**figura d**) și a cicloaducților **7f** (**figura b**), **7b**, **7c** (**figura c**), **7a**, **7d**, **7e** (**figura d**) față de *Staphylococcus aureus* (C+: control pozitiv, C-: control negativ).

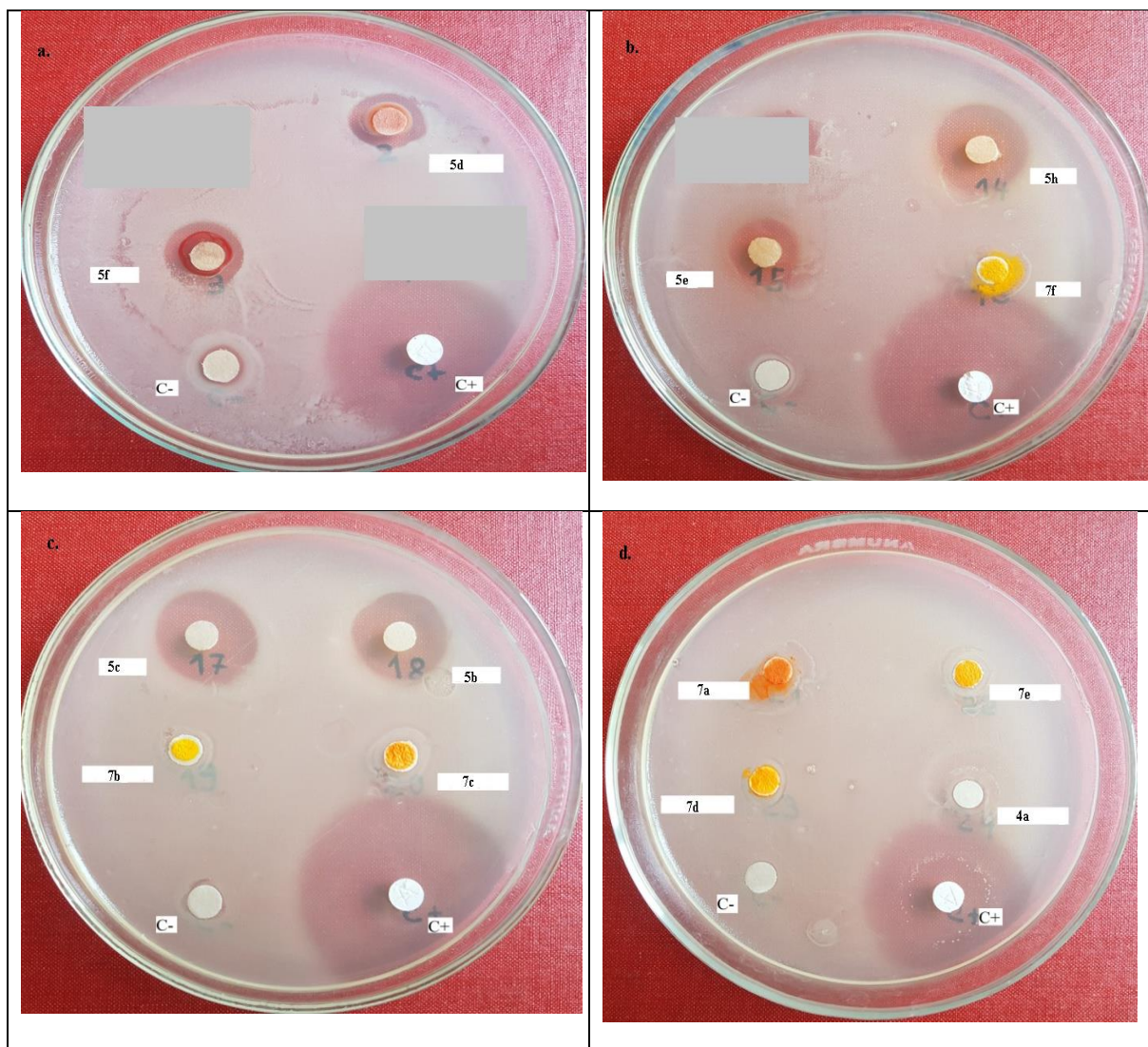
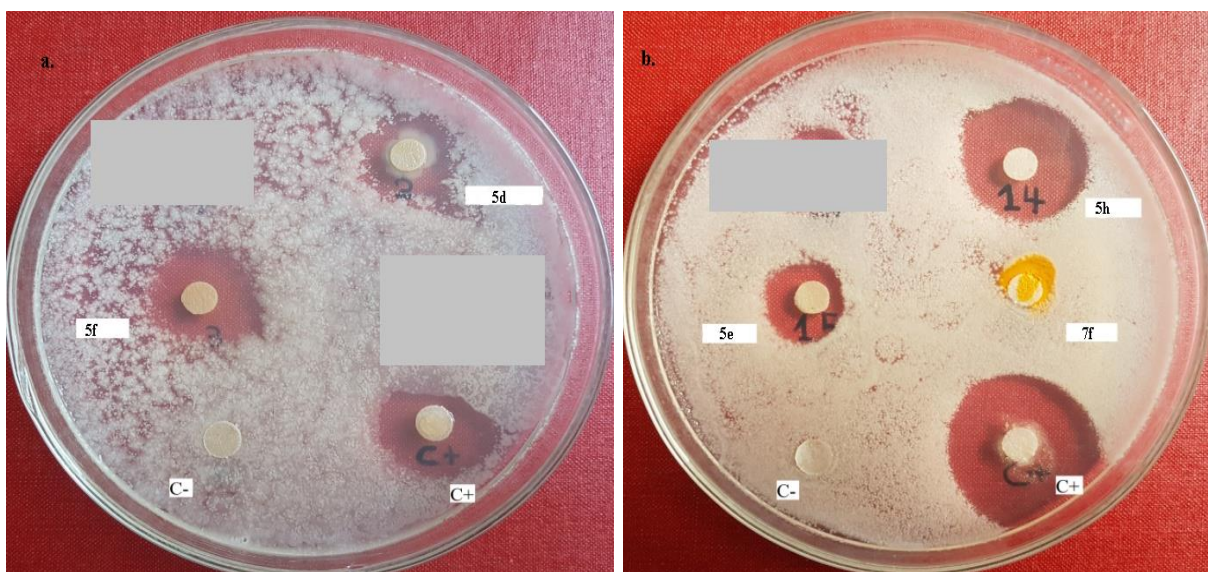


Figura II.40. Testarea activității antibacteriene a sărurilor cuaternare **5d** și **5f** (figura a), **5e**, **5h** (figura b), **5b**, **5c** (figura c), **4a** (figura d) și a cicloaducților **7f** (figura b), **7b**, **7c** (figura c), **7a**, **7d**, **7e** (figura d) față de *Escherichia coli* (C+: control pozitiv, C-: control negativ).



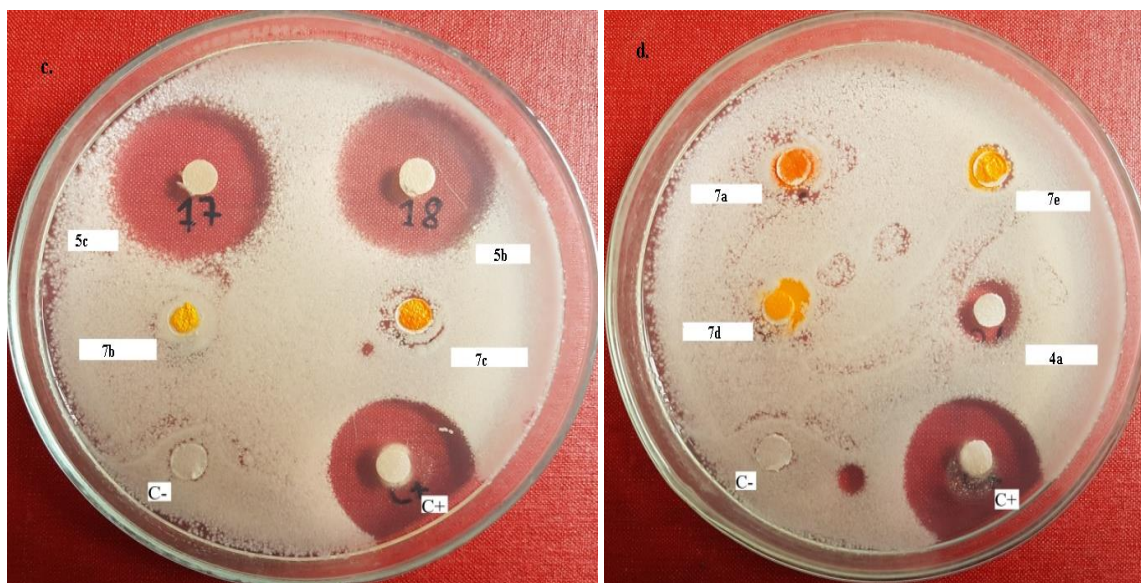


Figura II.41. Testarea activității antifungice a sărurilor cuaternare **5d** și **5f** (figura a), **5e**, **5h** (figura b), **5b**, **5c** (figura c), **4a** (figura d) și a cicloaducțiilor **7f** (figura b), **7b**, **7c** (figura c), **7a**, **7d**, **7e** (figura d) față de *Candida albicans* (C+: control pozitiv, C-: control negativ).

