

UNIVERSITATEA “ALEXANDRU IOAN CUZA” DIN IAȘI

FACULTATEA DE CHIMIE

ȘCOALA DOCTORALĂ DE CHIMIE

**Noi compuși hibridi ce conțin
azaheterocicluri de cinci și șase atomi:
sinteză, structură și aplicații**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat,
Prof. univ. dr. Ionel I. MANGALAGIU**

**Student-doctorand,
Chimist Dumitrelea CUCU
(căs. DIACONU)**

2021

MULȚUMIRI

Cu deosebită stimă și considerație, doresc să aduc sincere mulțumiri celor care mi-au oferit suport în realizarea acestei teze de doctorat.

*La finalul stagiului doctoral, doresc să înaintez sincere mulțumiri conducătorului științific, **Prof. univ. dr. Ionel I. Mangalagiu**, pentru încrederea acordată de-a lungul anilor, permanenta îndrumare și pentru sprijinul oferit pe parcursul elaborării tezei de doctorat.*

*Doamnei **Lect. dr. Dorina Amăriucăi-Mantu**, îmi exprim recunoștința și mulțumirile pentru suportul acordat, a sfaturilor și a discuțiilor constructive care au contribuit la conturarea prezentei lucrări.*

*În egală măsură, mulțumesc membrilor comisiei de îndrumare, doamnei **Prof. univ. dr. habil. Cecilia Arsene**, domnului **Prof. univ. dr. habil. Romeo-Iulian Olariu** și doamnei **Lect. dr. Vasilichia Antoci**, pentru timpul, sfaturile și sugestiile oferite.*

*Mulțumesc membrilor din cadrul Centrului Integrat de Studii în Știința Mediului pentru Regiunea de Dezvoltare Nord-Est (CERNESIM), doamnei **CSIII dr. Cătălina Ciobanu** pentru înregistrarea spectrelor de rezonanță magnetică nucleară (RMN) și **ACS dr. Tiberiu Roman** pentru determinarea structurii de raze X a compușilor. Mulțumiri domnilor **Prof. univ. dr. habil. Romeo-Iulian Olariu** și **Prof. univ. dr. habil. Cecilia Arsene** pentru infrastructura existentă în cadrul centrului CERNESIM.*

*De asemenea, aduc mulțumiri doamnei **Prof. univ. dr. Ramona Dănac** pentru timpul și răbdarea acordate în clarificarea unor noțiuni de RMN.*

*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, Institutului Național de Cancer (NCI) din SUA pentru screening-ul activității anticanceroase și Institutului Național de Sănătate din SUA - TAACF (Center of Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility) pentru testarea compușilor împotriva *Mycobacterium tuberculosis*.*

*Nu în ultimul rând, mulțumesc familiei și soțului, **Vlad Diaconu**, pentru încurajări, răbdare și înțelegere. Mulțumesc că ați fost alături de mine și m-ați sprijinit în fiecare moment.*

Dumitrelea

Mulțumiri următoarelor proiecte pentru suportul acordat:

Proiecte câștigate prin competiție națională

- Proiect **PN-III-P1-1.1-MC-2018-0744**. Titlu acțiune: Proiecte de mobilitate pentru cercetători, MC-2018. Contract de finanțare nr. 159/06.07.2018. Participarea la *5th International Conference on Organic and Inorganic Chemistry* care a avut loc în Paris, Franța, 12-13 Iulie 2018.
- Proiect **PN-III-P1-1.1-MC-2019-2181**. Titlu acțiune: Proiecte de mobilitate pentru cercetători, MC-2019. Contract de finanțare nr. 447/29.11.2019. Participarea la *2nd World Chemistry Congress* care a avut loc în Roma, Italia, 28-29 Octombrie 2019.

Membri în proiect

- Proiect **POCU/380/6/13/123623**. Titlu acțiune: Doctoranzi și cercetători postdoctorat pregătiți pentru piața muncii. Contract de finanțare nr. 277/23.10.2019.
- Proiect **CNFIS-FDI-2019-0129**. Titlu acțiune: Cercetarea de Excelență în Domeniul Substanțelor Antimicrobiene, 2019.
- Mulțumiri proiectului POSCCE-O 2.2.1, SMIS-CSNR 13984-901, nr. 257/28.09.2010, CERNESIM, pentru înregistrarea spectrelor IR, a experimentelor RMN și de difracție de raze X.

CUPRINS

INTRODUCERE	1
I. STUDIU DE LITERATURĂ	3
I.1. Azaheterocicluri de cinci atomi: Imidazolul și Benzimidazolul	3
I.1.1. Imidazolul și derivați de imidazol	3
I.1.2. Benzimidazolul și derivați de benzimidazol	9
I.2. Azaheterocicluri de șase atomi: Piridina și Chinolina	12
I.2.1. Piridina și derivați de piridină	12
I.2.2. Chinolina și derivați de chinolină	17
I.3. Ultrasunetele în sinteza organică	23
I.3.1. Sunetul	23
I.3.2. Cavitația și originea efectelor ultrasunetelor	24
I.3.3. Generarea ultrasunetelor - traductor	25
I.3.4. Tipuri de echipamente sonochimice	26
I.4. Reacții de cicloadiție Huisgen 3+2 dipolare	28
I.4.1. Generalități	28
I.4.2. Sisteme 1,3-dipolare	30
I.4.3. Mecanismul reacțiilor de cicloadiție 3+2 dipolare	32
I.4.4. <i>N</i> -ilide	33
I.4.5. Reacții de cicloadiție 3+2 dipolare ale benzimidazoliu-ilidelor cu dipolarofili de tip alchinic simetric și nesimetric substituiți	37
II. CERCETĂRI PERSONALE	42
II.1. Designul, sinteza și caracterizarea compușilor hibridi țintă	43
II.1.1. Compuși hibridi piridin – imidazolici / benzimidazolici	45
II.1.2. Compuși hibridi piridin – <i>bis</i> (imidazolici) / <i>bis</i> (benzimidazolici)	51
II.1.3. Compuși hibridi chinolin – imidazolici / benzimidazolici având ca element de spațiere o grupare metilenamică	57
II.1.4. Compuși hibridi chinolin – imidazolici / benzimidazolici având ca element de spațiere o grupare etilenamică	62
II.1.5. Studiul comparativ privind sinteza compușilor hibridi în condiții convenționale <i>versus</i> neconvenționale	67
II.1.6. Concluzii	70
II.1.7. Diseminare și rezultate publicate din cadrul subcapitolului II.1	71
II.2. Reacții de cicloadiție Huisgen 3+2 dipolare ale benzimidazoliu-ilidelor cu un dipolarofil alchinic (acetilendicarboxilatul de dimetil - DMAD)	72

II.2.1. Studiul comparativ al reacțiilor de cicloadiție Huisgen 3+2 dipolare convențional <i>versus</i> ultrasunete, folosind trietilamina ca bază	74
II.2.2. Studiul comparativ al reacțiilor de cicloadiție 3+2 dipolare convențional <i>versus</i> ultrasunete, folosind butilenoxid	80
II.2.3. Studiul comparativ al reacțiilor de cicloadiție 3+2 dipolare convențional <i>versus</i> ultrasunete, folosind butilenoxid și TPCD	83
II.2.4. Studiul asupra reacțiilor de cicloadiție a imidazoliu-ilidelor la DMAD	90
II.2.5. Concluzii	94
II.2.6. Diseminare și rezultate publicate din cadrul subcapitolului II.2	95
II.3. Combinații complexe hibride chinolin-sulfonamidice (M^{2+}) cu activitate antibacteriană și antifungică	97
II.3.1. Designul, sinteza și caracterizarea compușilor hibridi chinolin-sulfonamidici	97
II.3.2. Evaluarea activității antimicrobiene a compușilor hibridi chinolin-sulfonamidici	107
II.3.3. Concluzii	109
II.3.4. Diseminare și rezultate publicate din cadrul subcapitolului II.3	111
II.4. Evaluarea activității biologice a compușilor hibridi sintetizați	112
II.4.1. Activitatea anticanceroasă a compușilor hibridi chinolin-imidazolici / benzimidazolici 14a-k / 15a-k	113
II.4.2. Activitatea anticanceroasă a compușilor hibridi chinolin-imidazolici / benzimidazolici 19a-k / 20a-k	118
II.4.3. Activitatea anticanceroasă a cicloaducțiilor cu structură chinolin-pirolbenzimidazolică 23a-i	122
II.4.4. Activitatea antimicrobiană a compușilor hibridi piridin-imidazolici / benzimidazolici 4a-f / 5a-f	124
II.4.5. Activitatea antimicrobiană a compușilor hibridi chinolin-imidazolici 14a-g	129
II.4.6. Activitatea antituberculoasă a compușilor hibridi piridin-(<i>bis</i>)imidazolici- / (<i>bis</i>)-benzimidazolici 7, 8, 9a-e / 10a-e	131
II.4.7. Concluzii	138
II.4.8. Diseminare și rezultate publicate din cadrul subcapitolului II.4	140
III. PARTEA EXPERIMENTALĂ	141
III.1. Materiale și echipamente	141
III.2. Procedeele de sinteză a compușilor și date spectrale	142
III.2.1. Procedeele de sinteză ale compușilor hibridi	142
III.2.2. Procedeele generale de sinteză în reacțiile de cicloadiție Huisgen 3+2 dipolare: clasic <i>versus</i> ultrasunete	190
III.2.3. Procedeele de sinteză ale combinațiilor complexe	205
III.3. Protocoale experimentale utilizate în evaluarea proprietăților biologice	208
III.3.1. Evaluarea activității anticanceroase	208
III.3.2. Evaluarea activității antibacteriene și antifungice	209
III.3.3. Evaluarea activității antituberculoase	211
CONCLUZII FINALE	219

BIBLIOGRAFIE	223
ABREVIERI	231
ANEXE	232
LISTĂ CONTRIBUȚII PERSONALE DIN TEZĂ	234
LUCRĂRI <i>IN EXTENSO</i>	237

INTRODUCERE

De-a lungul anilor, compușii azaheterociclici cu cinci și șase atomi au primit o atenție deosebită datorită aplicațiilor importante în domenii cum sunt cel farmacologic, industrial sau sintetic. Importanța compușilor heterociclici în domeniul farmacologic este subliniată prin prezența frecventă a unui heterociclu atât în structura compușilor biologic activi, și mai ales în cea a multor medicamente naturale și sintetice.

Din categoria compușilor heterociclici, clasa heterociclurilor cu azot reprezintă cea mai abundentă clasă din natură ca unitate structurală, aceste heterocicluri constituind scheletul de bază a multor medicamente, vitamine, pesticide, coloranți, pigmenți, materiale plastice, produse cosmetice, etc. Mai mult, fuziunea a două nuclee heterociclice diferite conduce la formarea unui nou tip de heterociclu, iar heterociclurile condensate cu cinci sau șase atomi reprezintă o sursă importantă de molecule bioactive. De asemenea, prezența în aceeași moleculă a două sau mai multor unități heterociclice, ar putea conferi noi proprietăți, diferite de a unităților respective, cu aplicații interesante pentru moleculele hibride obținute.

Ținând cont de toate aceste aspecte, subiectul ales pentru această teză de doctorat a fost designul, sinteza și studiul proprietăților biologice a unor noi molecule hibride care conțin în structura lor azaheterocicluri de cinci și șase atomi.

Moleculele hibride alese pentru a fi studiate pe parcursul stagiului de doctorat au fost obținute în urma fuziunii unităților farmacofore reprezentate de azaheterocicluri de cinci atomi (*imidazolul* și *benzimidazolul*) și azaheterocicluri de șase atomi (*piridina* și *chinolina*).

Urmând tradiția laboratorului de cercetare prof. dr. Magda Petrovanu, loc în care a fost efectuat stagiul doctoral, s-a dorit continuarea cercetărilor, a căror bază a fost pusă de către prof. dr. Magda Petrovanu și prof. dr. Ioan Zugrăvescu, în domeniul *N*-ilidelor, clasa cicloimoniu-ilidelor. Astfel, folosind chimia cicloimoniu-ilidelor, sărurile de cicloimoniu inițial obținute au fost transformate *in situ* în ilide, iar acestea au fost folosite ca și intermediari în reacțiile de cicloadiție 3+2 dipolare ale imidazoliu-ilidelor cu un dipolarofil alchilic simetric substituit, cu obținerea de noi molecule cu structură ciclică condensată.

O preocupare distinctă a constituit-o studierea efectelor induse de către iradierea cu ultrasunete a reacțiilor de obținere a compușilor hibridi și a compușilor cu structură

condensată, fiind astfel realizat un studiu comparativ covențional (reacții efectuate pe cale clasică) *versus* neconvențional (reacții efectuate sub iradierea cu ultrasunete).

Un alt obiectiv vizat în cadrul tezei l-a constituit obținerea de combinații complexe cu diverși cationi metalici divalenți, a căror liganzi au în structura lor nucleul chinolinic și un rest sulfonamidic (cunoscut pentru proprietățile antibacteriene) și evaluarea proprietăților biologice a acestora.

Nu în ultimul rând, s-a realizat evaluarea activității biologice (activitate anticanceroasă, activitate antibacteriană, activitate antifungică și activitate antituberculoasă) a moleculelor sintetizate în cadrul lucrării de doctorat.

Teza de doctorat, intitulată **Noi compuși hibridi ce conțin azaheterocicluri de cinci și șase atomi: sinteză, structură și aplicații**, este structurată în două părți principale: un *studiu de literatură* care se referă la activitatea biologică a derivaților de piridină, chinolină, imidazol și benzimidazol, ultrasunetele în sinteza organică dar și noțiuni despre domeniul reacțiilor de cicloadiție 3+2 dipolare ale cicloimoniu-ilidelor la diverși dipolarofili și partea de *cercetări personale* care cuprinde aspecte atât teoretice cât și rezultate experimentale referitoare la studiile efectuate asupra compușilor hibridi. (Figura A)

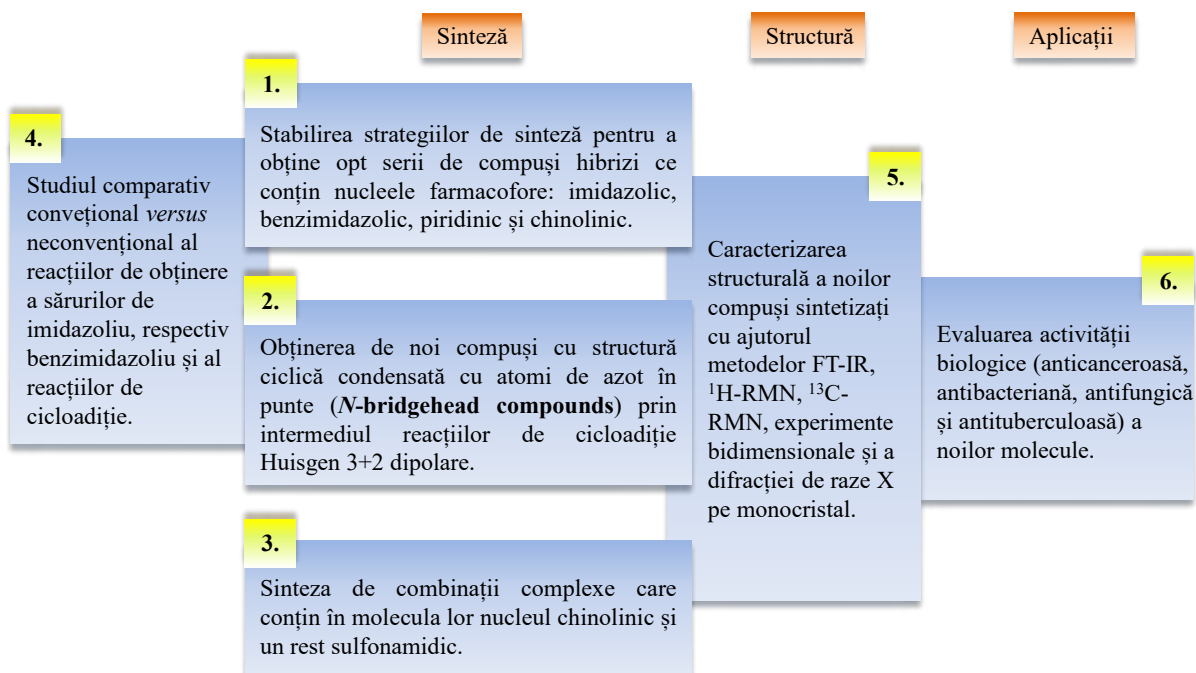


Figura A: Reprezentare schematică a obiectivelor tezei de doctorat **Noi compuși hibridi ce conțin azaheterocicluri de cinci și șase atomi: sinteza structură și aplicații**.