Rezultatele tuturor compușilor cu schelet benzo[f]chinolinic supuși testărilor antimicrobiene, exprimate ca diametre ale zonelor de inhibare (mm) sunt redate în **tabelul II.5**.

Tabelul II.5 Activitatea antibacteriană și antifungică pentru sărurile cuaternare benzo[f]chinoliniu cu rest alifatic (**4a-c**) respectiv aromatic (**5a-i**), și a unor cicloaducți cu structură pirolo-benzo[f]chinolinică (**7a-f**) supuse testărilor antimicrobiene.

Compus / R=	*Diametrul zonei de inhibiție (mm)		
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>C. albicans</i> ATCC 10231
4a / -NH ₂	0	0	10.5±0.5
4b / -OMe	19.5±1.5	17±1.73	<u>20±1.5</u>
4c / -OEt	<u>20±1</u>	18.5±1.5	<u>22±1.25</u>
5a / -C ₆ H ₅	18±1.5	13±1.5	<u>20±1.8</u>
5b / -C ₆ H ₄ (CH ₃) _p	<u>20.5±1.5</u>	17±2	<u>21.5±1.8</u>
5c / -C ₆ H ₄ (OCH ₃) _p	<u>21.5±1.73</u>	18±1.73	<u>22±1</u>
5d / -C ₆ H ₄ (C ₆ H ₅) _p	15±1.5	13±1.73	17±1
5e / -C ₆ H ₄ (CN) _p	15±2.5	12.5±1.25	15±1.73
5f / -C ₆ H ₄ (NO ₂) _p	15±2	14±2.6	17±1
5g / -C ₆ H ₄ (Br) _p	16±1.5	12±1.5	19±1.5
5h / -C ₆ H ₄ (Cl) _p	<u>21±1.5</u>	18±1.32	<u>22.5±1</u>

5i / -C ₆ H ₄ (F) _p	14±1.5	10.5±1.5	14±0.5
7a / -NH ₂	0	0	0
7b / -OMe	0	0	0
7c / -OEt	0	0	0
7d / -C ₆ H ₄ (C ₆ H ₅) _p	0	0	0
7e / -C ₆ H ₄ (Cl) _p	0	0	0
7f / -C ₆ H ₄ (F) _p	0	0	0
C+	44±1	46±1.33	21±1

Toate valorile reprezentate în tabel reprezintă media rezultatelor a cinci experimente efectuate separat. Bold și subliniat înseamnă **foarte activ**, în timp ce subliniat înseamnă **activ**.

*Diametrul zonei de inhibare (mm); X ± SD, media a cinci măsurători ± deviație standard. C +: Penicilină 10 UI pentru *Staphylococcus aureus*, carbenicilină 100 μg/mL pentru *Escherichia coli* și nistatină 500.000 UI pentru *Candida albicans*.

Activitatea antibacteriană cea mai bună împotriva bacteriei Gram-pozitive *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 o prezintă sărurile cuaternare de benzo[f]chinoliniu cu rest alifatic (**4c**), respectiv aromatic substituiți cu *p*-metil (**5b**), *p*-metoxi (**5c**) respectiv *p*-cloro (**5h**), diametrul zonei de inhibiție fiind în jur de 21 mm. Aceleași săruri manifestând o activitate bună împotriva bacteriei Gram-negative *Escherichia coli* ATCC 25922, diametrul zonei de inhibiție fiind în jur de 17 mm. Sărurile cuaternare cu rest alifatic (**4b,c**), respectiv cu rest aromatic (**5a,b,c,h**) prezintă o activitate antifungică foarte bună împotriva ciupercii *Candida albicans* ATCC 10231, diametrul zonei de inhibiție fiind în jur de 22 mm.

În etapa următoare a testelor antimicrobiene a fost determinată concentrația minimă inhibitorie (MIC-minimum inhibitory concentration) pentru cele mai active săruri cuaternare de benzo[f]chinoliniu atât cu rest alifatic cât și cu rest aromatic și anume **4b,c** respectiv **5a,b,c,d,e,h** folosind procedura standardizată de testare a microdiluției⁷⁵⁻⁷⁸. Valoarea MIC rezultată este definită ca fiind cea mai mică concentrație de săruri antimicrobiene în curs de investigare, care previne creșterea vizibilă a microorganismului testat. Rezultatele obținute sunt enumerate în **tabelul II.6**.

Tabelul II.6 Concentrația minimă inhibitoare (MIC) pentru sărurile cuaternare de benzo[f]chinoliniu cu rest alifatic (**4 b,c**) respectiv aromatic (**5a,b,c,d,e,h**) (μg/mL).

Tulpină	MIC (μg/mL)								
	C+	4b	4c	5a	5b	5c	5d	5e	5h
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0.5	1.56	0.39	<u>0.195</u>	<u>0.195</u>	0.00304	0.39	1.19	<u>0.0975</u>
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0.25	1.56	0.78	<u>0.195</u>	<u>0.195</u>	0.00152	0.78	1.39	<u>0.195</u>

<i>C. albicans</i> ATCC 10231	1.56	3.12	0.78	<u>0.139</u>	<u>0.195</u>	<u>0.0575</u>	0.78	0.81	<u>0.195</u>
----------------------------------	------	------	------	--------------	--------------	----------------------	------	------	--------------

C +: Penicilină pentru *Staphylococcus aureus*, Carbenicilină pentru *Escherichia coli* și Nistatină pentru *Candida albicans*. Bold și subliniat înseamnă **foarte activ**, în timp ce subliniat înseamnă **activă**.

Diametrul zonei de inhibare prezentate în **Tabelul II.5**, datele MIC din **Tabelul II.6** și **Figurile II.39, II.40, II.41** dezvăluie unele observații interesante și corelații între structurile compușilor testați și activitatea lor antimicrobiană. Sărurile cuaternare testate (**4a-c**) respectiv (**5a-i**) au o excelentă activitate antifungică *cvasi-neselectivă* împotriva ciupercii *C. albicans*, o activitate antibacteriană foarte bună împotriva bacteriei Gram-pozitive *S. aureus* și sunt mai puțin activi împotriva bacteriei Gram-negative *E. coli*. Activitatea antifungică este semnificativ mai pronunțată în seria alifatică (**4a-c**) comparativ cu cea aromatică a compușilor (**5a-i**), ceea ce demonstrează o anumită influență asupra activității substituentului alifatic al grupării carbonil. În seria aromatică (**5a-i**), compușii **5h** [R = -C₆H₄(Cl)_p] și **5c** [R = -C₆H₄(OCH₃)_p] au cea mai mare activitate antifungică, ceea ce indică și o influență a substituentului (cloro sau metoxi) asupra poziției para a inelului fenilic.

Aceleași considerații SAR (relații structură activitate) sunt evidențiate de rezultatele obținute la testarea antibacteriană împotriva bacteriilor *S. aureus* și *E. coli*. În cele din urmă, dacă se compară cele două serii de compuși testați, sărurile cuaternare de benzo[f]chinolinu (**4a-c**) respectiv (**5a-i**) și cicloaducții cu structură pirolo-benzo[f]chinolinică (**7a-f**), se poate observa că numai sărurile cuaternare au activitate antimicrobiană în timp ce cicloaducții testați sunt inactivi, ceea ce înseamnă că pentru a avea activitate antimicrobiană este mai bine existența unui substituent mobil legat de atomul de azot (cazul sărurilor cuaternare) în loc de un ciclu nou condensat (cazul cicloaducțiilor).

II.3.2. Proprietățile anticanceroase ale sărurilor cuaternare de benzo[f]chinolinu și a unor cicloaducți cu structură pirolo-benzo[f]chinolinică

Unii compuși cu schelet benzo[f]chinolinic au fost testați pentru proprietățile lor anticanceroase. Astfel, activitatea anticanceroasă ale sărurile cuaternare de benzo[f]chinolinu cu rest alifatic (**4a-c**) respectiv aromatic (**5 b,c,d,h**), precum și a unor cicloaducți cu structură pirolo-benzo[f]chinolinică (**7a-e**), (**17a-c**), (**19a-c**) a fost evaluată de Institutul Național al Cancerului (NCI), SUA, prin programul lor de screening pentru agenții anticancer (**figura II.42**)⁶⁹. Testarea anticanceroasă *in vitro*, folosind screening-ul liniilor celulare NCI 60, include 60 de linii celulare tumorale umane diferite reprezentând diferite tipuri de cancer, cum ar fi leucemia, melanomul și cancerule de plămân, colon, creier, ovar, sân, prostată și rinichi⁹¹.

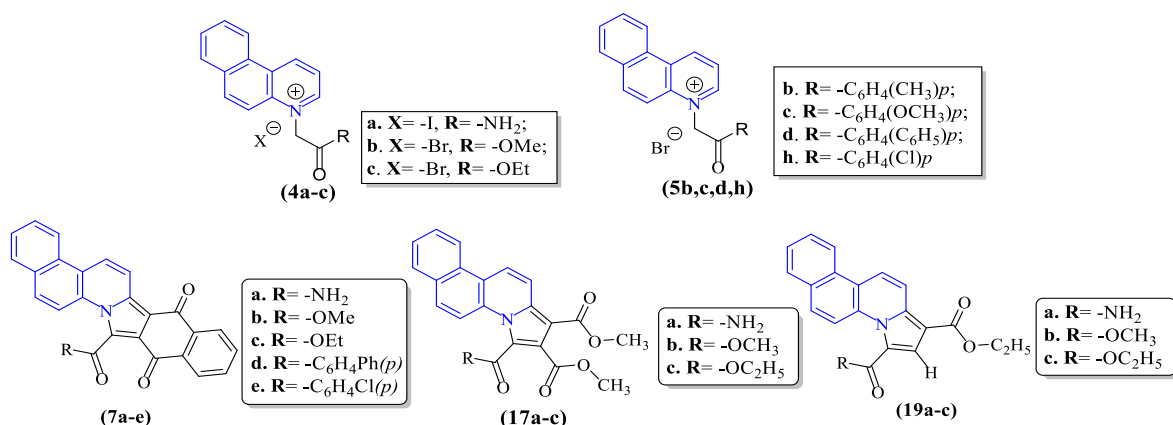


Figura II.42. Structura sărurilor cuaternare de benzo[*f*]chinoliniu cu rest alifatic (**4a-c**) respectiv aromatic (**5 b,c,d,h**) și a unor cicloadducti cu structură pirolo-benzo[*f*]chinolinică (**7a-e**), (**17a-c**), (**19a-c**) supuse testărilor anticanceroase.

Rezultatele neprelucrate pentru compușii **5d** (sarea de benzo[*f*]chinoliniu cu rest aromatic *p*-fenil substituită) precum și cicloadductul cu structură pirolo-benzo[*f*]chinolinică **17a** sunt evidențiate în anexe: **Anexa 4** respectiv **Anexa 5**.

Rezultatele testărilor anticanceroase la o singură concentrație a sărurile cuaternare de benzo[*f*]chinoliniu cu rest alifatic (**4a-c**) respectiv aromatic (**5b,c,d,h**) sunt prezentate în **tabelul II.7**.

Tabelul II.7 Procentul de inhibare a creșterii (PGI %, μM)^a a sărurilor cuaternare de benzo[*f*]chinoliniu cu rest alifatic (**4a-c**) respectiv aromatic (**5b,c,d,h**) la testarea anticanceroasă la o concentrație unică, față de 60 liniile de celule canceroase umane NCI.

Secțiunea A

Tipul de celulă	Săruri cuaternare / Procent de inhibare a creșterii (PGI%) ^a						
	4a	4b	4c	5b	5c	5d	5h
Leucemie							
CCRF-CEM	0	3	4	72	48	68	41
HL-60 (TB)	0	20	0	99	78	100(62)^b	70
K-562	0	34	5	92	84	100(26)^b	83
MOLT-4	0	33	0	86	68	100(3)^b	67
RPMI-8226	0	40	9	95	75	93	67
SR	4	40	15	98	66	100(28)^b	88
Cancer pulmonar fără celule mici							
A549/ATCC	0	9	3	76	62	59	43
EKVX	11	10	12	71	57	59	43
HOP-62	0	0	4	64	56	56	28

Azaheterocicluri cu nuclee condensate. Sinteză, structură, proprietăți

HOP-92	0	15	0	100(8)^b	88	93	87
NCI-H226	9	22	19	64	41	-	32
NCI-H23	2	29	3	73	72	56	41
NCI-H322M	0	5	0	57	31	36	37
NCI-460	0	0	0	96	81	73	46
NCI-H522	0	11	4	78	71	64	25
Cancer de colon							
COLO 205	0	7	0	94	74	75	53
HCC-2998	1	0	0	83	52	88	54
HCT-116	0	48	1	88	70	85	81
HCT-15	0	0	0	43	13	47	23
HT29	0	0	0	88	80	87	79
KM12	0	15	5	74	65	72	23
SW-620	0	3	0	81	64	72	51
Cancer Sistem nervos Central							
SF-268	0	26	18	57	62	52	16
SF-295	0	5	0	77	70	66	53
SF-539	1	23	9	75	47	39	65
SNB-19	0	32	24	74	68	74	44
SNB-75	3	13	2	57	18	29	2
U251	3	40	28	82	72	70	46

Secțiunea B

Tipul de celulă	Săruri cuaternare / Procent de inhibare a creșterii (PGI%) ^a						
	4a	4b	4c	5b	5c	5d	5h
Melanoma							
LOX IMVI	5	9	4	100(24)^b	54	89	82
MALME-3M	6	32	4	87	66	57	35
M14	0	21	1	83	62	76	39
MDA-MB-435	0	33	0	87	63	61	38
SK-MEL-2	0	0	0	64	44	37	13
SK-MEL-28	0	6	0	56	33	26	21
SK-MEL-5	0	63	21	100(89)^b	100(32)^b	100(35)^b	62
UACC-257	0	8	0	95	85	47	48
UACC-62	1	43	8	68	44	34	36
Cancer ovarian							
IGROV1	0	14	0	69	33	52	51
OVCAR-3	0	36	0	70	48	69	37
OVCAR-4	0	39	4	80	67	91	37
OVCAR-5	0	0	3	69	42	42	47
OVCAR-8	0	1	0	78	74	74	49
NCI/ADR-RES	0	0	0	19	2	14	13
SK-OV-3	0	12	2	66	50	47	27
Cancer renal							
786-0	0	13	2	66	33	46	48
A498	0	0	0	25	0	0	0

ACHN	0	0	0	50	21	44	33
CAKI-1	10	12	4	47	21	67	27
RXF 393	1	0	0	94	44	68	46
SN12C	0	15	6	85	83	74	46
TK-10	0	0	0	59	27	31	35
UO-31	21	16	16	70	44	71	68
Cancer de prostată							
PC-3	9	29	2	81	73	86	64
DU-145	0	0	0	64	44	58	32
Cancer de sân							
MCF7	4	39	13	88	82	90	61
MDA-MB-231/ATCC	0	21	0	76	60	58	48
HS 578T	0	12	1	73	41	56	32
BT-549	0	0	0	79	67	44	32
T-47D	0	10	3	56	62	64	35
MDA-MB-468	17	85	76	100(10)^b	97	100(10)^b	69

^a procent de inhibare a creșterii (PGI) la o singură doză de 10 μM împotriva a 60 de linii celulare; ^b Efectul citotoxic; procentul de letalitate este reprezentat între paranteze; cei mai activi compuși sunt evidențiați cu **bold** și **roșu**

Rezultatele testărilor anticanceroase la o singură concentrație a cicloaducților cu structură pirolo-benzo[f]chinolinică (**7a-e**), (**17a-c**), (**19a-c**) sunt prezentate în **tabelul II.8**.

Tabelul II.8 Procentul de inhibare a creșterii (PGI %, μM)^a a cicloaducților cu structură pirolo-benzo[f]chinolinică (**7a-e**), (**17a-c**), (**19a-c**) la testarea anticanceroasă, la o concentrație unică, față de 60 liniile de celule canceroase umane NCI.

Secțiunea A

Tipul de celulă	Cicloaducți / Procent de inhibare a creșterii (PGI%) ^a										
	17a	19a	17b	19b	17c	19c	7a	7b	7c	7d	7e
Leucemie											
CCRF-CEM	26	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
HL-60 (TB)	0	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0
K-562	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MOLT-4	10	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0
RPMI-8226	33	0	0	13	0	2	0	0	0	0	0
SR	28	24	5	20	20	5	4	9	6	0	0
Cancer pulmonar fără celule mici											
A549/ATCC	0	0	3	0	0	0	0	0	0	7	0
EKVX	8	0	3	20	0	0	3	3	0	0	3
HOP-62	0	0	0	20	0	7	0	8	0	1	8
HOP-92	25	0	3	17	0	0	0	0	0	0	1
NCI-H226	32	0	0	22	13	20	0	8	0	-	0
NCI-H23	26	0	0	17	0	0	5	7	3	2	4
NCI-H322M	25	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
NCI-460	43	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NCI-H522	6	0	0	1	1	0	0	4	0	0	7

Azaheterocicluri cu nuclee condensate. Sinteză, structură, proprietăți

<i>Cancer de colon</i>											
COLO 205	19	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
HCC-2998	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0
HCT-116	19	0	2	11	0	8	0	0	0	0	0
HCT-15	23	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
HT29	5	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
KM12	8	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
SW-620	11	0	0	8	0	0	0	1	0	0	0
<i>Cancer Sistem nervos Central</i>											
SF-268	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SF-295	15	0	7	16	1	8	0	3	0	0	1
SF-539	30	0	1	3	0	8	2	9	0	0	12
SNB-19	17	0	19	11	0	5	1	10	0	0	4
SNB-75	29	0	4	20	0	3	0	4	0	0	13
U251	2	0	3	8	1	0	1	0	0	1	0