II. CERCETĂRI PERSONALE

II.1. Designul, sinteza și caracterizarea compușilor hibridi țintă

II.1.2. Compuși hibridi piridin – bis(imidazolici) / bis(benzimidazolici)

II.1.2.A) Design

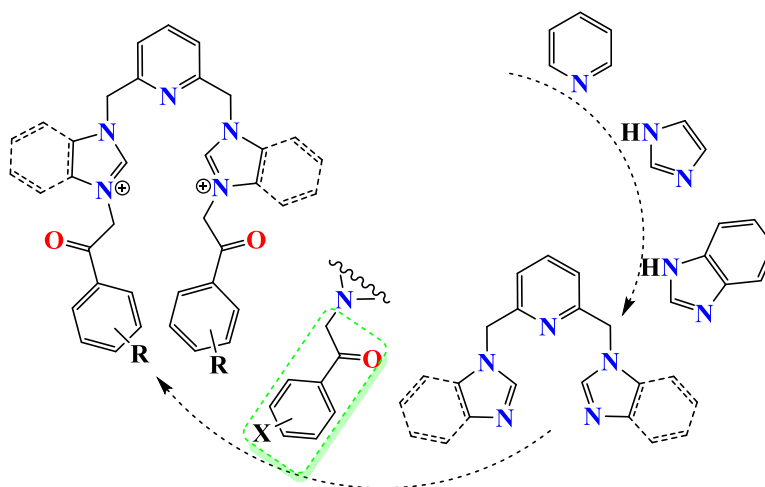


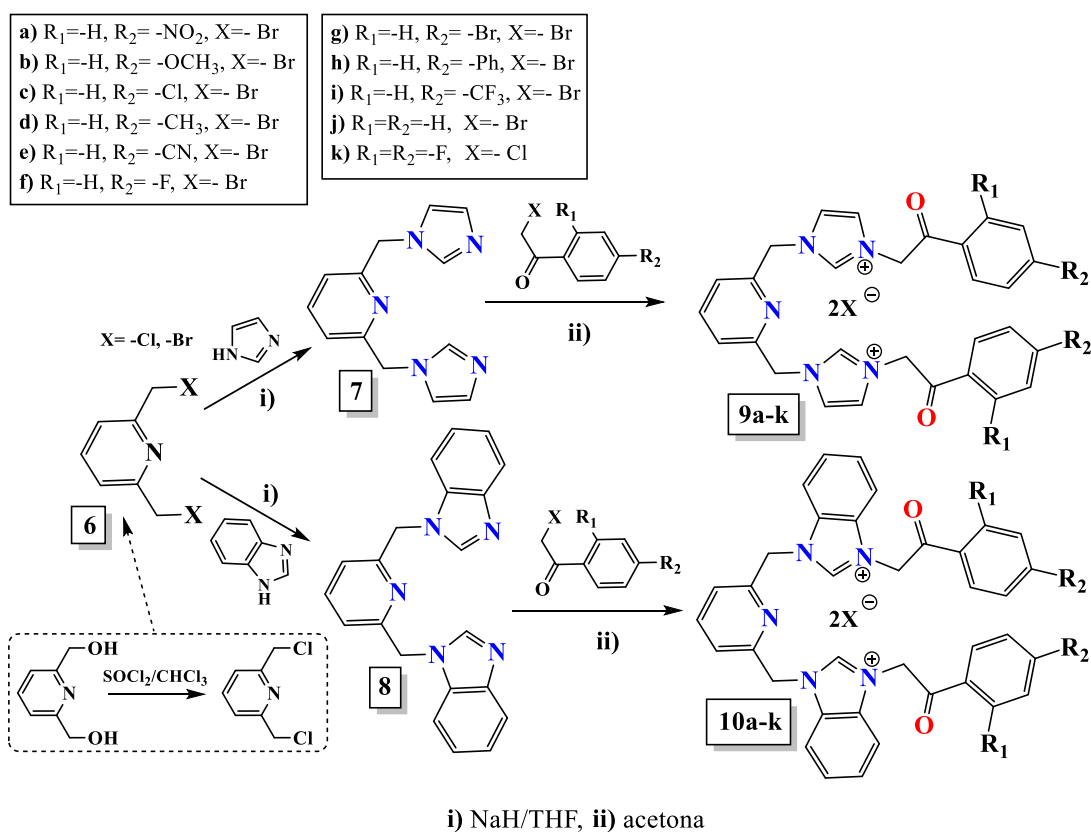
Figura II.8: Designul și structura generală a compușilor cu structură piridin – bis(imidazolică) / bis(benzimidazolică).

În cazul acestei clase de compuși studiul a vizat combinarea celor trei farmacofori piridina, imidazolul și benzimidazolul într-o altă manieră față de punctul II.1.1. Particularitatea acestor derivați constă în dispunerea de o parte și de alta a nucleelor imidazolic, respectiv benzimidazolic față de nucleul piridinic. Linker-ul dintre cei doi farmacofori este reprezentat de o unitate metilenică. Substituentul *p*-R benzoil aduce îmbunătățiri în privința acțiunii biologice care urmează a fi evaluată.^{105,106}

II.1.2.B) Sinteza compușilor

Obținerea acestor două serii de compuși implică două reacții de *N*-alchilare succesive. Pentru obținerea compușilor hibridi țintă, o primă etapă constă în reacția de *N*-alchilare a unității -NH- (din imidazol și benzimidazol) cu 2,6-bis-(bromometil)/ bis-(clorometil)piridină. Cei doi compuși halogenați sunt disponibili comercial, însă din considerente financiare 2,6-bis(clorometil)piridina a fost sintetizată în laborator utilizând 2,6-bis(hidroximetil)piridina și clorură de tionil). Această primă reacție conduce la formarea de derivați 2,6-

bis(imidazol)piridină și 2,6-bis(benzimidazol)piridină corespunzători **7** și **8**. Acești compuși sunt menționați în literatură, însă diferă metoda de sinteză.¹⁰⁷ A doua *N*-alchilare constă într-o reacție de cuaternizare a atomului de azot *N*³ din fragmentul imidazolic / benzimidazolic cu derivați halogenați cu reactivitate mărită de tipul acetofenonelor diferit substituie la nivelul ciclului benzenic, fiind obținuți derivații **9a-k** și **10a-k**. (Schema II.2)



Schema II.2: Sinteza compușilor hibridi piridin-bis(imidazolici) / bis(benzimidazolici) 7-10.

II.1.2.C) Caracterizare structurală

Analizele spectrale IR, ¹H-RMN, ¹³C-RMN precum și experimentele bidimensionale confirmă structura compușilor nou sintetizați.

Analiza spectrală ¹H-RMN a compusului **9i**, ales ca reprezentant al *seriei III*, se evidențiază semnalele care aparțin atomilor de hidrogen aromatici H₂ (din nucleul imidazolic), H₃ (din nucleul acetofenonic) și H₄ (din nucleul piridinic), respectiv alifatici din cele două grupări metilen (CH₂-α piridina) și (CH₂-β benzoil). Cel mai deplasat semnal din spectru aparține atomului de hidrogen din nucleul imidazolic H₂ (δ= 9.24 ppm, s), efect datorat vecinătății atomilor de azot din scheletul imidazolic, unul având sarcină pozitivă. Următorul

semnal aparține protonului H_{3''} (δ = 8.11 ppm, d) din unitatea *p*-fenilacetofenonică. Dezecranarea este explicată de efectul atrăgător de electroni al grupării cetonice din poziția *orto*. În zona aromatică se remarcă semnalul atomului de hidrogen H₄ din nucleul piridinic (δ = 8.06-8.03 ppm, t). Semnalele atomilor de hidrogen din grupările metilenice apar sub formă de singlet la deplasări chimice mari, în concordanță cu substituenții lor la 6.16 ppm (CH₂- β benzoil), respectiv 5.73 ppm (CH₂- α piridină). (Figura II.9)

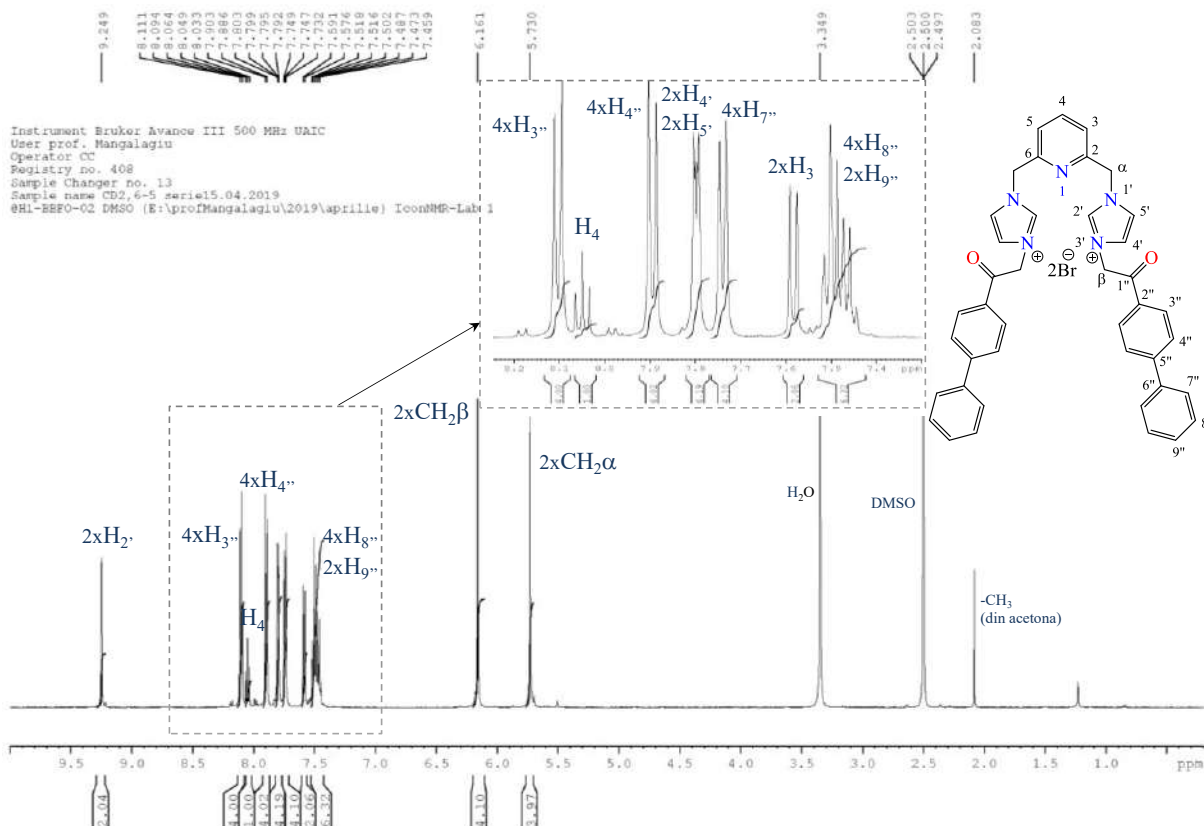


Figura II.9: Spectrul ¹H-RMN al compusului hibrid piridin-*bis*(imidazolic) **9i**.

În spectrul ¹³C-RMN al compusului **9i** cele mai importante semnale sunt furnizate de atomii de carbon C_{1'}, C₂ și C_{5''}. Semnalul atomului de carbon din gruparea carbonil cetonică apare la o valoare a deplasării chimice de 191.04 ppm, urmând celelalte două semnale ale atomilor de carbon cuaternari din poziția α față de atomul de azot piridinic C₂ (δ = 153.67 ppm) și atomul de carbon din poziția *para* a fragmentului *p*-fenilacetofenonic C_{5''} (δ = 145.72 ppm). Atomii de carbon din grupările metilenice furnizează semnale la valori ale deplasărilor chimice de 55.60 ppm (CH₂- β benzoil), respectiv 52.70 ppm (CH₂- α piridină). Celelalte semnale sunt, de asemenea, în concordanță cu structura propusă. (Figura II.10)

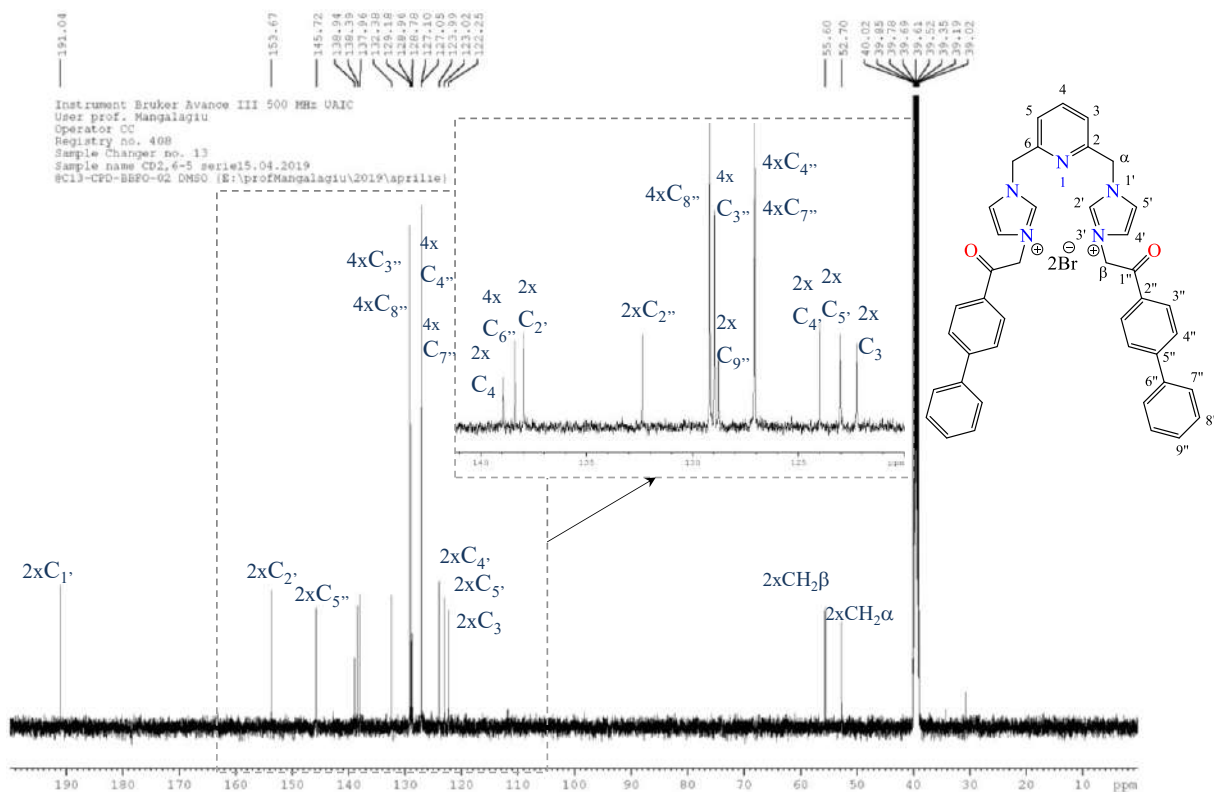


Figura II.10: Spectrul ^{13}C -RMN al compusului hibrid piridin-*bis*(imidazolic) **9i**.

Reprezentantul *seriei IV* piridin - *bis*(benzimidazolice) este compusul hibrid **10h**. În spectrul ^1H -RMN al acestuia se disting semnalele atomilor de hidrogen metilenici, ce apar la deplasări chimice mari, datorită dezecranării induse de atomii de azot din nucleul imidiazolic și a grupărilor carbonil, la $\delta = 6.36$ ppm (CH_2 - β benzoil), respectiv $\delta = 6.02$ ppm (CH_2 - α benzoil). În zona aromatică semnalele atomilor de hidrogen din nucleul benzimidazolic, piridinic și cel fenilic apar, majoritar, suprapuse datorită valorilor apropiate ale deplasărilor chimice. Se remarcă semnalul atomilor de hidrogen din nucleul fenilic $\text{H}_{4''}$ ($\delta = 7.33$ ppm, t) ce apare sub formă de triplet datorită cuplajului cu atomul de fluor vecin. În spectrul ^{13}C -RMN, semnalele atomilor de carbon apar în linii mari la fel ca în cazul compusului **9h**. Semnalele distinctive aparțin atomilor de carbon din restul acetofenonic direct legați de atomii de fluor, datorită cuplajului cu aceștia, $\text{C}_{5''}$ ($\delta = 167.01$ ppm, $J_{5''-F} = 255$ Hz, dd), $\text{C}_{7''}$ ($\delta = 163.90$ ppm, $J_{7''-F} = 257.5$ Hz, dd), dar și cele din nucleul fenilic, în special tripletul atomului de carbon situat între cei doi atomi de fluor $\text{C}_{6''}$ ($\delta = 105.49$ ppm, $J_{6''-F} = 27.5$ Hz, t). (Figura II.11)

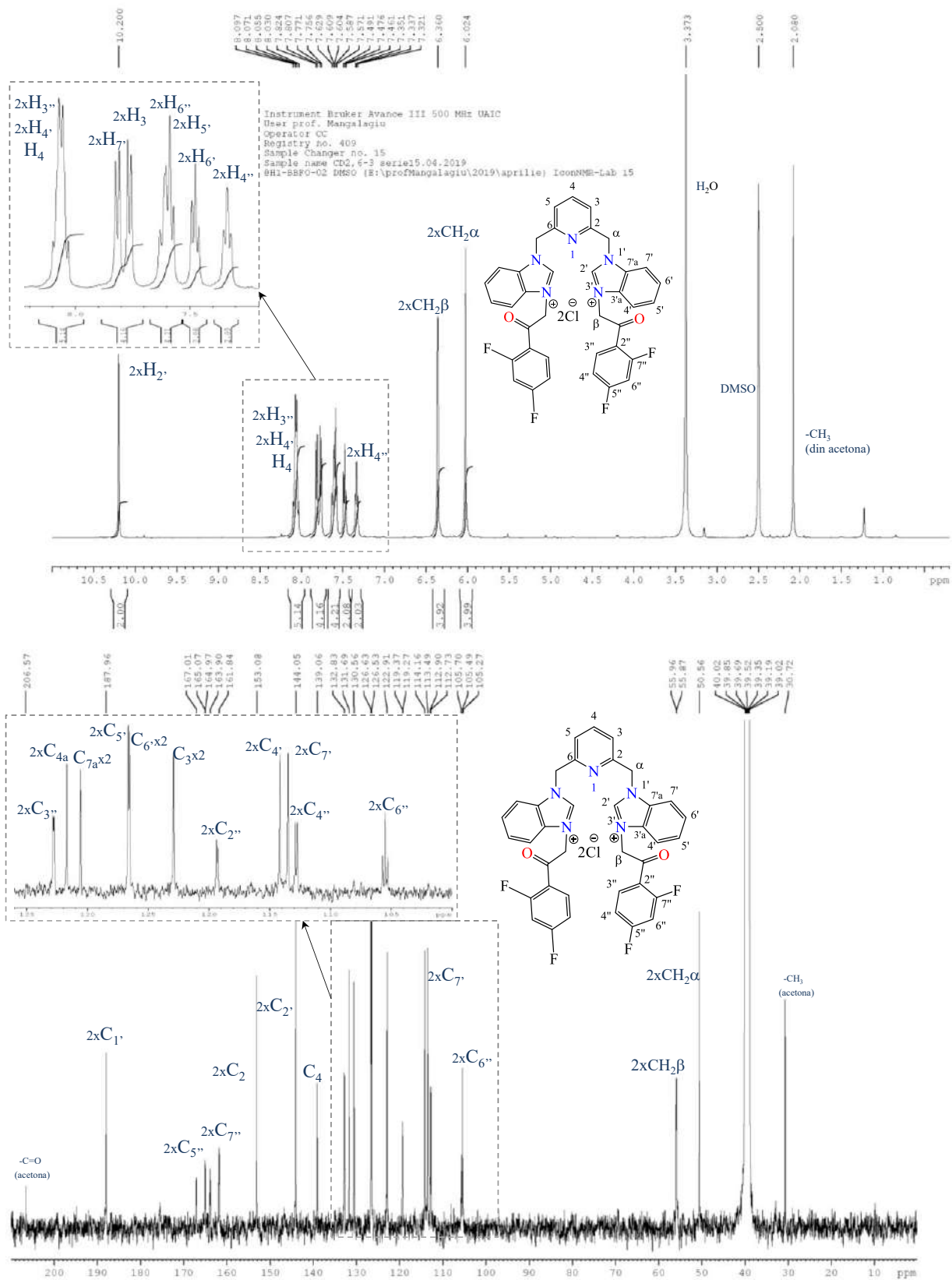


Figura II.11: Spectrele ¹H-RMN și ¹³C-RMN ale compusului hibrid piridin-bis-(benzimidazolic) 10h.

Atribuirea atomilor de carbon cuaternari a fost posibilă utilizând corelațiile heteronucleare (^1H - ^{13}C)-HMBC, experimente în care se observă corelațiile atomilor de hidrogen cu atomii de carbon separați prin două sau trei legături. În **Figura II.12** se pot remarca următoarele corelații: corelația atomilor de hidrogen din gruparea metilenică CH_2 - β și a atomului de hidrogen din nucleul fenilic $\text{H}_{3''}$ cu atomul de carbon cetonic $\text{C}_{1''}$, și corelațiile atomilor de hidrogen din gruparea metilenică CH_2 - α , H_3 și H_4 cu atomul de carbon cuaternar din nucleul piridinic C_2 . Protonii $\text{H}_{3''}$, $\text{H}_{4''}$ și $\text{H}_{6''}$ dau corelații cu atomul de carbon cuaternar $\text{C}_{5''}$, iar protonii $\text{H}_{3''}$ și $\text{H}_{6''}$ dau corelații cu atomul de carbon cuaternar $\text{C}_{7''}$.

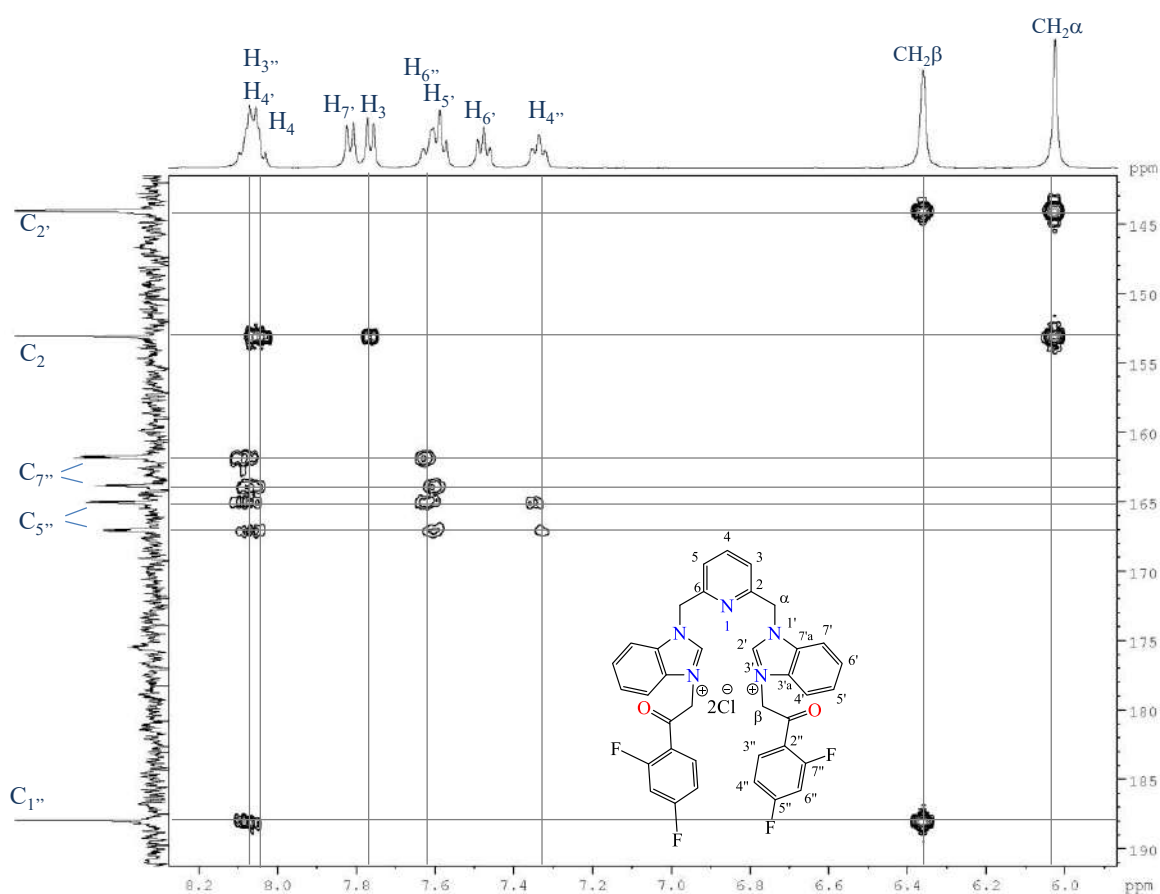


Figura II.12: Spectrul-detaliu zona aromatică (^1H - ^{13}C)-HMBC al compusului hibrid piridin-*bis*(benzimidazolic) **10h**.

II.3. Combinații complexe hibride chinolin-sulfonamidice (M^{2+}) cu activitate antibacteriană și antifungică

O clasă aparte de derivați chinolinici, cărora li s-a acordat o atenție deosebită de către comunitatea științifică sunt complexii chinolin-sulfonamidici, studiați, în special, pentru proprietățile lor fotoluminiscente (în cea mai mare parte fluorescente).^{114,115} În ceea ce privește activitatea biologică, acești compuși au fost evaluați în special pentru proprietățile lor antiprotozoare^{116,117} și s-au găsit foarte puține date cu privire la activitatea lor antibacteriană și antifungică.¹¹⁸

Având în vedere potențialul biologic al nucleului chinolinic, dar și al fragmentului sulfonamidic (în special antimicrobian),^{103,119,120} precum și cel al combinației chinolina-sulfonamidă (anti-HIV),¹²¹ s-a decis combinarea celor două fragmente farmacofore cu activitatea biologică complementară dată de cationul M^{2+} (M^{2+} : Zn^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Cd^{2+}), cu obiectivul final de a obține o activitate biologică îmbunătățită și proprietăți farmacocinetice mai bune.

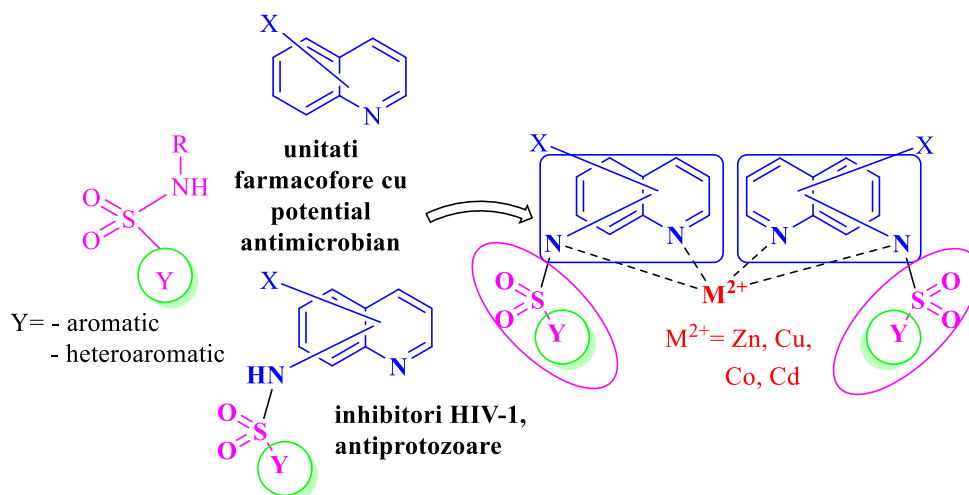
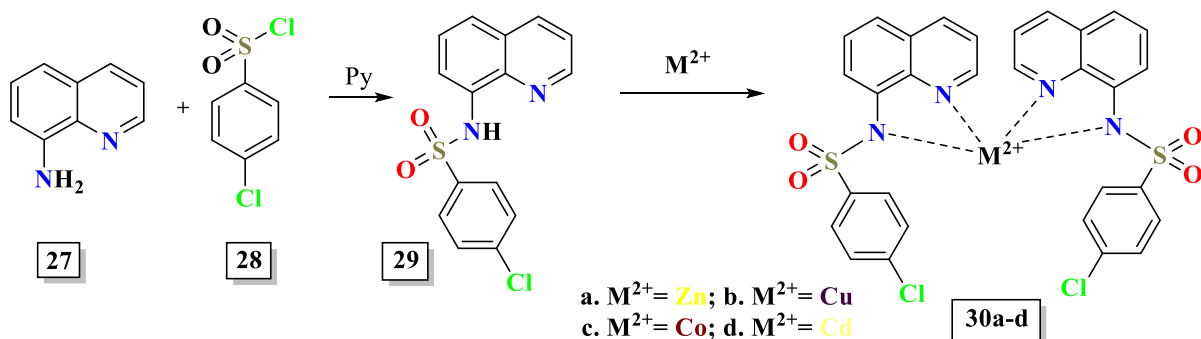


Figura II.33: Design in clasa compușilor hibridi chinolin-sulfonamidici.

II.3.1. Designul, sinteza și caracterizarea compușilor hibridi chinolin-sulfonamidici

La fel ca în cazurile raportate în literatură,^{115–117} calea generală de obținere a compușilor de interes implică o procedură simplă și eficientă, în două etape. Primul pas constă în reacția de *N*-acilare a 8-aminochinolinei cu clorura de benzensulfonil, când se obține

ligandul corespunzător chinolin-sulfonamidic. A doua etapă constă în complexarea ligandului cu acetat de metal (Cu^{2+} , Co^{2+} , Cd^{2+}) sau clorură (Zn^{2+}). (Schema II.14)



Schema II.14: Sinteza complexilor 30a-d.

Structura compușilor a fost dovedită prin analize spectrale (FT-IR, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN) și experimente bidimensionale ($(^1\text{H}-^1\text{H})$ -COSY, $(^1\text{H}-^{13}\text{C})$ -HMQC și $(^1\text{H}-^{13}\text{C})$ -HMBC) și determinarea structurii de raze X pe monocristal.

În Figura II.34 este reprezentată suprapunerea spectrelor FT-IR ale ligandului sulfonamidic 29 și a complexelor 30a-d. Benzile reprezentative, împreună cu atribuirea lor este redată în Tabelul II.9.

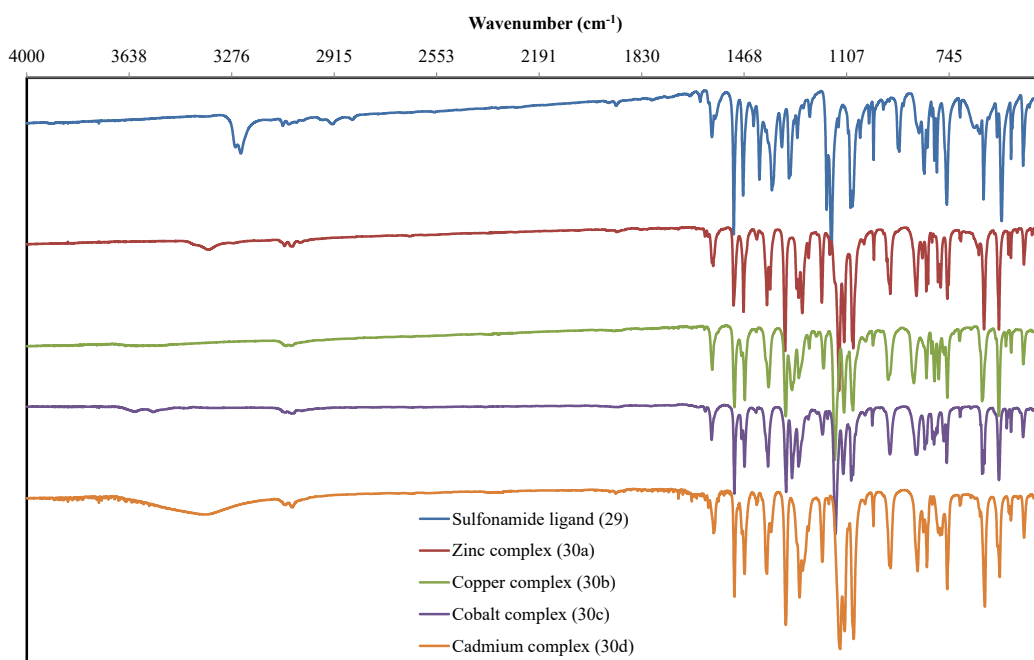


Figura II.34: Spectrul FT-IR al ligandului (29), complexului cu zinc (30a), complexului cu cupru (30b), complexului cu cobalt (30c) și complexului cu cadmiu (30d).

Banda de la 3267 cm^{-1} (intensitate medie), care corespunde vibrației de întindere a grupării -NH în ligand, nu se mai regăsește în spectrele complexelor, confirmând deprotonarea atomului de azot sulfonamidic și coordinarea acestuia cu ionul metalic. Benzile corespunzătoare vibrațiilor de valență asimetrică și simetrică ale grupării sulfonil în ligand apar la 1372 cm^{-1} , respectiv 1177 cm^{-1} , în timp ce în spectrele complexelor sunt deplasate cu $\approx 20\text{ cm}^{-1}$ la numere de undă mai mari, respectiv $\approx 40\text{ cm}^{-1}$ la numere de undă mai mici. Banda datorată grupării sulfonil este împărțită în spectrele complexelor, datorită orientării spațiale diferite a acestei grupări, așa cum arată și structurile de raze X. (**Figura II.38** și **Figura II.39**) De asemenea, se observă o schimbare similară cu $\approx 20\text{ cm}^{-1}$ la numere de undă mai mari pentru vibrația de valență $S\text{-N}$ în spectrele complexelor, probabil pentru că atomul de azot este implicat în legarea de atomul de metal. Celelalte benzi apar la numere de undă în conformitate cu structurile propuse atât în ligandul liber cât și în complexe.