Secțiunea B

<i>Tipul de celulă</i>	Cicloducti / Procent de inhibare a creșterii (PGI%)^a										
	17a	19a	17b	19b	17c	19c	7a	7b	7c	7d	7e
<i>Melanoma</i>											
LOX IMVI	25	0	0	9	0	6	5	5	2	0	10
MALME-3M	26	0	4	5	6	0	3	12	0	0	0
M14	12	0	0	0	0	0	0	6	0	4	0
MDA-MB-435	7	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
SK-MEL-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SK-MEL-28	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SK-MEL-5	29	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
UACC-257	0	0	0	0	0	0	0	1	0	10	0
UACC-62	7	0	6	20	17	10	0	8	0	2	3
<i>Cancer ovarian</i>											
IGROV1	24	0	0	19	0	1	0	0	14	0	0
OVCAR-3	5	0	24	0	0	9	0	0	0	0	0
OVCAR-4	36	0	0	34	2	20	0	0	0	0	0
OVCAR-5	5	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
OVCAR-8	26	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0
NCI/ADR-RES	21	1	0	8	0	4	1	2	0	0	0
SK-OV-3	0	0	0	10	0	12	0	7	0	0	5
<i>Cancer renal</i>											
786-0	11	0	0	4	4	8	0	0	0	0	0
A498	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ACHN	28	0	0	41	0	17	0	0	8	0	18
CAKI-1	9	0	0	38	0	15	5	9	11	4	8
RXF 393	22	5	25	0	0	1	0	8	0	1	-

SN12C	17	0	4	22	0	0	1	0	0	4	0
TK-10	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0
UO-31	37	8	12	45	21	33	18	26	26	10	30
Cancer de prostată											
PC-3	23	0	1	19	5	3	9	0	11	0	5
DU-145	26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cancer de sân											
MCF7	36	7	15	10	8	10	23	14	10	0	7
MDA-MB-231/ATCC	42	0	0	11	0	1	6	4	5	0	10
HS 578T	9	0	7	19	0	6	0	2	0	1	7
BT-549	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T-47D	21	0	6	3	19	1	0	10	0	7	0
MDA-MB-468	29	0	10	0	7	0	2	2	0	5	0

^aprocent de inhibare a creșterii (PGI) la o singură doză de 10 μ M împotriva a 60 de linii celulare.

Pe baza rezultatelor prezentate în **Tabelele II.7** și **II.8**, se observă că cei mai activi compuși sunt sărurile de benzo[*f*]chinolinii **5b** respectiv **5d**, ce sunt săruri cuaternare care conțin un lanț aromatic. Compusul **5b** (*p*-CH₃ substituit) prezintă o activitate aproape *neselectivă* împotriva tuturor tipurilor de celule canceroase (cu excepția unui tip de celule canceroase ovariane și a unui tip de celule canceroase renale), prezentând o inhibare excelentă a creșterii de 50-100% și o letalitate semnificativă împotriva a patru tipuri diferite de celule canceroase (*cancer pulmonar fără celule mici* HOP-92, (8%), *melanom* LOX IMVI (24%), SK-MEL-5 (89%) și *cancer mamar* MDA-MB-468 (10%)).

Sarea cuaternară **5d** (*p*-C₆H₅ substituită) demonstrează activitate *foarte selectivă* împotriva *leucemiei*, prezentând o inhibare a creșterii de 100% și citotoxicitate împotriva a patru tipuri diferite de celule: HL-60 (TB) (letalitate 62%); K-562 (letalitate 26%); MOLT-4 (letalitate 3%); SR (28% letalitate). O altă activitate demnă de remarcat este a sării cuaternare **5c** (*p*-OCH₃ substituită), care prezintă o inhibare procentuală a creșterii de 80-100% împotriva a nouă tipuri de celule diferite inclusiv *leucemia* K-562 (PGI = 84%), *cancer pulmonar fără celule mici* HOP-92 (PGI = 88 %), *cancer pulmonar fără celule mici* NCI-460 (PGI = 81%), *cancer de colon* HT29 (PGI = 80%), *melanom* SK-MEL-5 (PGI = 100%, L = 32%), *melanom* UACC- 257 (PGI = 85%), *cancer renal* SN12C (PGI = 83%), *cancer de sân* MCF7 (PGI = 82%) și *cancer de sân* MDA-MB-468 (PGI = 97%).

Sarea cuaternară **4b** (cu rest *metil ester*) este cu cea mai activă din seria alifatică, prezentând o bună activitate anticanceroasă împotriva tipului de celulă MDA-MB-468 a *cancerului de sân* (PGI = 85%). Dintre cicloadducții cu structură pirolo-benzo[*f*]chinolină testați,

cele mai promițătoare rezultate sunt obținute de cicloductul **17a** (cu rest *amido*), prezentând un PGI de aproximativ 10-40% împotriva tuturor celulelor canceroase.

Rezultatele din **Tabelele II.7** și **II.8** evidențiază faptul că sărurile cuaternare prezintă o activitate anticanceroasă mai bună comparativ cu cicloductii testați. Având în vedere relația structură-activitate (SAR), se pot face anumite observații cu privire la compușii testați:

- ✓ unii compuși prezintă activitate ridicată împotriva mai multor linii celulare canceroase, în timp ce alții au un efect mai selectiv;
- ✓ sărurile cuaternare cu rest aromatic **5b, c, d, h** au activitate mai bună comparative cu sărurile cu rest alifatic **4a-c**;
- ✓ factorul major care influențează activitatea anticanceroasă este existența substituentului din poziția *para* a fragmentului benzoil. Astfel, compușii care conțin o grupare *metil* sau *fenil* prezintă cea mai mare activitate. Mai mult, prezența unui fragment *metoxi* sau *clor* pare să aibă un efect favorabil asupra activității;
- ✓ activitatea sărurilor cuaternare este superioară celei a cicloducturilor testați, aspect care ar putea fi atribuită prezenței unui atom de azot încărcat pozitiv în moleculă;
- ✓ cicloductii cu o structură de pirolo-benzo[*f*]chinolină (**17a-c, 19a-c**) prezintă o activitate mai bună comparativ cu derivații cu structură izoindolo-benzo[*f*]chinolină (**7a-e**). Acest aspect sugerează faptul că un singur ciclu fuzionat este de preferat în locul a doi, pentru o activitate anticancer superioară.

Sarea de benzo[*f*]chinolinu din seria aromatică cu rest *p*-fenil **5d** a fost selectată pentru screening-ul NCI cu 5 doze (etapa a doua), ceea ce poate oferi informații valoroase asupra eficacității sale potențiale ca agent anticancer⁹⁶.

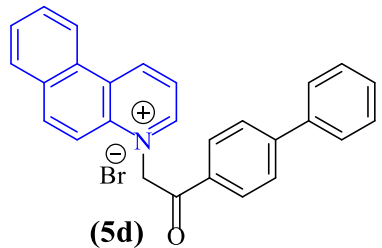
Rezultatele obținute în a doua etapă a testărilor anticanceroase pentru sarea cuaternară de benzo[*f*]chinolinu **5d** sunt redată în **tabelul II.9** precum și în **anexa 5**.

Tabelul II.9 Inhibarea creșterii celulare de 50 % (GI₅₀, μM)^a a sării cuaternare **5d** la testarea anticanceroasă, la cinci concentrații diferite (etapa a doua), față de 60 liniile de celule canceroase umane NCI.

<i>Tipul de celulă</i>	Sare cuaternară/ Inhibarea creșterii celulare de 50 % (GI ₅₀)	<i>Tipul de celulă</i>	Sare cuaternară/ Inhibarea creșterii celulare de 50 % (GI ₅₀)
	5d		5d
<i>Leuceemie</i>		<i>Cancer ovarian</i>	
CCRF-CEM	3.28	IGROV1	8.36
HL-60 (TB)	1.72	OVCAR-3	4.85

Azaheterocicluri cu nuclee condensate. Sinteză, structură, proprietăți

K-562	2.25	OVCAR-4	2.99
MOLT-4	3.37	OVCAR-5	8.17
RPMI-8226	2.66	OVCAR-8	4.06
SR	2.73	NCI/ADR-RES	1.66
Cancer pulmonar fără celule mici		SK-OV-3	6.32
A549/ATCC	4.49	Cancer renal	
EKVX	4.68	786-0	9.73
HOP-62	4.70	A498	1.47
HOP-92	-	ACHN	1.03
NCI-H226	2.43	CAKI-1	3.34
NCI-H23	4.61	RXF 393	2.72
NCI-H322M	1.22	SN12C	3.13
NCI-460	4.62	TK-10	1.27
NCI-H522	4.14	UO-31	6.47
Cancer de colon		Cancer de prostată	
COLO 205	3.61	PC-3	2.50
HCC-2998	3.28	DU-145	7.23
HCT-116	3.85	Cancer de sân	
HCT-15	4.46	MCF7	2.96
HT29	3.26	MDA-MB-231/ATCC	4.55
KM12	4.15	HS 578T	1.06
SW-620	4.42	BT-549	5.03
Cancer Sistem nervos Central		T-47D	3.56
SF-268	9.97	MDA-MB-468	2.04
SF-295	3.58		
SF-539	9.56		
SNB-19	4.03		
SNB-75	8.43		
U251	3.86		
Melanoma			
LOX IMVI	3.63		
MALME-3M	9.11		
M14	4.32		
MDA-MB-435	4.87		
SK-MEL-2	1.02		
SK-MEL-28	7.15		
SK-MEL-5	1.80		
UACC-257	3.85		
UACC-62	7.20		



(5d)

Structura sării cuaternare testate în etapa a doua

^aconcentrația molară a compusului testat care inhibă 50% din creșterea celulelor tumorale (GI₅₀) la cinci doze diferite 100, 10, 1.0, 0.1 respectiv 0.01 μM, împotriva a 60 de linii celulare.

Din rezultatele prezentate în tabelul anterior se evidențiază faptul că sarea cuaternară din seria aromatică testată **5d** (*p*-C₆H₅ substituită), prezintă valori ale GI₅₀ cuprinse între 1.02-2.99 μM pentru 18 linii celulare diferite. Astfel, activitatea anticanceroasă cea mai bună de

Azaheterocicluri cu nucleee condensate. Sinteză, structură, proprietăți

inhibare a creșterii celulare cu 50% o prezintă împotriva cancerului renal cu valori ale GI_{50} pentru patru linii celulare diferite: A498 de 1.47 μM , ACHN de 1.03 μM , RXF 393 de 2.72 μM respectiv TK-10 de 1.27 μM . De asemenea această sare cuaternară are o activitate de inhibare a creșterii celulare cu 50% satisfăcătoare împotriva *leucemiei* pentru patru linii celulare ($GI_{50} = 1.72 \mu\text{M}$ pentru HL-60 (TB), $GI_{50} = 2.25 \mu\text{M}$ pentru K-562, $GI_{50} = 2.66 \mu\text{M}$ pentru RPMI-8226 respectiv $GI_{50} = 2.73 \mu\text{M}$ pentru SR). Activitatea de inhibare cea mai bună o prezintă împotriva cancerului de piele (*melanoma*) pentru linia celulară SK-MEL-2 prezentând $GI_{50} = 1.02 \mu\text{M}$.

CONCLUZII

Rezultatele cercetărilor întreprinse în cadrul tezei de doctorat "AZAHETEROCICLURI CU NUCLEE CONDENSATE. SINTEZĂ, STRUCTURĂ, PROPRIETĂȚI" pot fi concluzionate astfel:

- Au fost sintetizate 11 săruri cuaternare de benzo[*f*]chinolinu, 4 cu rest alifatic (**4a-d**), și 9 cu schelet aromatic (**5a-i**), sărurile cu rest alifatic (**4a-c**) respectiv sarea cuaternară cu rest aromatic (**5c**) au fost raportate anterior în literatură, în cadrul acestei teze reușindu-se o eficientizare a sintezei chimice (creșterea randamentului, micșorarea cantității de solvent, reducerea timpului de lucru).
- Prin reacția sărurilor cuaternare cu rest alifatic (**4a-c**), respectiv cu rest aromatic (**5 d,h,i**) cu un dipolarofil alchenă ciclică simetric substituită și anume 1,4-naftochinona, în cloroform folosind trietilamina ca bază, s-au obținut 6 cicloaduți cu structură pirol-benzo[*f*]chinolinică (**7a-f**), cu randamente în produsul de interes cuprinse între 42%-62%.
- Tratând sarea cuaternară de benzo[*f*]chinolinu cu rest *p*-nitro (**5f**) cu NEMI respectiv NFMI în 1,2-butilenoxid, folosit atât ca solvent cât și ca acceptor a acidului bromhidric, s-au obținut 2 cicloaduți cu structură tetrahidropirol-benzo[*f*]chinolinică (**13a-b**).
- Plecând de la sărurile cuaternare de benzo[*f*]chinolinu, cu rest alifatic (**4a-d**), prin reacții de cicloadiție [3+2] dipolară cu alchine activate simetric substituite (DMAD), s-a obținut o serie de 4 noi cicloaduți cu structură pirol-benzo[*f*]chinolinică (**17a-d**), folosind 1,2-butilenoxidul atât ca solvent cât și ca acceptor a HBr. Cicloaduții cu structură pirol-benzo[*f*]chinolinică (**17b,c**) au fost raportați anterior în literatură, în cadrul acestei teze reușindu-se îmbunătățirea condițiilor de lucru, folosind 1,2-butilenoxidului atât ca solvent cât și ca agent de preluare a HBr, anterior reacțiile au avut loc în cloroform folosindu-se ca bază trietilamina, precum și creșterea randamentului în produsul de interes. Anterior cicloaduții (**17b, c**) au fost caracterizați doar prin spectroscopie de infraroșu, în cadrul cercetărilor actuale caracterizarea spectrală a tuturor cicloaduților cu structură pirol-benzo[*f*]chinolinică (**17a-d**) a fost realizată cu ajutorul spectroscopiei de rezonanță magnetică nucleară, spectroscopiei de infraroșu, spectrometriei de masă de înaltă rezoluție, precum și raze-X pe monocristal (pentru compusul **17b**).
- În cadrul cercetărilor s-au realizat, deasemenea, reacții de cicloadiție [3+2] dipolară a sărurilor de benzo[*f*]chinolinu cu rest alifatic (**4a-c**) cu propiolatul de etil (alchină activată nesimetric substituită), în 1,2-butilenoxid obținându-se 3 cicloaduți cu structură pirol-

benzo[f]chinolinică (**19a-c**) cu randamente în produsul de interes (50%-68%). Cicloaducții cu structură pirolo-benzo[f]chinolinică (**19a-c**) au fost raportați anterior în literatură, în cadrul acestei teze reușindu-se îmbunătățirea condițiilor de lucru, folosind 1,2-butilenoxidul atât ca solvent cât și ca agent de preluare a HBr, anterior reacțiile au avut loc în cloroform folosindu-se ca bază trietilamina, în acest mod reducându-se timpul de lucru și realizându-se o creștere a randamentului în compusul dorit. De asemenea anterior cicloaducții (**19b,c**) au fost caracterizați doar prin spectroscopie de infraroșu, în cadrul cercetărilor actuale caracterizarea spectrală a tuturor cicloaducțiilor (**19a-c**) a fost realizată cu ajutorul spectroscopiei de rezonanță magnetică nucleară, spectroscopiei de infraroșu, spectrometriei de masă de înaltă rezoluție.

➤ Compușii cu schelet benzo[f]chinolinic au fost supuși ulterior testărilor antimicrobiene și antifungice. Activitatea antimicrobiană a sărurilor cuaternare cu schelet benzo[f]chinolinic cu rest alifatic (**4a-c**) cât și cu rest aromatic (**5a, i**) s-a dovedit a fi net superioară cicloaducțiilor cu structură pirolo-benzo[f]chinolinică (**7a-f**) testați. Activitatea antibacteriană cea mai bună împotriva bacteriei *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 o prezintă sarea (**4c**), cu rest alifatic și (**5 b,c,h**) cu rest aromatic, diametrul zonei de inhibiție fiind în jur de 21 mm. Aceleași săruri manifestă o activitate bună și împotriva bacteriei Gram-negative *Escherichia coli* ATCC 25922. Sărurile cu rest alifatic (**4b, c**), respectiv cu rest aromatic (**5a,b,c,h**), prezintă o activitate antifungică foarte bună împotriva ciupercii *C. albicans* ATCC 10231, diametrul zonei de inhibiție fiind în jur de 22 mm.

➤ Activitatea anticanceroasă ale sărurilor cuaternare de benzo[f]chinoliniu, cu rest alifatic (**4a-d**), respective cu schelet aromatic (**5 b,c,d,h**), precum și a unor cicloaducți cu structură pirolo-benzobenzo[f]chinolinică (**7a-e**), (**17a-c**), (**19a-c**) a fost evaluată de (NCI), SUA, prin programul lor de screening pentru agenții anticancer.

➤ Cei mai activi s-au dovedit a fi sărurile de benzo[f]chinoliniu (**5b,d**) care conțin un lanț aromatic. Compusul **5b** (*p*-CH₃ substituit) prezintă o activitate aproape *neselectivă* împotriva tuturor tipurilor de celule canceroase (cu excepția unui tip de celule canceroase ovariene și a unui tip de celule canceroase renale), prezentând o inhibare excelentă a creșterii de 50-100% și o letalitate semnificativă împotriva a patru tipuri diferite de celule canceroase (*cancer pulmonar fără celule mici* HOP-92, (8%), *melanom* LOX IMVI (24%), SK-MEL-5 (89%) și *cancer mamar* MDA-MB-468 (10%)).

➤ Sarea de benzo[f]chinoliniu **5d** (*p*-C₆H₅ substituită) prezintă o activitate *foarte selectivă* împotriva *leucemiei* prezentând o inhibare a creșterii de 100% și citotoxicitate împotriva a patru

tipuri diferite de celule: HL-60 (TB) (letalitate 62%); K-562 (letalitate 26%); MOLT-4 (letalitate 3%); SR (28% letalitate).

➤ O altă activitate demnă de remarcat este a sării cuaternare **5c** (*p*-OCH₃ substituită), care prezintă o inhibare procentuală a creșterii de 80-100% împotriva a nouă tipuri de celule diferite, inclusiv *leucemia* K-562 (PGI = 84%), *cancer pulmonar fără celule mici* HOP-92 (PGI = 88%), *cancer pulmonar fără celule mici* NCI-460 (PGI = 81%), *cancer de colon* HT29 (PGI = 80%), *melanom* SK-MEL-5 (PGI = 100%, L = 32%), *melanom* UACC- 257 (PGI = 85%), *cancer renal* SN12C (PGI = 83%), *cancer de sân* MCF7 (PGI = 82%) și *cancer de sân* MDA-MB-468 (PGI = 97%).

➤ Sarea cuaternară **4b** (cu rest *metil esteric*) este cu cea mai activă din seria alifatică, prezentând o bună activitate anticanceroasă împotriva tipului de celulă MDA-MB-468 a *cancerului de sân* (PGI = 85%). Dintre cicloaducții cu structură pirolo-benzo[*f*]chinolină testați, cele mai promițătoare rezultate sunt obținute de cicloductul **17a** (cu rest *amido*), prezentând un PGI de aproximativ 10-40% împotriva tuturor celulelor canceroase.