Tabel II.9: Benzile reprezentative din ligandul sulfonamidic și ale complexelor săi cu ioni divalenți Zn^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} și Cd^{2+} .

$\nu\text{ (cm}^{-1}\text{)}$	Ligandul sulfonamidic (29)	Complex Zinc (30a)	Complex Cupru (30b)	Complex Cobalt (30c)	Complex Cadmiu (30d)
$\nu_{\text{N-H}}$	3267(m)	-	-	--	-
ν_{asSO_2}	1372(s-m)	1389(s-m)	1385(s-m)	1386(s-m)	1392(s-m)
ν_{symSO_2}	1177(s)	1138(s)	1155(s)	1151(s)	1136(s)
$\nu_{\text{C-N}}$	1584(m)	1583(m)	1583(m)	1584(m)	1578(m)
$\nu_{\text{S-N}}$	927(m)	954(m)	954(m)	961(m)	957(m)
$\nu_{\text{C-S}}$	624(s)	624(s)	629(s)	624(s)	621(s)

ν - stretching; s- strong; m- medium; w- weak; as- asymmetric; sym- symmetric

Spectrele $^1\text{H-RMN}$ și $^{13}\text{C-RMN}$ ale ligandului sulfonamidic (**29**) și ale complexelor săi (**30a**, **30d**) prezintă deplasări chimice caracteristice care sunt în acord cu structurile propuse. În ceea ce privește spectrele RMN ale complexelor Cu^{2+} și Co^{2+} , acestea nu au putut fi înregistrate datorită proprietăților magnetice diferite (paramagnetice).

Cel mai reprezentativ semnal din spectrele $^1\text{H-RMN}$ (**Figura II.35**), corespunzător atomului de hidrogen din gruparea sulfonamidică H_9 apare în ligand la o valoare a deplasării chimice de 10.20 ppm . Acest semnal nu se mai regăsește în spectrele complexelor, fiind o dovadă solidă a complexării cu ionul metalic. Se remarcă, de asemenea, că semnalele atomilor de hidrogen din apropierea ionului metalic H_2 , H_3 , H_4 (din nucleul chinolinic) sunt dezecranate

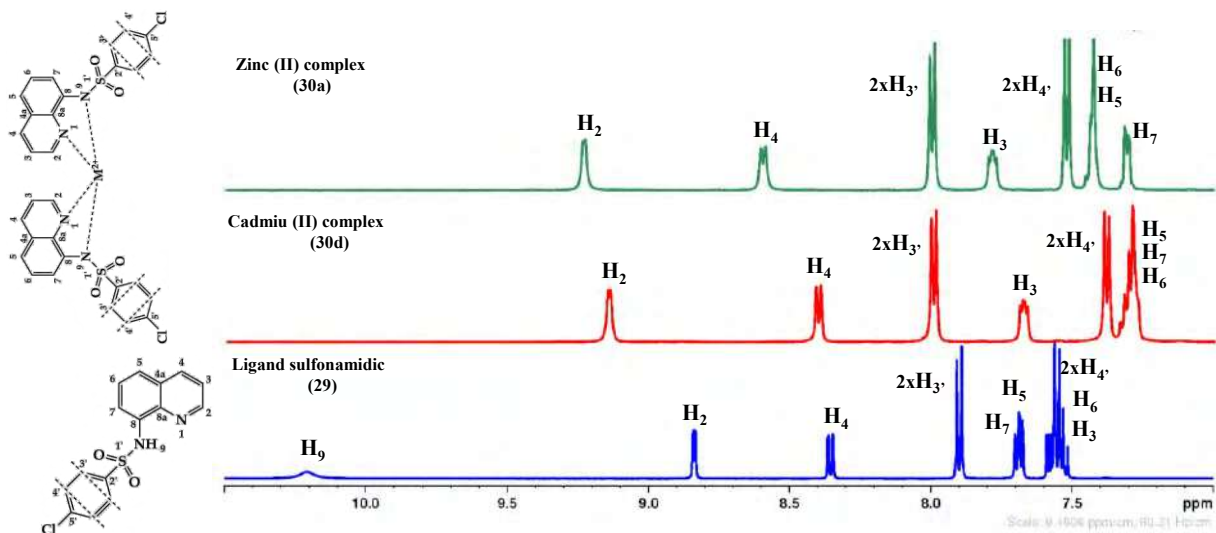
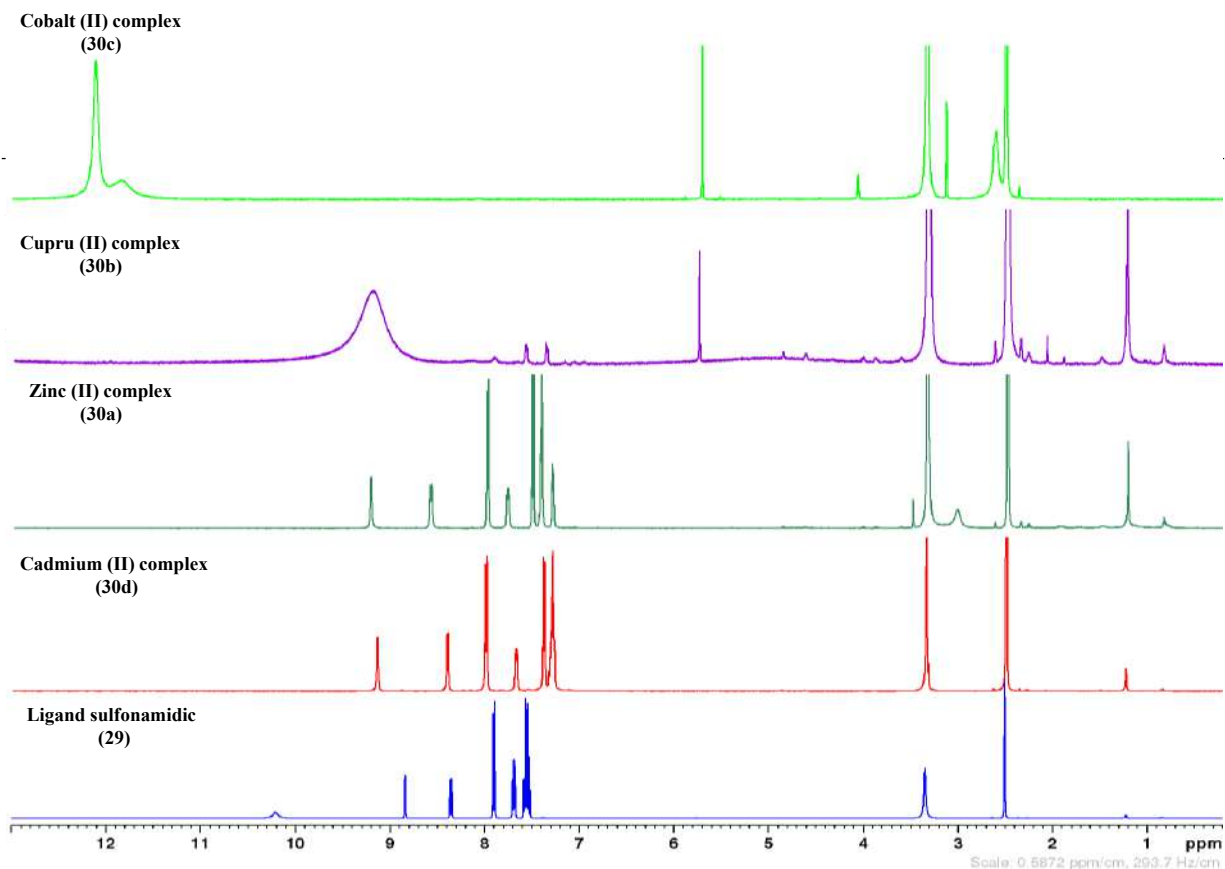


Figura II.35: Spectrul ^1H -RMN pentru ligandul sulfonamidic (**29**) și complexii săi (**30a-d**). În partea de jos este reprezentat un detaliu al zonei aromatice (7-11 ppm).

Considerații similare pot fi făcute și pentru spectrele ^{13}C -RMN (**Figura II.36**). Cele mai relevante semnale din spectrele suprapuse corespund atomilor de carbon $\text{C}_{2'}$, C_8 , C_5 și C_7 . În spectrele complexelor, atomul de carbon $\text{C}_{2'}$ apare la o valoare a deplasării chimice de aproximativ 142 ppm, lucru datorat efectului puternic de dezecranare al grupării sulfonamidice și al ionului metalic, în timp ce atomul de carbon C_8 (atom de carbon cuaternar din nucleul chinolinic) apare la o valoare a deplasării chimice de 141 ppm, din același motiv. Comparativ

cu ligandul sulfonamidic, în spectrele complexelor, acești atomi de carbon apar mai deplasați cu aproximativ 8 ppm pentru C₈, respectiv cu 4 ppm pentru C₂, datorită efectului puternic de dezecranare al ionului metalic. Atomii de carbon cei mai ecranati sunt C₅ și C₇. În spectrele complexelor acești atomi de carbon apar la valori ale deplasărilor chimice de 117 ppm (C₅), respectiv 115 ppm (C₇), fiind mai ecranati comparativ cu atomii de carbon din ligand cu aproximativ 20 ppm pentru C₅, respectiv 2 ppm pentru C₇.

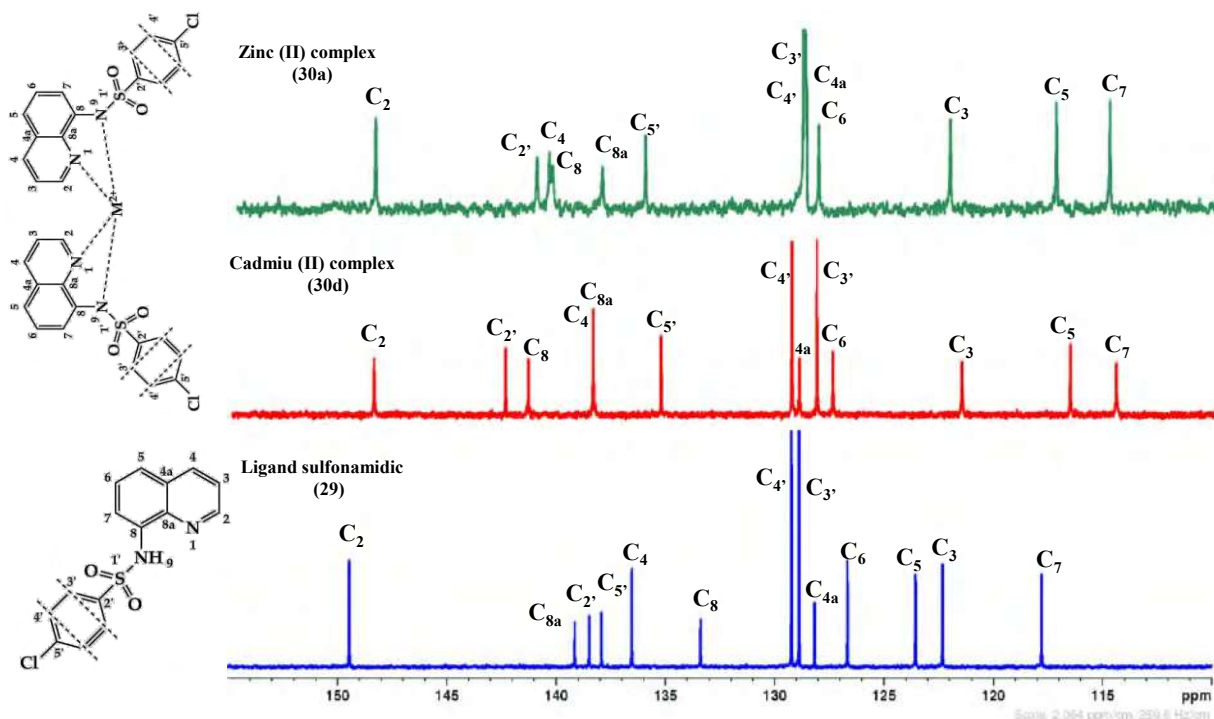


Figura II.36: Spectrul ¹³C-RMN (detaliu 110-160 ppm) pentru ligandul sulfonamidic (29) și complexii cu Zn (II) și Cd(II) (30a și 30d).

În cazul compușilor 30a, 30b și 30c, structura acestora a fost atribuită cu ajutorul analizei raze X pe monocristal (pentru complexul 30d încă nu s-a reușit creșterea de cristale optime pentru analiză).

Pentru a obține complexii sub formă cristalină, precipitatele sunt dizolvate în CH₂Cl₂ (30b) și CHCl₃ (30a și 30c) și, la temperatura camerei, în timp, se formează cristale.

- **Complexul de Cu (30b)**

Complexul de cupru $C_{30}H_{20}Cl_2CuN_4O_4S_2 \cdot 0.25 (CH_2Cl_2)$ cristalizează într-un sistem monoclinic cu grup de simetrie $I2/a$ și parametri $a = 17.1674 \text{ \AA}$, $b = 15.2452 \text{ \AA}$, $c = 24.2159 \text{ \AA}$, $\alpha = \gamma = 90^\circ$ și $\beta = 104.56^\circ$, care ocupă un volum total de 6134.1 \AA^3 (**Figura II.37b**). Celula elementară este formată din 8 unități asimetrice (U.A.), fiecare dintre acestea fiind reprezentată de o moleculă de complex Cu (II) și $\frac{1}{4}$ molecule de solvent de cristalizare CH_2Cl_2 (diclorometan) caracterizate prin lipsa interacțiunilor de tip intermolecular, conform reprezentării din **Figura II.37a**. Cationul de Cu^{2+} este complexat de ligandul bidentat $C_{15}H_{10}ClN_2O_2S$ prin intermediul atomilor $N_{\text{chinolinic}}$ și $N_{\text{sulfonamidic}}$ formând astfel un tetraedru neregulat. Lungimea legăturilor $Cu-N_{\text{chinolinic}}$ reprezentate prin interacțiunea $Cu-N1$ (1.979 \AA) și $Cu-N3$ (1.993 \AA) diferă comparativ cu legăturile de tip $Cu-N_{\text{sulfonamidic}}$ $Cu-N2$ (1.960 \AA) și $Cu-N4$ (1.944 \AA), aspect prezentat și în alte studii din literatura de specialitate.^{116,117} Împachetarea moleculelor în cristal sub o dispunere $2 \times 2 \times 2$ după axele a , b și c este ilustrată în **Figura II.37c**. Vizualizarea după axa a și axa b indică formarea unor canale de solvent de cristalizare CH_2Cl_2 , precum și o dispunere intercalată a moleculelor de complex cu cele ale solventului.

Informațiile structurale și cele referitoare la analiza prin difracție de raze X a acestui complex se regăsesc în fișierul cu extensia .cif înregistrat în baza de date CCDC (Cambridge Crystallographic Data Centre) cu numărul de depozitare [2024121](#) – cod de referință QUWBOC.

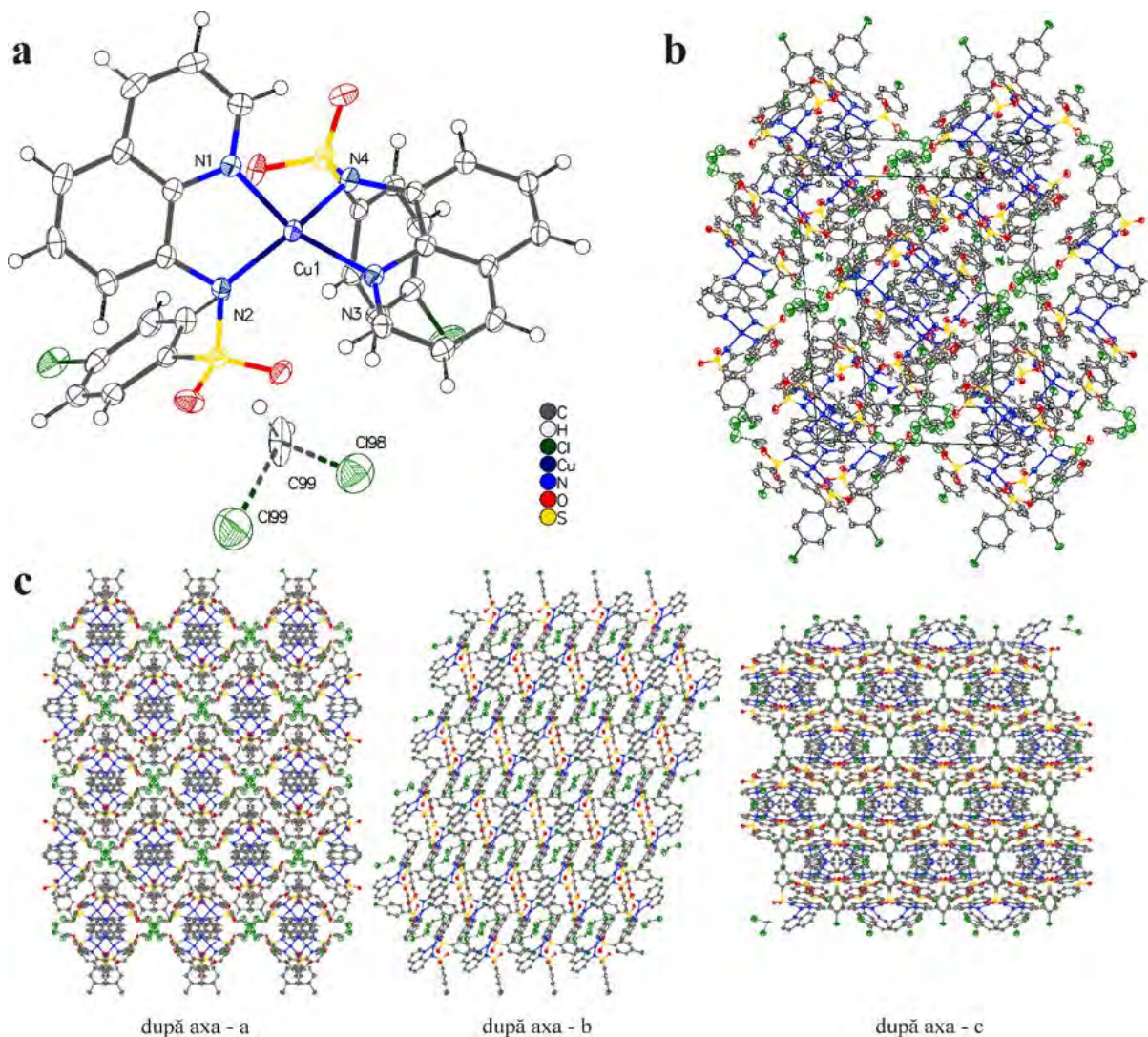


Figura II.37: Unitatea asimetrică a complexului $C_{30}H_{20}Cl_2CuN_4O_4S_2 \cdot 0.25(CH_2Cl_2)$ (a), celula elementară (b) și împachetarea moleculelor în cristal după axele a, b și c (c).

- **Complexul de Co (30c)**

Complexul $Co[C_{15}H_{10}ClN_2O_2S]_2$ are unitatea asimetrică formată dintr-o singură moleculă de compus, conform celei prezentate în **Figura II.38a**. Aceasta cristalizează într-un sistem monoclinic cu grup de simetrie $P2_1/n$ și parametri $a = 12.1381 \text{ \AA}$, $b = 15.5893 \text{ \AA}$, $c = 16.1980 \text{ \AA}$, $\alpha = \gamma = 90^\circ$ și $\beta = 106.34^\circ$, care ocupă un volum total de 2941.15 \AA^3 . (**Figura II.38b**) În celula elementară se regăsesc 4 unități asimetrice compacte care nu permit localizarea unei molecule de solvent de cristalizare. Cele două molecule de ligand realizează fiecare câte 2 legături cu cationul Co^{2+} prin intermediul atomilor $N_{\text{chinolinic}}$ și $N_{\text{sulfonamidic}}$ formând asmenenea complexului de Cu prezentat anterior un tetraedru neregulat. Distanța

legăturilor Co- $N_{\text{chinolinic}}$ precum și a celor Co- $N_{\text{sulfonamidic}}$ diferă astfel: Co-N2 = 2.038 Å, Co-N4 = 2.029 Å, Co-N1 = 1.970 Å și Co-N3 = 1.983 Å. Dispunerea moleculelor în cristal 2x2x2 arată un grad de compactare mare, fără goluri interstițiale și fără interacțiuni de tip intermoleculare. Vizualizarea după axa b indică o împachetare stratificată a moleculelor în cristalul complexului de cobalt.

Informațiile structurale și cele referitoare la analiza prin difracție de raze X a acestui complex se regăsesc în fișierul cu extensia .cif înregistrat în baza de date CCDC (Cambridge Crystallographic Data Centre) cu numărul de depozitare [1996912](https://doi.org/10.1107/201901001) – cod de referință QUWMAZ.

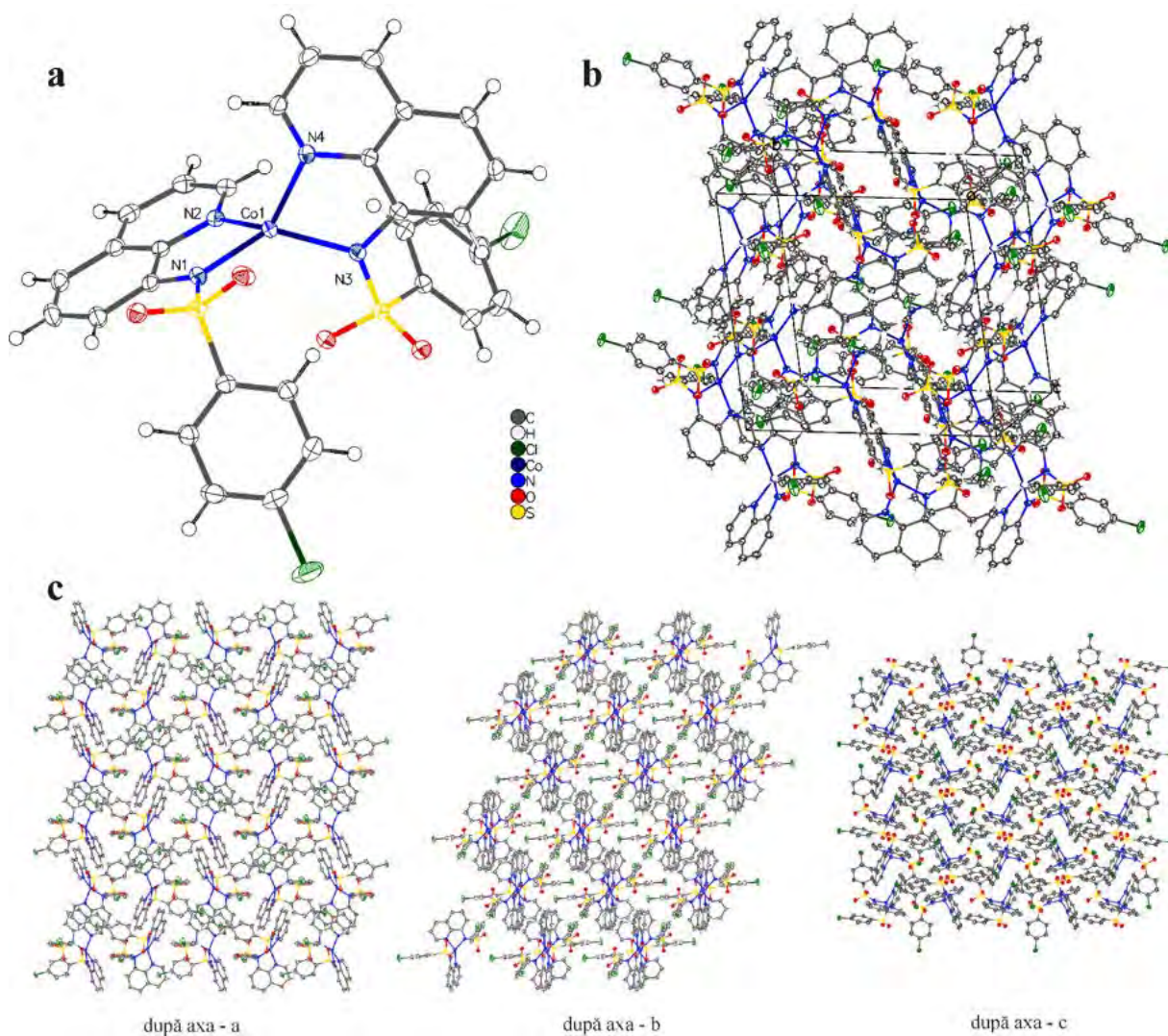


Figura II.38: Unitatea asimetrică a complexului $C_{30}H_{20}Cl_2CoN_4O_4S_2$ (a), celula elementară (b) și împachetarea moleculelor în cristal după axele a, b și c (c).

- **Complexul de Zn (30a)**

Din punct de vedere structural, complexul $\text{Zn}[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}]_2$ este asemănător celui de Co^{2+} datorită formării unei rețele de cristalizare de tip monoclinic cu grup de simetrie $P2_1/n$ și parametri $a = 12.1602 \text{ \AA}$, $b = 15.5478 \text{ \AA}$, $c = 16.1786 \text{ \AA}$, $\alpha = \gamma = 90^\circ$ și $\beta = 106.007^\circ$, care ocupă un volum total de 2940.20 \AA^3 . (Figura II.39b) Celula elementară este formată de 4 unități asimetrice, fiecare fiind reprezentată de câte o moleculă de complex așa cum este ilustrat în Figuri 39a. Cationul Zn^{2+} realizează 4 legături ce cele 2 molecule de ligand bidentat prin intermediul atomilor de azot cu lungimi ale legăturilor: $\text{Zn}-\text{N1} = 2.043 \text{ \AA}$, $\text{Zn}-\text{N2} = 1.973 \text{ \AA}$, $\text{Zn}-\text{N3} = 2.030 \text{ \AA}$ și $\text{Zn}-\text{N4} = 1.988 \text{ \AA}$. Împachetarea moleculelor în cristal este compactă, fără posibilitatea de acceptarea a unui solvent.

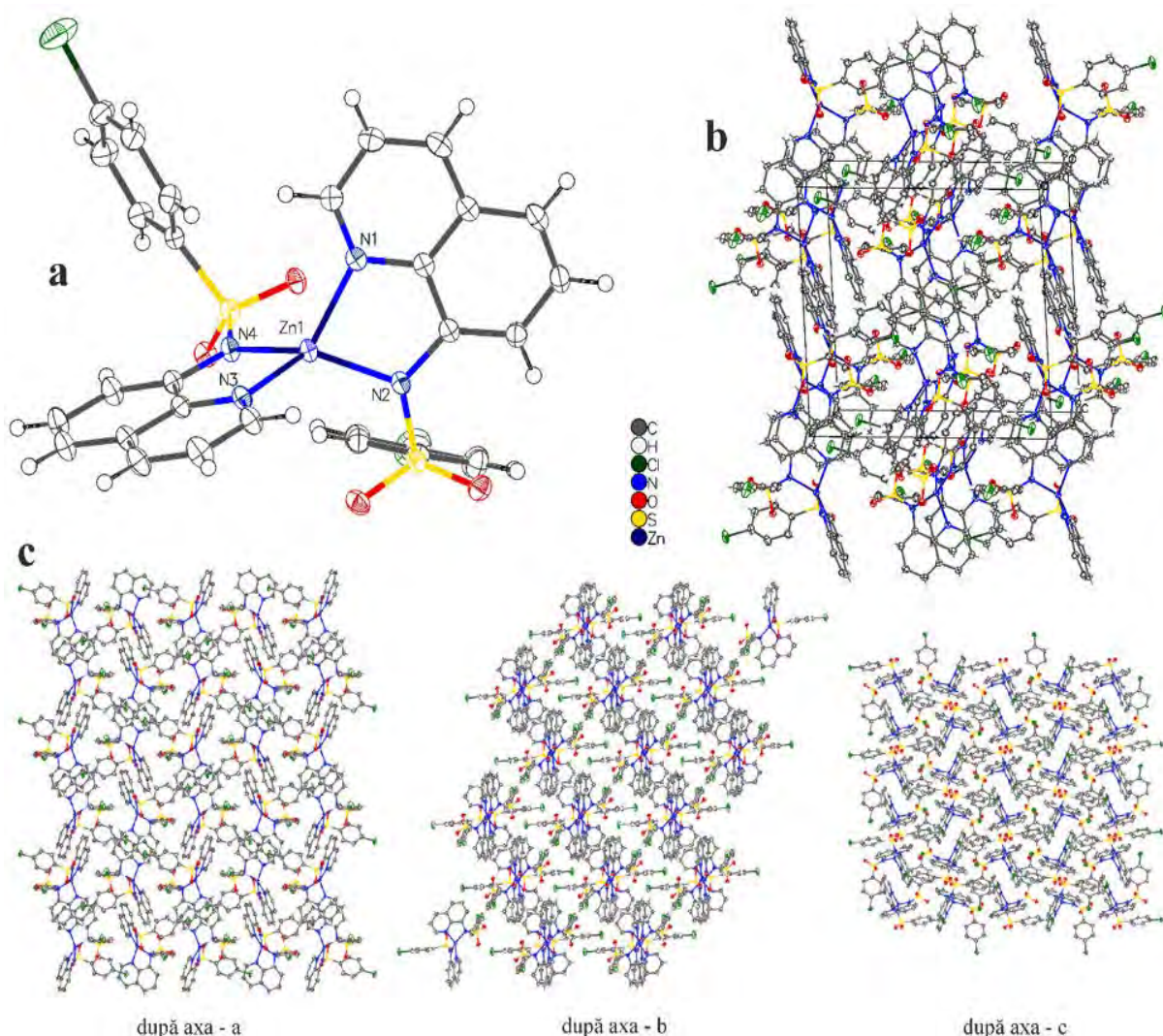


Figura II.39: Unitatea asimetrică a complexului $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2\text{Zn}$ (a), celula elementară (b) și împachetarea moleculelor în cristal după axe a, b și c (c).

Informațiile structurale și cele referitoare la analiza prin difracție de raze X a complexilor de Zn²⁺ și a celor de Cu²⁺ și Co²⁺ se regăsesc în **Tabelul II.10**.

Tabelul II.10: Datele cristalografice și informațiile structurii rafinate ale complexilor cu Zn (**30a**), Cu (**30b**) și Co (**30c**).

Empirical formula	C _{30.25} H _{20.5} Cl _{2.5} CuN ₄ O ₄ S ₂ (30b)	C ₃₀ H ₂₀ Cl ₂ CoN ₄ O ₄ S ₂ (30c)	C ₃₀ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₄ S ₂ Zn (30a)
Formula weight	720.29	694.45	700.89
Temperature/K	100.0(2)	100.0(2)	100.0(10)
Crystal system	monoclinic	monoclinic	monoclinic
Space group	I2/a	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n
a/Å	17.1674(5)	12.1381(2)	12.1602(5)
b/Å	15.2452(5)	15.5893(2)	15.5478(5)
c/Å	24.2159(8)	16.1980(3)	16.1786(6)
α/°	90	90	90
β/°	104.5670(10)	106.347(2)	106.007(2)
γ/°	90	90	90
Volume/Å ³	6134.1(3)	2941.15(9)	2940.20(19)
Z	8	4	4
ρ _{calc} /cm ³	1.560	1.568	1.583
μ/mm ⁻¹	4.650	7.948	4.534
F(000)	2924.0	1412.0	1424.0
Crystal size/mm ³	0.401 × 0.176 × 0.171	0.467 × 0.074 × 0.054	0.08 × 0.137 × 0.262
Radiation	CuKα (λ = 1.54184)	CuKα (λ = 1.54184)	CuKα (λ = 1.54184)
2θ range for data collection/°	6.916 to 142.05	8.032 to 141.672	8.042 to 141.616
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 20, -18 ≤ k ≤ 16, -29 ≤ l ≤ 25	-14 ≤ h ≤ 14, -19 ≤ k ≤ 19, -18 ≤ l ≤ 19	-14 ≤ h ≤ 14, -19 ≤ k ≤ 16, 10, -19 ≤ l ≤ 16
Reflections collected	17389	33212	10835
Independent reflections	5816 [R _{int} = 0.0255, R _{sigma} = 0.0171]	5608 [R _{int} = 0.0242, R _{sigma} = 0.0144]	5539 [R _{int} = 0.0147, R _{sigma} = 0.0170]
Data/restraints/parameters	5816/6/415	5608/0/388	5539/0/388
Goodness-of-fit on F ²	1.061	1.036	1.040
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0365, wR ₂ = 0.0997	R ₁ = 0.0259, wR ₂ = 0.0681	R ₁ = 0.0286, wR ₂ = 0.0752
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0372, wR ₂ = 0.1004	R ₁ = 0.0271, wR ₂ = 0.0690	R ₁ = 0.0297, wR ₂ = 0.0761
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.89/-0.48	0.70/-0.61	0.89/-0.61

II.3.2. Evaluarea activității antimicrobiene a compușilor hibridi chinolin-sulfonamidici

Activitatea antimicrobiană *in vitro* a ligandului **29** și a complexilor **30a-d** a fost determinată prin metoda difuzimetrică Kirby-Bauer¹²² folosind ca mediu agar nutritiv (agar Mueller-Hinton pentru testele antibacteriene și agar Sabouraud pentru testele antifungice). Activitatea antibacteriană a fost evaluată împotriva a două tulpini de bacterii (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 Gram-pozitiv și *Escherichia coli* ATCC 25922 Gram-negativ), iar activitatea antifungică împotriva ciupercii *Candida albicans* ATCC 10231. Ca și control pozitiv (C+) s-a utilizat Penicilină 10 UI pentru *Staphylococcus aureus*, Carbenicilină 100 μg/ml pentru *Escherichia coli* și Nistatină 500.000 UI pentru *Candida albicans*; martorul negativ (C-) constă în discuri de hârtie de filtru sterile fără compuși antimicrobieni. Cu cât germenii sunt mai sensibili, cu atât diametrul (mm) al zonelor de inhibiție este mai mare. Rezultatele obținute sunt exprimate ca diametre ale zonelor de inhibiție (mm), iar pentru compușii ligand **29** și complecși **30a-d** sunt prezentate în Tabelul II.11 și în Figura II.40.