➤ Sarea de benzo[*f*]chinolinu **5d** (*p*-C₆H₅ substituită) a fost selectată pentru screening-ul NCI cu 5 doze (etapa a doua), ceea ce poate oferi informații valoroase asupra eficacității sale potențiale ca agent anticancer. Sarea cuaternară din seria aromatică testată **5d** (*p*-C₆H₅ substituită), prezintă valori ale GI₅₀ cuprinse între 1.02-2.99 μM pentru 18 linii celulare diferite. Activitatea de inhibare cea mai bună o prezintă împotriva cancerului de piele (*melanoma*) pentru linia celulară SK-MEL-2.

➤ Rezultatele obținute în cadrul tezei: "AZAHETEROCICLURI CU NUCLEE CONDENSATE. SINTEZĂ, STRUCTURĂ, PROPRIETĂȚI" au fost publicate în două articole științifice, în reviste cotate Web of Science cu factor de impact precum și în cinci lucrări diseminate sub forma unor prezentări (orale/poster) la conferințe de profil din țară și străinătate. (Lista contribuțiilor personale este atașată la finalul tezei).

BIBLIOGRAFIE

1. Katrintsky, A.R.; Taylor, R. Chapter 11. Compounds Containing Two or More Six-Membered Rings. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Academic Press, Inc., San Diego, California, **1990**; Volum 47, pp 353–398.
2. Ram, V.J.; Sethi, A.; Nath, M.; Pratap, R. Chapter 2. Six-Membered Heterocycles. In *The Chemistry of Heterocycles: Chemistry of Six to Eight Membered N, O, S, P and Se*; Dennis, S., McCloskey, E.M. Eds.; Elsevier, Amsterdam, Netherlands, **2019**; pp 101–106.
3. Amăriucăi-Mantu, D.; Mangalagiu, I.I.; Antoci, V. Synthesis of Benzo[*f*]Quinoline and its Derivatives: Mini Review, *Med & Analy Chem Int J* **2019**, 3(1), 1-10.
4. Goel, A.; Kumar, V.; Singh, S.P.; Sharma, A.; Prakash, S.; Singh, C.; Anand, R.S., Non-aggregating solvatochromic bipolar benzo[*f*]quinolines and benzo[*a*]acridines for organic electronics, *J Mater Chem* **2012**, 22, 14880-14888.
5. Bahuguna, R.P.; Joshi B.C.; Mangal, H.N., Studies on benzoquinoline derivatives: preparation and antimicrobial activity of azo-derivatives of arylthiobenzo[*f*]quinoline, *J Indian Chem Soc* **1992**, 69(7), 401–402.
6. Monge, A.; Alvarez, E.; San Martín, C.; Nadal, E.; Ruiz, I.; Font, M.; Martínez-Irujo, J.J.; Santiago, E.; Prieto, I.; Lasarte, J.J.; Sarobe, P.; Borrás, F., Synthesis and evaluation of new Reissert analogs as HIV-1 RT inhibitors. 2. Benzo[*f*]quinoline and pyridine derivatives, *Drug Des Discov* **1997**, 14(4), 291-303.
7. Yang, S.; Hua, W.; Wu, Y.; Hu, T.; Wang, F.; Zhang, X.; Zhang, F., Site-selective Synthesis of Functionalized Dibenzof[*f,h*]quinolines and their derivatives involving cyclic diaryliodonium salts via Decarboxylative Annulation Strategy, *Chem Comm* **2018**, 54(26), 3239-3242.
8. Clem, W.J.; Hamilton, C.S., Nitro and Aminobenzo[*f*]quinolines and Derivatives, *J Am Chem Soc* **1940**, 62, 2349-2352.
9. Loader, C.E.; Timmons, C.J., Studies in Photochemistry. Part II. The Photocyclisation of Stilbazoles to Azaphenanthrenes, *J Chem Soc* **1966**, (C), 1078-1081.
10. Kulmer, P.L.; Dybas, R.A., Photochemical Cyclizations. I. Preparation of Benzo[*f*]quinolines by Photolysis of 2-Stilbazole Derivatives, *JOC* **1970**, 35(1), 125-131.
11. Ramann, G.A.; Cowen, B.J., Quinoline synthesis by improved Skraup–Doebner–Von Miller reactions utilizing acrolein diethyl acetal, *Tetrahedron Lett* **2015**, 56, 6436–6439.
12. Manske, R.H.; Kulka, M., The Skraup Synthesis of Quinolines, *Organic Reactions* **2004**, 7, 59-98.

13. Wang, X.S.; Zhou, J.; Yang, K.; Yao, C.S., Yb (OTf)₃: an efficient catalyst for the synthesis of 3-arylbenzo[f]quinoline-1,2-dicarboxylate derivatives via imino-Diels–Alder reaction, *Tetrahedron Letters* **2010**, 51(43), 5721-5723.
14. Shiri, M.; Zolfigol, M.A.; Kruger, H.G.; Tanbakouchian, Z., Friedländer annulation in the synthesis of azaheterocyclic compounds. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, **2011**, Vol. 102, pp. 139-227.
15. Hamada, Y.; et al., *Chem Pharm Bull Jpn* **1979**, 27, 1535.
16. Wang, X.S.; Li, Q.; Yao, C.S.; Tu, S.J., *Eur J Chem* **2008**, 3513.
17. Asnani, A.J.; Sahare, S., *Asian J Pharm Clin Res* **2013**, 6, 303.
18. Miarzaro, G.; Via, L.D.; Garcia-Argaez, A.N.; Via, M.D.; Chilin, A., *Biorog Med Chem Lett* **2016**, 26, 4875.
19. Bejan, V.; Mangalagiu, I.I., *Rev Chim (Bucharest)* **2011**, 62, 199.
20. Khusnutdinov, R.I.; Bayguzina, A.R.; Mukminov, R.R.; Dzhemilev, U.M., *ARKIVOC* **2016**, 63.
21. Hamada, Y.; Takeuchi, I., *J Org Chem* **1977**, 42, 4209.
22. Hamada, Y.; Sugiura, M., *Yakugaku Zasshi* **1978**, 98, 1081.
23. Clem, W.J.; Hamilton, C.F., *J Am Chem Soc* **1940**, 62, 2349.
24. Saeki, K.I.; Tomomitsu, M.; Kawazoe, Y.; Momota, K.; Kimoto, H., *Chem Pharm Bull* **1996**, 44, 2254.
25. Mamane, V.; Louerat, F.; Fort, Y., *Lett Org Chem* **2010**, 7, 90.
26. Barltrop, J.A.; Taylor, D.A.H., *J Chem Soc* **1951**, 108.
27. Vierhapper, F.W.; Eliel, E.L., *J Org Chem* **1975**, 40, 2729.
28. Cardellini, M.; Cingolani, G.M.; Claudi, F.; Cristalli, G.; Gulini, U.; Martelli, S., *J Org Chem* **1982**, 47, 688.
29. Krishnan, S.; Kuhn, D.G.; Hamilton, G.A., *J Am Chem Soc* **1977**, 91, 8121.
30. Tyagi, R.P.; Joshi, B.C., *Bull Chem Soc Jpn* **1972**, 45, 2507
31. Der, H.; Kumbhani, J.; Patel, M.; Ram, K.; Joshi, D.; Chatrabhuji, P., Synthesis, characterization and biological evaluation of novel 3-amino-1-(phenyl) benzo[f]quinoline-3-carbonitrile derivatives, *International Journal of Chemical Studies* **2016**, 4(5), 05-09.
32. Elenich, O.V.; Lytvyn, R.Z.; Blinder, O.V.; Skripskaya, O.V.; Lyavinets, O.S.; Pitkovych, Kh.E.; Obushak, M.D.; Yagodinets, P.I., Synthesis and antimicrobial activity of 3-phenyl-1-methylquinolin-2-one derivatives, *Pharmaceutical Chemistry Journal* **2019**, 52(12), 969-974.