Tabel II.11: Valoarea diametrelor zonelor de inhibiție (mm) a ligandului sulfonamidic (**29**) și a complexilor (**30a-d**).

Tulpina	Diametrul zonelor de inhibiție				
	^a 29	^a 30a (Zn)	^a 30b (Cu)	^a 30c (Co)	^a 30d (Cd)
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<u>18</u> ±1.73	11±1.73	<u>16</u> ±1	<u>17</u> ±2	<u>21</u> ±2
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0	12±2	14.5±2	10.7±2	<u>19</u> ±1.73
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	<u>26.5</u> ±1.8	12±2	0	11±1	<u>25</u> ±1.15

Valorile din tabel reprezintă media rezultatelor a cinci experimente efectuate separat. Valorile subliniate înseamnă că prezintă activitate, iar cele subliniate și evidențiate înseamnă că sunt foarte activi compuși. Diametrul zonei de inhibiție (mm), aX±SD: media a cinci măsurători ± abaterea standard.

Din datele prezentate în Tabelul II.11 și Figura II.40a-c, se poate observa că unii dintre compușii evaluați s-au dovedit a fi eficienți împotriva tulpinilor testate. Compusul **30d** este activ împotriva tulpinii bacteriene *Staphylococcus aureus* (având o valoare a diametrului zonei de inhibiție de 21 mm). Și ceilalți trei compuși s-au dovedit a fi activi, printre care și ligandul **29** (având valori ale diametrelor zonelor de inhibiție de 17, 16 și 18 mm). Împotriva bacteriei *Escherichia coli* compusul **30d** este activ (19 mm), în timp ce împotriva fungului *Candida albicans* doi compuși sunt foarte activi: **30d** și ligandul **29** (25 respectiv 26.5 mm).

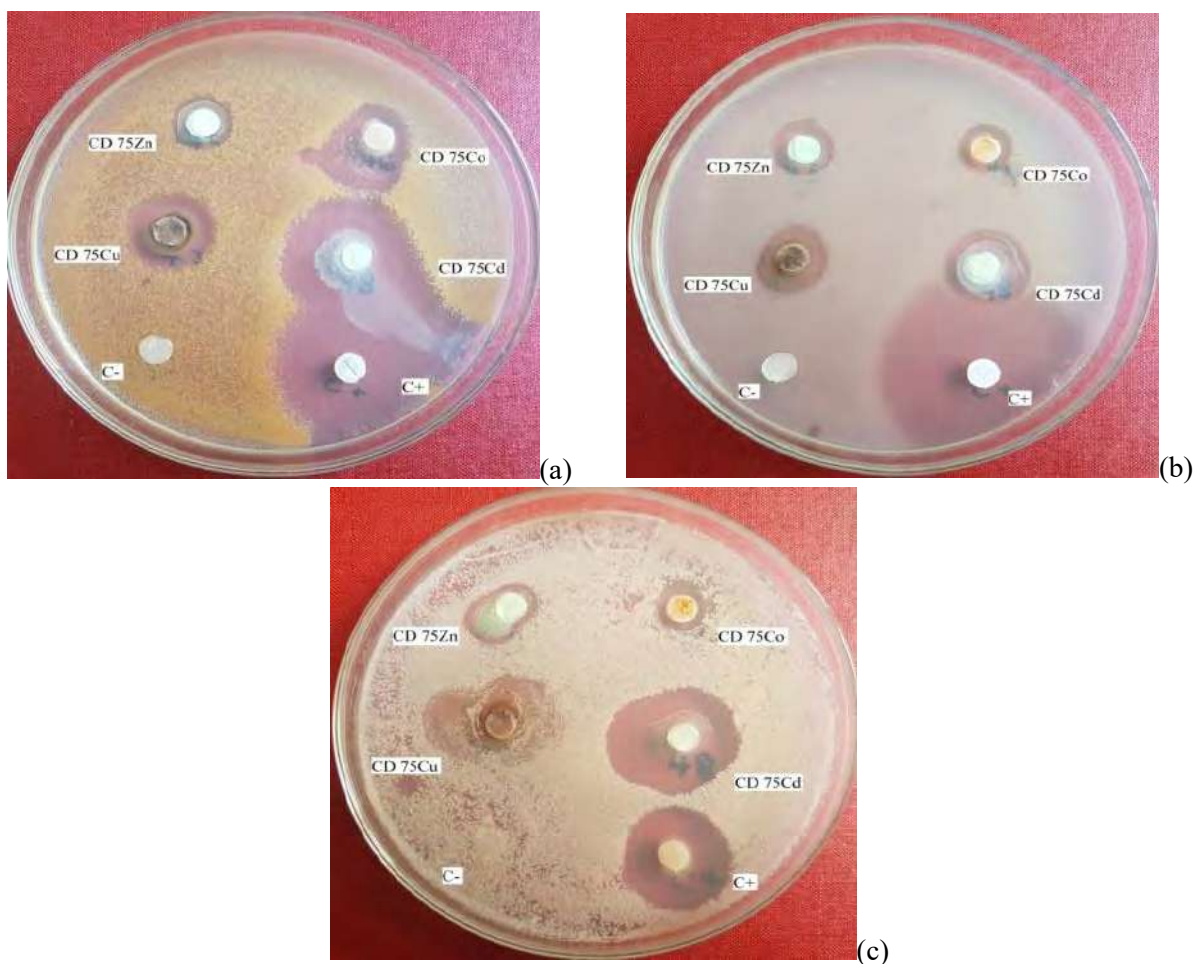


Figura II.40: (a) Activitatea antibacteriană a compușilor **30a**(CD75Zn), **30b**(CD75Cu), **30c**(CD75Co) și **30d** (CD75Cd) împotriva *S. aureus* (C+: control pozitiv; C- control negativ). (b) Activitatea antibacteriană a compușilor **30a**(CD75Zn), **30b**(CD75Cu), **30c**(CD75Co) și **30d** (CD75Cd) împotriva *E. coli* (C+: control pozitiv; C- control negativ). (c) Activitatea antibacteriană a compușilor **30a**(CD75Zn), **30b**(CD75Cu), **30c**(CD75Co) și **30d** (CD75Cd) împotriva *C. albicans* (C+: control pozitiv; C- control negativ).

Compușii care au prezentat o activitate antimicrobiană semnificativă au fost testați ulterior folosind procedura standardizată de testare a microdiluției pentru a determina concentrația minimă inhibitorie (MIC) a compușilor investigați împotriva microorganismelor de referință.¹²³ Valoarea MIC rezultată este definită ca fiind cea mai mică concentrație de agent antimicrobian investigat care previne creșterea vizibilă a microorganismului testat. Rezultatele obținute sunt prezentate în **Tabelul II.12**.

Tabelul II.12: Concentrația minimă inhibitorie (MIC) pentru ligandul **29** și complexii săi **30a-d**.

Tulpina	MIC (mg/mL)				
	29	30a (Zn ²⁺)	30b (Cu ²⁺)	30c (Co ²⁺)	30d (Cd ²⁺)
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	12.5	25	0.04875	12.5	0.00019
<i>E. coli</i> ATCC 25922	-	25	0.04875	12.5	0.00609
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	12.5	12.5	-	12.5	0.00019

După cum se poate observa în **Tabelul II.12**, complexul cu Cd (**30d**) este activ la o concentrație foarte scăzută, având valoarea MIC de 19.04×10^{-5} mg/mL în cazul *Staphylococcus aureus* și *Candida albicans*, respectiv 609×10^{-5} mg/mL în cazul *Escherichia coli*. Rezultate semnificative au fost obținute și pentru complexul cu Cu (**30b**), cu o valoare a MIC de 4875×10^{-5} mg/mL în cazul tulpinilor bacteriene *Staphylococcus aureus* și *Escherichia coli*.

Valorile diametrelor zonelor de inhibiție și cele ale concentrațiilor minime inhibitorii (MIC) arată că, compușii doi dintre compușii evaluați (**30b**) și (**30d**) au activitate împotriva bacteriilor *Staphylococcus aureus*. Împotriva *Escherichia coli*, complexii cu Cd (**30d**) și Cu (**30b**) prezintă o activitate semnificativă, în timp ce împotriva ciupercii *Candida albicans* doar complexul cu Cd (**30d**) prezintă o activitate foarte bună. Rezultatele prezentate mai sus arată că ionul metalic cadmiu, prezent în moleculă, aduce îmbunătățiri semnificative în ceea ce privește activitatea antimicrobiană a compusului.

II.4. Evaluarea activității biologice a compușilor hibridi sintetizați

II.4.6. Activitatea antituberculoasă a compușilor hibridi piridin-(bis)imidazolici- / (bis)-benzimidazolici 7, 8, 9a-e / 10a-e

Compușii obținuți au fost evaluați pentru activitatea lor antimicobacteriană față de *Mtb H37Rv* (cultivat în condiții aerobe), la TAACF (Center of Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility), Institutul Național de Sănătate al SUA, divizia NIAID, la Southern Research Institute.

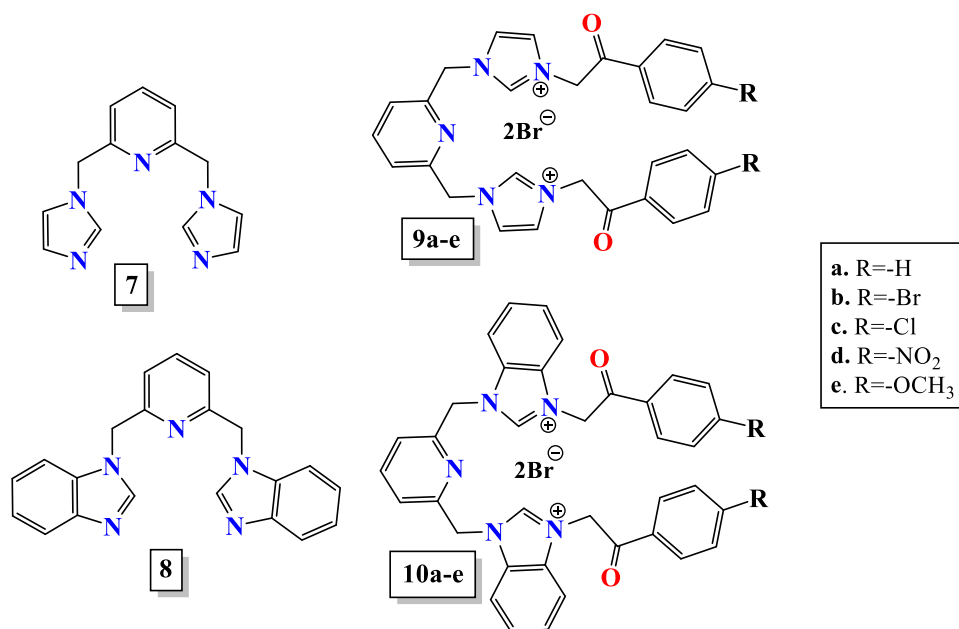


Figura II.50: Compușii piridin – (bis)imidazolici / (bis)benzimidazolici a căror activitate antimicobacteriană a fost evaluată.

Inițial, a fost testată solubilitatea compușilor în mediul microbiologic cu ajutorul metodei turbidimetrice.¹²⁶ Rezultatele din **Tabelul II.20** prezintă solubilitatea excelentă a compușilor în mediul microbiologic, toți fiind solubili la cea mai mare concentrație (200 μM), ceea ce reprezintă un avantaj din punct de vedere al proprietăților farmacologice.

În continuare, a fost efectuat un scening *in vitro* standard primar pentru a determina MIC (concentrația minimă inhibitorie), IC₅₀ și IC₉₀ (concentrațiile care au dus la inhibarea creșterii la 50%, respectiv 90%).¹²⁷

Tabel II.20: Solubilitatea în mediul microbiologic și activitatea antimicobacteriană a compușilor **7**, **8**, **9a-e** și **10a-e** împotriva *Mtb H37Rv* în condiții aerobe.

Compus	Solubilitate					Compus	Solubilitate				
	MIC (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₉₀ (μM)	Conc. standard (μM)	Solubilitate la conc. maximă (μM)		MIC (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₉₀ (μM)	Conc. standard (μM)	Solubilitate la conc. maximă (μM)
7	>200	>200	>200	200	N/A	8	<u>≥50</u>	<u>43</u>	<u>≥50</u>	200	N/A
9a	>200	>200	>200	200	N/A	10a	<i>56</i>	<i>25</i>	<i>60</i>	200	N/A
9c	<i>51</i>	<i>34</i>	<i>63</i>	200	N/A	10c	<i>17</i>	<i>7.9</i>	<i>18</i>	200	N/A
9d	<i>58</i>	<i>38</i>	<i>71</i>	200	N/A	10d	<i>24</i>	<i>14</i>	<i>21</i>	200	N/A
9e	>200	160	>200	200	N/A	10e	<i>58</i>	<i>28</i>	<i>63</i>	200	N/A
Rif.	0.006	0.003	0.07	0.04	N/A	Rif.	0.006	0.003	0.07	0.04	N/A

N/A – compusul a fost solubil la cea mai mare concentrație; valorile în bold și italic indică o activitate foarte bună a compusului.
Rif.- Rifampicină

După cum se poate observa din **Tabelul II.20**, șapte (**8**, **9c**, **9d**, **10a**, **10c**, **10d** și **10e**) din cei zece compuși testați prezintă activitate împotriva *Mtb H37Rv* în condiții aerobe, cu o valoare a concentrației minime inhibitorii cuprinse între 17-58 μM. Din punct de vedere al relației structură-activitate, pot fi făcute următoarele remarci:

- Sărurile cuaternare sunt mai active împotriva *Mtb H37Rv* față de compușii de plecare. În baza afirmațiilor anterioare se poate afirma faptul că atașarea restului acetofenonic în poziția 3 a imidazolului / benzimidazolului este favorabilă în ceea ce privește activitatea antimicobacteriană.
- Compușii care au în structura lor nucleul benzimidazolic sunt mai activi decât cei cu nucleu imidazolic în moleculă. Compusul **10c**, cel care are greșit pe restul fenilic gruparea *cloro* (-Cl) prezintă cea mai pronunțată activitate antimicobacteriană. Odată cu înlocuirea grupării greșite pe nucleul fenilic cu alți substituenți, activitatea antimicobacteriană scade în ordinea: **10d** (B-*p*-NO₂), **9c** (I-*p*-Cl), **10a** (B-*p*-H), **10e** (B-*p*-OCH₃) și **9d** (I-*p*-NO₂). (B - benzimidazol, I – imidazol).

Patru dintre compuși (**8**, **9d**, **10a**, **10d**) care au prezentat cea mai bună activitate antimicobacteriană au fost selectați pentru etapa a doua de evaluări. Acestea includ reevaluarea MIC, IC₅₀ și IC₉₀ împotriva *Mtb H37Rv* în condiții aerobe, MIC sub oxigen scăzut, MBC (Concentrație minimă bactericidă), testarea pe *Mtb* rezistent la medicamente, activitatea intracelulară și citotoxicitatea.

Tabelul II.21: Activitatea împotriva *Mtb H37Rv* la concentrații mici pentru derivații **8**, **9d**, **10a** și **10d**.

Compus	MIC condiții			Compus	MIC condiții		
	aerobe (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₉₀ (μM)		aerobe (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₉₀ (μM)
8	>50	>50	>50	10a	87	34	110
9d	104	45	140	10d	<u>16</u>	<u>11</u>	<u>20</u>
				Rifampicină	0.0063	0.0040	0.0077

Pentru parametrii MIC, IC₅₀ și IC₉₀ s-a realizat o analiză replicat. După cum se poate observa în **Tabelul II.21**, rezultatele testului sunt reproductibile, valorile fiind comparabile cu cele prezentate anterior în **Tabelul II.20**.

Activitatea bactericidă a fost determinată ulterior concentrației minime inhibitorii (MIC). Analiza MBC stabilește dacă mecanismul de acțiune al medicamentului este bacteriostatic sau bactericid. Acest lucru este important deoarece medicamentele bactericide pot scurta regimul de tratament standard, care este minim 6 luni pentru tuberculoză. Concentrația minimă bactericidă (MBC) a fost determinată împotriva *Mtb H37Rv* în condiții aerobe și arată că trei dintre compușii testați (**9d**, **10a** și **10d**) prezintă un mecanism de acțiune bactericid. (**Tabel II.22**)

Tabel II.22: Evaluarea concentrației minime bactericide pentru compușii **8**, **9d**, **10a** și **10d**.