33. Dikumar, E.A.; Kadutskii, A.P.; Kozlov, N.G.; Yuvchenko, A.P.; Melnichuk L.A., Salts of *spiro*-derivatives of benzo[f]quinoline and several natural carboxylic acids, *Chemistry of Natural Compounds* **2006**, 42(1), 118-120.
34. Tietze, L.F.; Herzig, T.; Fecher, A., Novel prodrugs von 6-hydroxy-2,3-dihydro-1H-indoles, 5-hydroxy-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[3,2-E]indoles and 5-hydroxy-1,2-dihydro-3H-benzo(e)indoles as well as of 6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[f]quinoline derivatives for use in selective cancer therapy, Patent US 2004/0033962 A1, **2004**.
35. Park, G.Y.; Wilson, J.J.; Song, Y.; Lippard, S.J., Phenanthriplatin, a monofunctional DNA-binding platinum anticancer drug candidate with unusual potency and cellular activity profile, *PNAS* **2012**, 109(30), 11987-11992.
36. Kim, H.S.; Joo, C.W.; Pyo, B.; Lee, J.; Suh, M.S., Improvement of viewing angle dependence of the white organic light emitting diodes with tandem structure by introduction of nanoporous polymer films, *Organic Electronics* **2017**, 40, 88-96.
37. Noguchi, Y.; Miyazaki, Y.; Tanaka, Y.; Sato, N.; Nakayama, Y.; Schmidt, T.D.; Brütting, W.; Ishii, H., Charge accumulation at organic semiconductor interfaces due to a permanent dipole moment and its orientational order in bilayer devices, *Journal of Applied Physics* **2012**, 111, 114508.
38. Park, S.R.; Seo, J.S.; Ahn, Y.; Lee, J.H.; Suh, M.C., Thermally stable benzo[f]quinoline based bipolar host materials for green phosphorescent OLEDs, *Organic Electronics* **2018**, 63, 194-199.
39. Seo, J.; Park, S.R.; Kim, M.; Suh, M.C.; Lee, J., The role of electron-transporting Benzo[f]quinoline unit as an electron acceptor of new bipolar hosts for green PHOLEDs, *Dyes and Pigments* **2019**, 162, 959-966.
40. Goel, A.; Kumar, V.; Singh, S.P.; Sharma, A.; Prakash, S.; Singh, C.; Anand, R.S., Non-aggregating solvatochromic bipolar benzo[f]quinolines and benzo[a]acridines for organic electronics, *J Mater Chem* **2012**, 22, 14880.
41. Witting, G.; Fellestschin, G., *Ann* **1944**, 55, 133,.
42. Jonson, W. A., *Ylid Chemistry*, Academic Press, N.Y., **1966**.
43. Zugrăvescu, I.; Petrovanu, M., *N-Ylid Chemistry*, McGraw-Hill, London, **1976**.
44. Zugrăvescu, I.; Petrovanu, M., *Chimia N-ilidelor*, Ed. Acad., **1974**.
45. Ingold, C. K.; Jessop, J. A., *Chem Soc* **1929**, 2357.
46. Krollpfeiffer, F.; Muller, A., *Ber* **1933**, 66, 739.
47. Kröhnke, F., *Chem Ber* **1935**, 68, 1177.

48. Zugrăvescu, I., *Rev Chim Bucuresti* **1970**, 21, 669.
49. Huisgen, R.; Grashey, R.; Gotthardt, H.; Schmidt, R., 1,3-Dipolar additions of sydnone to alkynes. A new route into the pyrazole series. *Angew Chem Int Ed Engl* **1962**, 1(1), 48-49
50. Padwa, A. (Ed.), in: *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Vol. 1, Chapter 1 (ed. by A. Padwa, pp. 1 – 176); Vol. 2, Chapter 12 (ed. by A. Padwa, pp. 277-406) and Chapter 13 (ed. by K.N. Houk, K. Yamaguchi, pp. 407-450) and the references cited therein, John Wiley & Sons, New York, **1984**, ISBN 047108364X, 9780471083641.
51. Houben-Weyl, *Organische Stickstoff-Verbindungen mit einer C,N-Doppelbindungen*, Thieme Stuttgart, New York, **1991**, E14b, pp. 100- 1200.
52. Epiotis, N.D. *Theory of Organic Reactions*, Springer, Berlin, **1978**, ISBN 978-3-642-66827-2.
53. Breugst, M.; Reissig, H.U., The Huisgen reaction: milestones of the 1,3-dipolar cycloaddition. *Angew Chem Int Ed* **2020**, 59(30), 12293–12307. doi.org/10.1002/anie.202003115
54. Amariuca-Mantu, D.; Mangalagiu, V.; Mangalagiu, I.I., [3 + n] Cycloaddition Reactions: A Milestone Approach for Elaborating Pyridazine of Potential Interest in Medicinal Chemistry and Optoelectronics. *Molecules* **2021**, 26, 3359. <https://doi.org/10.3390/molecules26113359>
55. Firestone, R.A., On the mechanism of 1,3-dipolar cycloadditions. *J Org Chem* **1968**, 33(6), 2285–2290.
56. Firestone, R.A., The low energy of concert in many symmetry-allowed cycloadditions supports a stepwise-diradical mechanism. *Int J Chem Kinet* **2013**, 45 (7), 415–428. doi: <https://doi.org/10.1002/kin.20776>
57. Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Takenaka, S., Stereochemical study on 1,3-dipolar cycloaddition reactions of heteroaromatic *N*-ylides with symmetrically substituted cis and trans olefins. *Bull Chem Soc Jpn* **1985**, 58(11), 3137-3157. <https://doi.org/10.1246/bcsj.58.3137>
58. Caprosu, M.; Mangalagiu, I.I.; Sirbu-Maftei, D.; Olariu, I.; Petrovanu, M., Studies on pyridazinium ylides. II. Stereochemistry of 3+2 dipolar cycloadditions of E-Z olefins. *An Stiint Univ Al.I.Cuza Iasi* 1997, 5(s1c), 95-102. [*Chem Abstr* **2000**, 132, # 207816].
59. Mangalagiu, I.I.; Druta, I.; Constantinescu, M.; Humelnicu, I.; Petrovanu, M., Pyridazinium ylides. Regiochemistry. *Tetrahedron* **1996**, 52(26), 8853-8862. doi: 10.1016/0040-4020(96)00432-2

60. Caprosu, M.; Olariu, I.; Mangalagiu, I.I.; Constantinescu, M.; Petrovanu M., The regiochemistry of the cycloaddition of 4-R-phenacylpyridazinium ylides to nonsymmetrical substituted olefins. *Eur J Org Chem* **1999**, 12, 3501-3504.
61. Mangalagiu, I.I.; Mangalagiu, G.; Drochioiu, G.; Deleanu, C.; Petrovanu, M., 4-Methyl pyrimidinium ylides. Part 7: 3+2 dipolar cycloadditions to non-symmetrical substituted alkenes and alkynes. *Tetrahedron* **2003**, 59(1), 111-114. doi: 10.1016/S0040-4020(02)01453-9
62. Do Nhat Van; Rucinski, E.; Druță, I.; Zugrăvescu, I., *Bull Inst Politehnic Iași*, **1977**.
63. Bejan, V., *Azaheterocicli analogi steroidelor naturale obținuți prin metode convenționale și neconvenționale*, Teza de doctorat, Universitatea "Al. I. Cuza" din Iași, Facultatea de Chimie, Iași, **2010**.
64. Cristl, R.; Huisgen, R., *Chem Ber* **1975**, 106, 3345.
65. Huisgen, R.; Cristl, R., *Chem Ber* **1973**, 106, 3291.
66. Georgescu, E.; Draghici, C.; Iuhas, P.C.; Georgescu, F., A new approach for the synthesis of benzo[f]pyrrolo[1,2-a]-quinolines, *Arkivoc* **2005**, X, 95-104.
67. Moldoveanu, C.; Mangalagiu, I.; Zbancioc, G., Fluorescent Azasteroids through Ultrasound Assisted Cycloaddition Reactions. *Molecules* **2021**, 26, 5098.
<https://doi.org/10.3390/molecules26165098>
68. Antoci, V.; **Oniciuc, L.**; Amariucăi-Mantu, D.; Moldoveanu, C.; Mangalagiu, V.; Amarandei, A.M.; Lungu, C.N.; Dunca, S.; Mangalagiu, I.I.; Zbancioc, Ghe., Benzoquinoline Derivatives: A Straightforward and Efficient Route to Antibacterial and Antifungal Agents, *Pharmaceuticals* **2021**, 14, 335. <https://doi.org/10.3390/ph14040335>
69. **Oniciuc, L.**; Amariucăi-Mantu, D.; Diaconu, D.; Mangalagiu, V.; Danac, R.; Antoci, V.; Mangalagiu, I.I., Benzoquinoline Derivatives: An Attractive Approach to Newly Small Molecules with Anticancer Activity, *Int J Mol Sci (International Journal of Molecular Sciences)* **2023**, 24, 8124. <https://doi.org/10.3390/ijms24098124>.
70. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Available from:/WHO/ https://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf
71. Silverman, R.B.; Holladay, M.W., *The organic chemistry of drug design and drug action*, 3rd Edition; Academic Press, London, **2014**; ISBN: 9780123820303.
72. Brunton, L.; Knollmann, B.; Hilal-Dandan, R., *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 13th Edition; McGraw-Hill, NY, USA, **2013**; ISBN13: 9781259584732.

73. Eicher, T.; Hauptmann, S.; Speicher, A., *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*, 3rd Edition; Wiley-VCH: Weinheim, **2013**; ISBN: 978-3-527-32747-8.
74. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard, 11th Edition, CLSI document M07-A11, **2018**. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. Available from:
https://clsi.org/media/1928/m07ed11_sample.pdf
75. Kavanagh, A.; Ramu, S.; Gong, Y.; Copper, M.A.; Blaskovich, M.A.T. Effects of microplate type and broth additives on microdilution MIC susceptibility assays. *Antimicrob Agents Ch* **2019**, 63(1), 1-17.
76. Balouiri, M.; Sadiki M.; Ibsouda K.S. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity. *J Pharm Anal* **2016**, 6, 71-79
77. Thakur, D.; Sahani, K. In vitro antimicrobial activity and MIC of the extracellular ethyl acetate crude extract of endophytic fungi *Fusarium* sp. isolated from *Tephrosia purpurea* root. *Int J Pharm Pharm Sci* **2019**, 11(3), 48-53
78. Osaka, I.; Hefty, P.S. Simple resazurin-based microplate assay for measuring chlamydia infections. *Antimicrob Agents Ch* **2013**, 57(6), 2838-2840.
79. Vitaku, E.; Smith, D.T.; Njardarson, J.T., Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among US FDA approved pharmaceuticals. *J Med Chem* **2014**, 57, 10257–10274, <https://doi.org/10.1021/jm501100b>.
80. WHO. Cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
81. NIH. Cancer Treatment. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>.
82. Abraham, J.; Staffurth, J., Hormonal therapy for cancer. *Medicine* **2016**, 44(1), 30–33, <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2015.10.014>.
83. Esfahani, K.; Roudaia, L.; Buhlaiga, N.; Del Rincon, S.V.; Papneja, N.; Miller, W.H. Jr., A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future. *Curr Oncol* **2020**, 27 (Suppl 2), 87–97, doi: 10.3747/co.27.5223.
84. Czogała, W.; Czogała, M.; Kwiecinska, K.; Bik-Multanowski, M.; Tomasik, P.; Hałubiec, P.; Łazarczyk, A.; Miklusiak, K.; Skoczen, S., The Expression of Genes Related to Lipid Metabolism and Metabolic Disorders in Children before and after Hematopoietic Stem Cell Transplantation—A Prospective Observational Study. *Cancers* **2021**, 13, 3614, <https://doi.org/10.3390/cancers13143614>.

85. Kinch, M.S. An analysis of FDA-approved drugs for oncology. *Drug Discov Today* **2014**, 19, 1831–1835, <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.08.007>.
86. Magalhaes, L.G.; Ferreira, L.L.G.; Andricopulo, A.D., Recent Advances and Perspectives in Cancer Drug Design, *An Acad Bras Cienc* **2018**, 90, 1233-1236, <https://doi.org/10.1590/0001-3765201820170823>.
87. Barreca, M.; Spanò, V.; Raimondi, M. V.; Tarantelli, C.; Spriano, F.; Bertoni, F.; Barraja, P.; Montalbano, A. Recurrence of the oxazole motif in tubulin colchicine site inhibitors with anti-tumor activity. *Eur J Med Chem Rep* **2021**, 1, 100004, <https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2021.100004>.
88. El-Sherief, H.A.M.; Youssif, B.G.M.; Bukhari, S.N.A.; Abdel-Aziz, M.; Abdel-Rahman, H.M. Novel 1,2,4-triazole derivatives as potential anticancer agents: Design, synthesis, molecular docking and mechanistic studies. *Bioorganic Chemistry* **2018**, 76, 314–325, <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.12.013>
89. Barreca, M.; Spanò, V.; Rocca, R.; Bivacqua, R.; Abel, A.C.; Maruca, A.; Montalbano, A.; Raimondi, M.V.; Tarantelli, C.; Gaudio, E.; Cascione, L.; Rinaldi, A.; Bai, R.; Steinmetz, M.O.; Prota, A.E.; Alcaro, S.; Hamel, E.; Bertoni, F.; Barraja, P., Development of [1,2] oxazoloisindoles tubulin polymerization inhibitors: Further chemical modifications and potential therapeutic effects against lymphomas. *Eur J Med Chem* **2022**, 243, 114744. doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114744.
90. Vieira, A.M.G.; Silvestre, O.F.; Silva, B.F.B.; Ferreira, C.J.O.; Lopes, I.; Gomes, A.C.; Espiña, B.; Sárria, M.P., pH-sensitive nanoliposomes for passive and CXCR-4-mediated marine yessotoxin delivery for cancer therapy. *Nanomedicine* **2022**, 17(10), 717-739, <https://doi.org/10.2217/nmm-2022-0010>.
91. Cell Lines in the In Vitro Screen. Available online: https://dtp.cancer.gov/discovery_development/nci-60/cell_list.htm
92. Shoemaker, H.R. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nat Rev Cancer* **2006**, 6, 813–823, <https://doi.org/10.1038/nrc1951>.
93. Skehan, P. et al. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer–drug screening. *J Natl Cancer Inst* **1990**, 82, 1107–1112., <https://doi.org/10.1093/jnci/82.13.1107>.
94. Boyd, R.B. The NCI In Vitro Anticancer Drug Discovery Screen. In: Teicher B.A. (eds) Anticancer Drug Development Guide. Cancer Drug Discovery and Development. Humana Press: Totowa, NJ, USA, **1997**; pp. 23–42, https://doi.org/10.1007/978-1-4615-8152-9_2.
95. The COMPARE program. Available online:

<http://dtp.nci.nih.gov/docs/compare/compare.html>

96. The Standard NCI/DTP Methodology of The In Vitro Cancer Screen. Available online:

https://dtp.cancer.gov/discovery_development/nci-60/methodology.htm

97. Dolomanov, O.V.; Bourhis, L.J.; Gildea, R.J.; Howard, J.A.K.; Puschmann, H. OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program. *J App. Crystallogr* **2009**, 42, 339–341, <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>

98. Sheldrick, G.M. SHELXT–Integrated space–group and crystal–structure determination. *ActaCrystallogr Sect A Found Crystallogr* **2015**, 71, 3–8,

<https://doi.org/10.1107/S2053273314026370>

99. Sheldrick, G.M. Crystal structure refinement with SHELXL. *ActaCrystallogr Sect C Struct Chem* **2015**, 71, 3–8, <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>

LISTĂ CONTRIBUȚII PERSONALE DIN TEZĂ

➤ *Articole științifice publicate în extenso în reviste cotate Web of Science cu factor de impact*

1. **Oniciuc, L.**; Amariuca-Mantu, D.; Diaconu, D.; Mangalagiu, V.; Danac, R.; Antoci, V.; Mangalagiu, I.I., Benzoquinoline Derivatives: An Attractive Approach to Newly Small Molecules with Anticancer Activity, *Int J Mol Sci (International Journal of Molecular Sciences)* **2023**, 24, 8124.

<https://doi.org/10.3390/ijms24098124>. (I.F.= 5.6)

1. Antoci, V.; **Oniciuc, L.**; Amariuca-Mantu, D.; Moldoveanu, C.; Mangalagiu, V.; Amarandei, A.M.; Lungu, C.N.; Dunca, S.; Mangalagiu, I.I.; Zbancioc, Ghe., Benzoquinoline Derivatives: A Straightforward and Efficient Route to Antibacterial and Antifungal Agents, *Pharmaceuticals* **2021**, 14, 335. <https://doi.org/10.3390/ph14040335> (I.F.= 4.6)

➤ *Precum și diseminate sub forma unor prezentări (orale/poster) la conferințe de profil din țară și străinătate*

1. Mangalagiu, I.I.; **Oniciuc, L.**; Antoci, V.; Mangalagiu, V.: Benzo[f]quinoline Derivatives: a NMR Study Concerning Structure Determination, *Adriatic NMR*, Croatia, June 1-4, **2023**. (Poster presentation, P09, pag. 55).

1-Adriatic_NMR_2023_Book_of_Abstracts.pdf

<https://adriatic-nmr-conference.hkd.hr/>

2. Antoci, V.; Amariuca-Mantu, D.; Diaconu, D.; **Oniciuc, L.**; Dănac, R.; Ciobanu, C.; Mangalagiu, V.; Mangalagiu, I.: Anticancer activity of new hybrid derivatives with benzo[f]quinoline skeleton, *CUKUROVA 9th INTERNATIONAL SCIENTIFIC RESEARCHES CONFERENCE*, October 9-11, Adana, Turcia, **2022**, pag 148, book of abstract, (oral presentation/on-line), www.iksadkongre.net

3. **Oniciuc, L.**; Antoci, V.; Amariuca-Mantu, D.; Diaconu, D.; Ciobanu, C.; Mangalagiu, V.; Mangalagiu, I.I.: Novel benzo[f]quinoline derivatives with antimicrobial properties, *Sesiunea de comunicări științifice a studenților, masteranzilor și doctoranzilor*, Ediția XIII, pag. 22, 28 Octombrie **2022**, Iasi, România. (Comunicare orală CO-09)

<https://www.chem.uaic.ro/ro/manifestari/scssmd2022.html>

4. Antoci, V.; Zbancioc, Ghe.; **Oniciuc, L.**; Amariuca-Mantu, D.; Moldoveanu, C.; Dănac, R.; Ciobanu, C.; Mangalagiu, V.; Mangalagiu, I.I.:

BENZO[F]QUINOLINIUM SALTS: ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITIES, *New frontiers in natural product chemistry*, June 4-5, **2021**, Chișinău, Moldova. (Poster presentation, pag. 21).

<http://dx.doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab14>

<https://www.chem.uaic.ro/ro/manifestari/scssmd2022.html>

<https://ichem.md/en/scientific-seminar-new-frontiers-natural-product-chemistry-2021>

Book of Abstracts / editors: Aculina Arîcu, Veaceslav Kulcițki, Editura: Institute of Chemistry, ISBN 978-9975-3336-7-2 (PDF). DOI: 10.19261/nfnpc.2021.

5. Amariuca-Mantu, D.; **Oniciuc, L.**; Diaconu, D.; Ciobanu, C.; Mangalagiu, I.I.; Mangalagiu, V.; Antoci, V.: Novel tetrahydropyrrolo-benzo[f]quinoline compounds: synthesis and characterizations. *4th International Conference on Sustainable Science and Technology (ICSuSaT-2021)* 01-02 october **2021**, ONLINE-TURKEY, poster 34. (poster presentation). <https://icsusat.net/icsusat-2021>