Compus	MIC (μM)	MBC (μM)	Dependența de concentrație	Dependența de timp
8	>50	>50	ND	ND
9d	58	100	N	Y
10a	56	100	Y	N
10d	18	50	Y	N

N: No; ND: Not Determined; Y: Yes

Se poate constata, de asemenea, că activitatea compușilor **10a** și **10d** este dependentă de concentrație, fapt asociat cu o concentrație maximă de medicament liberă optimă pentru concentrația minimă inhibitorie.¹²⁸ În cazul compusului **9d**, se observă un efect dependent de timp, care este asociat cu concentrația liberă de medicament care rămâne deasupra concentrației minime inhibitorii pentru un interval definit de dozare.¹²⁸

Evaluarea scăderii concentrației de oxigen (LORA- Low Oxygen Recovery Assay) furnizează informații esențiale cu privire la activitatea împotriva *Mtb H37Rv* într-o stare de non-replicare persistentă (NRP). Aceasta este responsabilă pentru toleranța antimicobacteriană,

găsită în tot mai multe infecții cu tuberculoză. Ca rezultat, a fost determinată activitatea antimicobacteriană împotriva NRP *Mtb H37Rv* pentru compușii **8**, **9d**, **10a** și **10d**.^{129,130} Rezultatele privind evaluarea LORA în termeni de MIC, IC₅₀ și IC₉₀ sunt ilustrate în **Tabelul II.23**.

Tabel II.23: Evaloarea LORA pentru compușii **8**, **9d**, **10a** și **10d**.

Compus	Nivel scăzut de oxigen			Nivel normal de oxigen		
	MIC (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₉₀ (μM)	MIC (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₉₀ (μM)
8	>50	>50	>50	>50	>50	>50
9d	183	25	65	129	49	78
10a	200	16	130	>200	17	60
10d	120	9.7	33	71	9.9	25
Rifampicina	0.13	0.0041	0.0065	0.096	0.0072	0.0025
Metronidazol	200	29	110	>200	>200	>200

După cum se poate remarca în **Tabelul II.23** compușii evaluați, mai puțin compusul **8**, au activitate împotriva NRP *Mtb H37Rv* superioară Metronidazolului, cu o valoare a IC₅₀ în domeniul 9.7-25 μM, și o valoare a concentrației minime inhibitorii cuprinse între 120-200 μM.

În continuare, a fost testată concentrația minimă inhibitorie, IC₅₀ și IC₉₀ împotriva a cinci tulpini *Mtb* rezistente, precum și împotriva mycobacteriei nontuberculoasă (NTM)^{127,131} în condiții aerobe. Micobacteriile *non-tuberculoase* (NTM) au fost *Mycobacterium avium* și *Mycobacterium abscessus*, în timp ce tulpinile rezistente izolate au fost două tulpini rezistente la izoniazidă (INH-R1 și INH-R2), două tulpini rezistente la rifampicină (RIF-R1 și RIF-R2) și o tulpină rezistentă la fluorochinolonă (FQ-R1).

Tabel II.24: Valorile MIC, IC₅₀ și IC₉₀ ale compușilor **8**, **9d**, **10a** și **10d** împotriva *Mtb* rezistente la diferite medicamente și micobacteriilor non-tuberculoase.

Compus	INH-R1			INH-R2			RIF-R1			<i>M. Avium</i>
	MIC	IC ₅₀	IC ₉₀	MIC	IC ₅₀	IC ₉₀	MIC	IC ₅₀	IC ₉₀	MIC
	(μM)	(μM)	(μM)	(μM)	(μM)	(μM)	(μM)	(μM)	(μM)	(μM)
8	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	-
9d	55	46	52	65	39	75	67	35	100	>200
10a	120	42	170	110	42	150	87	24	110	>200
10d	24	13	21	25	13	22	25	15	24	200

C1	0.018	0.0084	0.022	0.065	0.0047	0.012	2	1.2	2.3	>200
C2	>200	>200	>200	>200	>200	>200	0.17	0.15	0.21	-
C3	1.2	0.64	1.4	1.4	0.84	1.4	0.76	0.59	0.91	-
Compus	RIF-R2			FQ-R1			<i>M. Abscessus</i>			
	MIC (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₉₀ (μM)	MIC (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₉₀ (μM)	MIC (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₉₀ (μM)	
8	>50	>50	>50	>50	>50	>50	-	-	-	
9d	>200	40	120	87	49	91	110	89	97	
10a	100	44	120	200	40	>200	>200	120	200	
10d	30	17	31	38	18	38	88	56	68	
C1	>50	>50	>50	0.027	0.013	0.039	3.3	2.1	3.1	
C2	0.62	0.54	0.60	0.35	0.36	0.47	-	-	-	
C3	1.1	0.60	1.2	20	12	22	-	-	-	

INH – Tulpini rezistente la izoniazidă; RIF – Tulpini rezistente la rifampicină; FQ – Tulpini rezistente la fluorochinolone; C1 – Rifampicina control; C2 – Isoniazidă control; C3 – Levofloxacin control.

Datele din **Tabelul II.24** arată că tulpinile izolate *Mtb* rezistente sunt sensibile la acțiunea compușilor sintetizați (compusul **8** făcând excepție). De asemenea, compușii **9d**, **10a** și **10d** prezintă activitate împotriva *M. Abscessus*, în timp ce împotriva *M. Avium* doar compusul **10d** arată o activitate moderată.

A fost stabilită și citotoxicitatea compușilor folosind linia de celule umane monocite THP-1¹⁰³. Parametrii determinați au vizat indicii IC₅₀ și IC₉₀. Rezultatele obținute sunt prezentate în **Tabelul II.25**.

Tabelul II.25: Evaluarea activității intracelulare și a citotoxicității.

Compus	Citotoxicitate	IC ₅₀	IC ₉₀
	IC ₅₀ (μM)	intracelulară (μM)	intracelulară (μM)
8	>50	>200	>200
9d	>50	26	48
10a	>50	37	>50
10d	>50	14	26
Control comp ^{1,2}	0.018 ¹	0.23 ²	0.29 ²

¹-Staurosporina control; ²-Isoniazida control.

După cum se poate observa în **Tabelul II.25**, compușii nu sunt citotoxici și prezintă o activitate intracelulară foarte bună, evidențiindu-se compusul **10d**.

Datele prezentate anterior evidențiază un profil antituberculos promițător al compusului **10d**. Ca urmare, s-a realizat un studiu în ceea ce privește absorbția, distribuția, metabolismul, excreția și toxicitatea (ADMET).

Studiul ADMET începe cu evaluarea capacității de legare de proteinele plasmatic (PPB) a compusului **10d**, folosind metoda echilibrului de dializa cu o membrană semipermeabilă care separă două compartimente care conțin proteine (plasma umană) și tampon (buffer). Rezultatele obținute sunt prezentate în **Tabelul II.26**.

Tabel II.26: Rezultatele studiului legării de proteinele plasmatic (PPB) a compusului **10d**.

Compus	Specii testate	Plasma Fracție nelegată (%)	Plasma Fracție legată (%)	Recuperat
10d	human	7.8	92.2	24.5
Propranolol ¹	human	20.7	79.3	93
Warfarina ¹	human	0.51	99.5	96.7

¹Compuși control: propranolol (normal binding) și warfarina (high-binding).

În urma analizei **Tabelului II.26**, compusul **10d** are o valoare a fracției plasmatic legate mai mică de 95% (92,2%), ceea ce înseamnă o rată de eliminare mai mică și un timp de înjumătățire *in vivo* mai mare și, prin urmare, o mai mare eficacitate din cauza unei creșteri mai mari a concentrației de medicament liber.

Au fost studiate proprietățile de absorbție ale compusului **10d** prin epiteliul intestinului subțire folosind testul de permeabilitate *Caco-2 cell*, măsurând ambele direcții apical spre bazal, respectiv bazal până la apical, determinând astfel capacitatea de a fi permeabil a compusului **10d**. Rezultatele obținute sunt ilustrate în **Tabelul II.27**.

Tabel II.27: Rezultatele evaluării permeabilității compusului **10d**.

Compus	Valoare medie A→B P _{app} ¹ (10 ⁻⁶ cm/s)	Valoare medie B→A P _{app} ¹ (10 ⁻⁶ cm/s)	Raport eflux ²
10d	0.47	0.095	0.20
Atenolol ³	0.13	0.37	2.8
Propranolol ³	12.7	25	2
Talinolol ³	0.077	3.3	43

¹Papp – coeficientul ratei de permeabilitate = (dQ/dt)/(C₀A) unde dQ/dt este rata de permeabilitate, C₀ este concentrația inițială a compusului și A este aria monostratului; ²Raportul de eflux (Re) este Papp (B→A) / Papp (A→B). O valoare a Re > 2 indică un potențial substrat pentru glicoproteina P sau alți transportori activi; ³Compuși control: atenolol (permeabilitate scăzută, transport paracelular), propranolol (permeabilitate mare, transport transcelular pasiv) și talinolol (control P-gp eflux).

Valorile efluxului activ scăzut ($Re = 0.20$) și a permeabilității ($A \rightarrow B \text{ Papp} < 2$) arată permeabilitatea scăzută a compusului **10d** și sugerează un mecanism de acțiune aproximativ paracelular, practic, fără implicarea proteinelor transportoare (*P*-glicoproteine sau altele).

Recentele descoperiri în ceea ce privește interacțiunile medicament-medicament reprezintă un indiciu necesar pentru siguranța farmacoterapiei. În general, interacțiunile medicament-medicament sunt asociate cu o creștere a toxicității, scăderea efectului farmacologic și reacții adverse la medicament. Una din cele mai bune metode folosite pentru detecția interacțiunilor medicament-medicament constă în determinarea metabolizării medicamentului folosind sistemul *citocrom P450*. În acest sens, compusul **10d** a fost testat pe 6 enzime izoforme ale citocromului P450: CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4.¹³² Pentru compusul **10d** a fost calculată activitatea enzimatică și generat IC_{50} . (Tabel II.28)

Tabel II.28: Rezultatul inhibării citocromului P450 pentru compusul **10d**.

Compus	CYP3A4-	CYP3A4-	CYP2C	CYP2D	CYP2C	CYP2B	CYP2C1
	Midazolm	Testosteron	9	6	8	6	9
$IC_{50}(\mu M)$							
10d	>20	6.6	>20	0.92	>20	>20	8.8
Ketoconazol ¹	0.033	0.022	-	-	-	-	-
Sulfafenazol ¹	-	-	0.16	-	-	-	-
Chinidina ¹	-	-	-	0.032	-	-	-
Montelukast ¹	-	-	-	-	0.14	-	-
Tranilcypromina ¹	-	-	-	-	-	-	7.5
Ticlopidina ¹	-	-	-	-	-	0.72	-

¹Compuși control

Compusul **10d** nu prezintă inhibiție ($IC_{50} > 20$) asupra CYP3A4- midazolam, CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 și arată o inhibiție slabă spre moderată (IC_{50} : 6.6 și 8.8) asupra CYP2C19, aceste rezultate indicând o slabă potențială interacțiune medicament-medicament.

Evaluarea legării microzomale este un alt parametru important în predicția farmacocineticii *in vivo* din rezultatele metabolizării *in vitro*. În vederea determinării stabilității microzomale a compusului, testul utilizează microzomi S9 de ficat uman în comun cu prezența cofactorului NADPH. Rezultatele obținute sunt prezentate în **Tabelul II.29**.

Tabel II.29: Evaluarea stabilității *in vitro* a compusului **10d**.

Compus	C(μ M)	Specii testate	NADPH-dependent CL _{int} ¹ (μ L/min/mg)	NADPH-dependent T _{1/2} ² (min)	NADPH-liber CL _{int} ¹ (μ L/min/mg)	NADPH-liber T _{1/2} ² (min)
10d	1	human	21.7	106	<12.8	>180
Verapamil	1	human	123	18.7	<12.8	>180
Dextrometorfan	1	human	24.3	94.9	<12.8	>180

¹Microsomal intrinsic clearance = $\ln(2)/(T_{1/2}[\text{proteina microsomală}])$; ²Timp de înjumătățire = $0.693/-k$.

Datele din **Tabelul II.29** arată că în cazul compusului **10d** poate avea loc o eliminare lentă, având CL_{int} < 50 μ L/min/mg. Acest lucru arată că este probabil ca derivatul **10d** să fie eliminat lent *in vivo*, ceea ce duce la o durată mai mare de acțiune.

În cele din urmă, a fost determinată toxicitatea compusului **10d** asupra celulelor hepatice umane (HepG2), folosind staurosporina ca și substanță control / martor (IC₅₀ = 0.0086 μ M).¹³² Compusul **10d** a arătat o valoare a IC₅₀ >100 μ M, nefiind citotoxic.

CONCLUZII FINALE

Rezultatele din cadrul tezei de doctorat, *Noi compuși hibridi ce conțin azaheterocicluri de cinci și șase atomi: sinteză, structură și aplicații*, pot fi rezumate astfel:

- ✓ Au fost sintetizate opt serii de compuși hibridi (*seriile I-VIII*), compuși cu structură piridin-imidazolică/benzimidazolică (**4a-k/5a-k**), compuși cu structură piridin-*bis*(imidazolică)/*bis*(benzimidazolică) (**9a-k/10a-k**), compuși cu structură chinolin-imidazolică/benzimidazolică cu element de spațiere format dintr-o grupare metilenamidică (**14a-k/15a-k**) și compuși cu structură chinolin-imidazolică / benzimidazolică cu element de spațiere format dintr-o grupare etilenamidică (**19a-k/20a-k**).
- ✓ Studiul detaliat al reacțiilor de cicloadiție Huisgen 3+2 dipolare dintre benzimidazoliu-*ilide* cu un dipolarofil alchilic simetric substituit, DMAD, demonstrează că în funcție de condițiile de reacție pentru a genera *N*-ilidele sau sursa de energie utilizată se obțin, majoritar, diferite tipuri de derivați cu structură ciclică condensată cu atomi de azot în punte:
 - Cicloaducții cu structură *chinolin-dihidropirol-chinoxalinică* (**24a, 24b, 24d, 24e, 24f**) sunt obținuți doar sub acțiunea ultrasunetelor și în urma utilizării unei baze organice pentru a genera *in situ* *N*-ilidele corespunzătoare.
 - Cicloaducții cu structură *chinolin-dihidropirol-benzimidazolică* (**22b-i**) sunt obținuți în cazul în care este folosit butilenoxidul ca și agent de preluare a acidului bromhidric.
 - Cicloaducții cu structură *chinolin-pirol-benzimidazolică* (**23a-i**) se obțin în mod selectiv atunci când se utilizează butilenoxidul ca și agent de preluare a acidului rezultat, dar în sistem există un agent oxidant, TPCD.
- ✓ Studiul comparativ al reacțiilor de cicloadiție Huisgen 3+2 dipolare convențional *versus* neconvențional evidențiază rolul ultrasunetelor în sinteza organică fină, în special în domeniul reacțiilor de cicloadiție. Iradierea cu ultrasunete a sistemului reactant conduce la creșterea randamentelor și scăderea considerabilă a timpului de reacție.

- ✓ Seria de combinații complexe chinolin-sulfonamidice cu ioni metalici divalenți (Zn^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} și Cd^{2+}) sintetizată a fost caracterizată prin intermediul metodelor spectroscopice IR, RMN și difracție de raze X pe monocristal. Complecșii cu Zn (**30a**) și Co (**30c**) formează rețele de cristalizare de tip monoclinic cu grup de simetrie $P2_1/n$, zincul și cobaltul având o coordinare tetraedrică cu ligandul bidentat prin legături $Zn-N_{\text{chinolină}}$ ($Co-N_{\text{chinolină}}$) și $Zn-N_{\text{sulfonamidă}}$ ($Co-N_{\text{sulfonamidă}}$). Complexul de Cu (**30b**) cristalizează într-un sistem monoclinic cu grup de simetrie $I2/a$. Cationul de Cu^{2+} este complexat de ligandul bidentat chinolin-sulfonamidic prin intermediul atomilor $N_{\text{chinolinic}^-}$ și $N_{\text{sulfonamidic}}$ formând un tetraedru neregulat. Evaluarea activității antibacteriene și antifungice a ligandului chinolin-sulfonamidic **29** și a celor patru complecși (**30a-d**) a evidențiat influența semnificativă adusă de complexarea cu ionul metalic, complexul **30d** fiind cel mai activ dintre aceștia.
- ✓ În urma evaluării activității anticanceroase a compușilor hibridi corespunzători *seriilor V* și *VI* se evidențiază compușii hibridi cu structură chinolin-imidazolică (**14d**) (*p*-CN) și (**14g**) (*p*-Ph) și compușii hibridi cu structură chinolin-benzimidazolică (**15a**) (*p*-NO₂), (**15c**) (*p*-CH₃), (**15g**) (*p*-Ph) și (**15i**) (*p*-OCH₃). Cei mai mulți dintre acești compuși prezintă valori ale inhibiției creșterii celulare tumorale foarte bune, iar compusul hibrid chinolin-benzimidazolic cu rest bifenilic (**15g**) a fost selectat pentru **Faza II** de studii clinice, având activitate împotriva mai multor linii celulare din diferite tipuri de cancer: leucemie, cancer pulmonar, cancer de colon, de piele, ovarian sau de sân. Valoarea GI₅₀ cea mai mică, care reflectă cea mai bună activitate citotoxică, este cea asupra liniei celulare leucemice HL-60 (TB), concentrația molară fiind de ordin nanomolar, 428 nM.
- ✓ Dintre derivații hibridi chinolin-imidazolici / benzimidazolici având ca element de spațiere o grupare etilenamică, corespunzători *seriei VII* (**19a-k**) și *seriei VIII* (**20a-k**) a căror activitate antineoplazică a fost evaluată, se evidențiază compusul hibrid chinolin-imidazolic (**19h**) (*p*-Ph) și compușii hibridi chinolin-benzimidazolici (**20f**) (*p*-F) și (**20h**) (*p*-Ph). Cei trei derivați manifestă în mod selectiv efect citotoxic asupra liniei celulare MDA-MB-468 din cancerul de sân, iar compusul (**20h**) prezintă activitate citotoxică și asupra liniei celulare leucemice HL-60(TB).

- ✓ Din punct de vedere al designului de medicamente, se evidențiază ca element structural cu influență hotărâtoare asupra activității biologice, prezența unui rest bifenilic în moleculele hibride. Se poate considera că atașarea acestui fragment în structura moleculelor de interes aduce îmbunătățiri semnificative asupra activității anticanceroase.
- ✓ Cicloaducții cu structură chinolin-pirol-benzimidazolică (**23a-i**) evaluați, din păcate, nu prezintă rezultate promițătoare în ceea ce privește activitate anticanceroasă.
- ✓ Testarea activității antimicrobiene asupra celor trei tulpini luate în studiu (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* și *Candida albicans*) a derivaților hibridi piridin-imidazolici / benzimidazolici (**4a-f**) (*seria I*) și (**5a-f**) (*seria II*) evidențiază două caracteristici generale: selectivitatea compușilor piridin-imidazolici (**4a-f**) împotriva fungului *Candida albicans* și activitatea compușilor piridin-benzimidazolici (**5a-f**) împotriva celor trei tulpini testate. Compușii cei mai activi sunt derivatul hibrid piridin-imidazolic (**4c**) (*p*-Cl) și compușii hibridi piridin-benzimidazolici (**5a**) (*p*-NO₂), (**5b**) (*p*-OCH₃), (**5c**) (*p*-Cl) și (**5e**) (*p*-CN). În cazul proprietăților antimicrobiene, s-a putut observa că fragmentul *p*-clorofenilic este elementul care contribuie la creșterea activității antibacteriene și antifungice.
- ✓ Testarea activității antimicrobiene a *seriei V* de compuși hibridi (**14a-g**), a relevat că acești derivați manifestă o activitate antifungică selectivă împotriva fungului *Candida albicans*. Activitatea cea mai pronunțată o manifestă compusul (**14c**) (*p*-Cl), ceea ce evidențiază influența benefică asupra activității biologice antimicrobiene a fragmentului *p*-clorofenilic.
- ✓ Evaluarea activității antimicrobiene a compușilor hibridi corespunzători *seriilor I, II* și *V* evidențiază, din nou, că prezența fragmentului *p*-clorofenilic în structura moleculelor este o componentă esențială în creșterea activității.
- ✓ Compușii hibridi corespunzători *seriei III* și *IV* au fost investigați în ceea ce privește activitatea biologică împotriva *Mycobacterium tuberculosis*. Primul stadiu de testări a arătat că toți compușii supuși testării sunt solubili în mediul microbiologic, iar cea mai bună activitate o manifestă derivații hibridi piridin-*bis*(benzimidazolici). Testele complexe corespunzătoare stadiului doi și trei de testări au evidențiat activitatea antituberculoasă deosebită a compusului hibrid piridin-*bis*(benzimidazolic) cu rest *p*-nitrofenilic (**10d**). Acesta a manifestat cea mai bună activitate intracelulară, fiind activ împotriva tulpinii *Mycobacterium tuberculosis* rezistente la medicamente și nu este citotoxic.

În prezenta teză de doctorat au fost sintetizați 90 de compuși hibridi, 24 de cicloaducți și 4 combinații complexe, deci un total 118 molecule noi, care conțin în structura lor azaheterocicluri de cinci și șase atomi.

Rezultatele obținute în cadrul tezei de doctorat, *Noi compuși hibridi ce conțin azaheterocicluri de cinci și șase atomi: sinteză, structură și aplicații*, fac subiectul a trei articole științifice și două publicații de tip *proceedings* publicate în reviste cotate ISI, a șase participări la conferințe internaționale și nouă participări la conferințe naționale cu lucrări de tip comunicări orale sau poster. (A se vedea lista contribuțiilor personale din teză)

Pe parcursul stagiului doctoral au fost câștigate prin competiție națională două proiecte de mobilitate, acronim MC (**MC-2018** și **MC-2019**) și au fost desfășurate activități în calitate de membru în cadrul proiectelor **POCU/380/6/13/123623** (Doctoranzi și cercetători postdoctorat pregătiți pentru piața muncii 2019-2020) și **CNFIS-FDI-2019-0129** (Cercetarea de Excelență în Domeniul Substanțelor Antimicrobiene, 2019).

BIBLIOGRAFIE

1. Pozharskii, A.F., Soldatenkov, A., *Heterocycles in Life and Society-An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications*, Wiley, **2011**.
2. Joule, J.A., Mills, K., *Heterocyclic Chemistry at a Glance, Second Edition*, Wiley, **2013**.
3. Joule, J.A., Mills, K., *Heterocyclic Chemistry, 5th Edition*, Wiley-Blackwell, **2010**.
4. Radziszewski, B., Ueber die Constitution des Lophins und verwandter Verbindungen. *Chemische Berichte*, 15, 1493–1496, **1882**.
5. Ramachandran, R., Rani, M., Senthan, S., Kabilan, S., Synthesis, spectral, crystal structure and *in vitro* antimicrobial evaluation of imidazole/benzotriazole substituted piperidin-4-one derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(5), 1926-1934, **2011**.
6. Yang, X.D., Wan, C., Deng, X.Y., Yang, L.J., Zhang, H.B., Design, synthesis and cytotoxic activities of novel hybrid compounds between 2-phenylbenzofuran and imidazole, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22, 2726–2729, **2012**.
7. Fan, Y-L., Jin, X.H., Huang, Z.P., Yu, H.F., Zeng, Z.G., Gao, T., Feng, L.S., Recent advances of imidazole-containing derivatives as antitubercular agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 150, 347-365, **2018**.
8. Serrao, E., Xu, Z.H., Bikash, D., Christ, F., Zeger, D., Long, Y.Q., Neamati, N., Discovery of a novel 5-carbonyl-1*H*-imidazole-4-carboxamide class of inhibitors of the HIV-1 integrase–LEDGF/p75 interaction, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21, 5963–5972, **2013**.
9. Xu, Y.X., Wang, H., Dong, S.N., Liu, W.W., Gong, Q., Wang, T.D., Li, J., Zhang, H.Y., Mao, F., Discovery of novel propargylamine-modified 4-aminoalkyl imidazole substituted pyrimidinylthiourea derivatives as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 33-47, **2018**.
10. Molina, P., Tárraga, A., Oton, F., Imidazole derivatives: A comprehensive survey of their recognition properties, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 10, 1711–1724, **2012**.
11. Wright, J.B., The Chemistry of Benzimidazoles, *Chemical Reviews*, 48(3), 397–541 **1951**.
12. Gaba, M., Mohan, C., Development of drugs based on imidazole and benzimidazole bioactive heterocycles: recent advances and future directions, *Medicinal Chemistry Research*, 25, 173–210, **2016**.
13. Barker, H.A, Smyth, R.D, Weissbach, J.I., Toohey, J.N., Volcani, B.E., Isolation and properties of crystalline cobamide coenzymes containing benzimidazole or 5,6-dimethylbenzimidazole, *The Journal of Biological Chemistry*, 235, 480-488, **1960**.
14. Bansal, Y., Silakari, O., The therapeutic journey of benzimidazoles: A review, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20(21), 6208–6236, **2012**.
15. DeSimone, R.W., Currie, K.S., Mitchell, S.A., Darrow D.A., Pippin, D.A., Privileged structures: applications in drug discovery. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 7, 473-494, **2004**.
16. Woolley, D.W., Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal purines, *Journal of Biological Chemistry*, 152, 225-232, **1944**.

17. Brink, N.G., Folkers, K., Vitamin B₁₂. VI. 5,6-dimethylbenzimidazole, a degradation product of vitamin B₁₂, *Journal of American Chemical Society*, 71, 2951, **1949**.
18. Emerson, G., Brink, N.G., Vitamin B₁₂. VIII. Vitamin B₁₂-Like Activity of 5,6-Dimethylbenzimidazole and Tests on Related Compounds, *Journal of Biological Chemistry*, 72(7), 3084-3085, **1950**.
19. McKellar, Q. A., Scott, E. W., The benzimidazole anthelmintic agents- A review, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 13, 223-247, **1990**.
20. Spasov, A.A., Yozhitsa, I.N., Bugaeva, L.I., Anisimova, V.A., Benzimidazole derivatives: spectrum of pharmacological activity and toxicological properties- A review, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 33(5), 232-243, **1999**.
21. Rossignol, J.F., Maisonneuve, H., Benzimidazoles in the treatment of trichuriasis: a review, *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 78(2), 135-144, **1984**.
22. Patil, A., Ganguly, S., Surana, S., A systematic review of benzimidazole derivatives as an antiulcer agent, *Rasayan Journal of Chemistry*, 3(1), 447-460, **2008**.
23. Dubey, A.K., Sanyal, P.K., Benzimidazoles in a Wormy World, *Online Veterinary Journal*, 5(2), 63, **2010**.
24. Boiani, M., González, M., Imidazole and benzimidazole derivatives as chemotherapeutic agents, *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 5(4), 409-424, **2005**.
25. Narasimhan, B., Sharma, D., Benzimidazole: A medicinally important heterocyclic moiety, *Medicinal Chemistry Research*, 21, 269-283, **2012**.
26. Kamil, A., Akhtar, S., Maryam, A., Antimalarial and insecticidal activities of newly synthesized derivatives of benzimidazole, *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28(6), 2179-2184, **2015**.
27. Hamada, Y., Role of Pyridines in Medicinal Chemistry and Design of BACE1 Inhibitors Possessing a Pyridine Scaffold, *InTech*, **2018**.
28. Altaf A.A., Shahzad A., Gul Z., Rasool, N., Badshah, A., Bhajan, L, Khan, E., A review on the medicinal importance of pyridine derivatives, *Journal of Drug Design and Medicinal Chemistry*, 1(1), 1-11, **2015**.
29. Priyanka L.G., Priyanka S.G., Gandhi, S., Kadam, V., The use of bioisosterism in drug design and molecular modification, *American Journal of PharmTech Research*, 2(1), 23, **2012**.
30. Vilcheze C., Jacobs, W.R., The mechanism of isoniazid killing: Clarity through the scope of genetics, *Annual Revue of Microbiology*, 61, 35–50, **2007**.
31. Reichstein, T., Zschokke, H., *Helvetica Chimica Acta*, 15, 1105, **1932**.
32. Nayak, A., Patankar, S., Madhusudhan, B., Assessment of in vivo antimalarial activity of rifampicin,isoniazide, and ethambutol combination therapy, *Parasitology Research*, 106(6), 1481-1484, **2010**.
33. Moldoveanu, C., Curs Chimia Heterociclurilor, Facultatea de Chimie, Universitatea "Alexandru Ioan Cuza" din Iași, **2015**.
34. Fischer, J., Ganellin R.C., Analogue-based Drug Discovery, *John Wiley & Sons*, **2006**.
35. Quarato, R.S., Casagrande, C., Fumagalli, R., Corsini, A., Picotamide, an antithromboxane agent, inhibits the migration and proliferation of arterial myocytes, *European Journal of Pharmacology*, 355(1), 77-83, **1998**.
36. Rocco F., The Miraculous Fever-Tree. The Cure that Changed the World, *British Medical Journal*, 327(7407), 649, **2003**.

37. Butler A., Khan S., Ferguson E., A brief history of malaria chemotherapy., *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, 40(2), 172-177, **2010**.
38. Hand C.C, Meshnick S.R., Is chloroquine making a comeback?, *The Journal of Infectious Diseases*, 203(1), 11-12., **2011**.
39. Wang, L.S., Wang, Y.R., Ye, D.W., Liu, Q.Q., A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(6), 105948, **2020**.
40. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March **2020**.
41. Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., Xiao, G., Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro, *Cell Research*, 30(3), 269–271, **2020**.
42. Tsiang, H., Superti, F., Ammonium chloride and chloroquine inhibit rabies virus infection in neuroblastoma cells, *Archives of Virology*, 81(3-4), 377–382, **1984**.
43. Kronenberger, P., Vrijisen, R., Boeyé, A., Chloroquine induces empty capsid formation during poliovirus eclipse, *Journal of Virology*, 65(12), 7008–7011, **1991**.
44. Boelaert, J.R., Piette, J., Sperber, K., The potential place of chloroquine in the treatment of HIV-1-infected patients, *Journal of Clinical Virology*, 20(3), 137–140, **2001**.
45. Yan, Y., Zou, Z., Sun, Y., Li, X., Xu, K.F., Wei, Y., Jiang, C., Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model, *Cell Research*, 23(2), 300–302, **2013**.
46. Randolph, V.B., Winkler, G., Stollar, V., Acidotropic amines inhibit proteolytic processing of flavivirus prM protein, *Virology*, 174(2), 450–458, **1990**.
47. Farias, K.J., Machado, P.R., de Almeida, R.F., de Aquino, A.A., da Fonseca, B.A., Chloroquine interferes with dengue-2 virus replication in U937 cells, *Microbiology and Immunology*, 58(6), 318-326, **2014**.
48. Delvecchio, R., Higa, L.M., Pezzuto, P., Valadao, A.L., Garcez, P.P., Monteiro, F.L., Campanati, L., Tanuri, A., Chloroquine, an endocytosis blocking agent, inhibits Zika virus infection in different cell models, *Viruses*, 8(12), E322, **2016**.
49. Kouroumalis, E.A., Koskinas, J., Treatment of chronic active hepatitis B (CAH B) with chloroquine: a preliminary report, *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 15, 149–152, **1986**.
50. Savarino, A., Boelaert, J.R., Cassone, A., Majori, G., Cauda, R., Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases, *The Lancet Infectious Diseases*, 3, 722–727, **2003**.
51. Keyaerts, E., Li, S., Vijgen, L., Rysman, E., Verbeeck, J., Van Ranst, M., Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53, 3416–3421, **2009**.
52. Gautret, P., Lagier, J.C., Parola, P., Hoang, V.T., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., Courjon, J., Giordanengo, V., Esteves, V., La Scola, B., Brouqui, P., Raoult, D., Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial, *Clinical Trial*, 56(1), 105949, **2020**.
53. Yao, X., Ye, F., Zhang, M., Cui, C., Huang, B., Niu, P., Zhao, L., Dong, E., Song, C., *In Vitro* antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the

- treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 732-739, **2020**.
54. Afzal, O., Kumar, S., Haider, M.R., Ali, M.R., Kumar, R., Jaggi, M., Bawa, S., A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline, *European Journal of Chemistry*, 97, 871-910, **2015**.
 55. Gomtsyan, A., Bayburt, E.K., Schmidt, R.G., Zheng, G.Z., Perner, P.J., Didomenico, S., Novel transient receptor potential vanilloid 1 receptor antagonists for the treatment of pain: structure–activity relationships for ureas with quinoline, isoquinoline, quinazoline, phthalazine, quinoxaline, and cinnoline moieties, *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(3), 744–752, **2005**.
 56. Upadhayaya, R.S., Vandavasi, J.K., Vasireddy, N.R., Dixit, S., Design, synthesis, biological evaluation and molecular modelling studies of novel quinoline derivatives against *Mycobacterium tuberculosis*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17(7), 2830–2841, **2009**.
 57. Fakhfakh, M.A., Fournet, A., Prina, E., Mouscadet, J.F., Franck, X., Hocquemiller, R., Figadere, B., Synthesis and biological evaluation of substituted quinolines: potential treatment of protozoal and retroviral co-infections, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11(23), 5013–5023, **2003**.
 58. Bachiller, M.I.F., Perez, C., Munoz, G.C.G., Conde, S., Lopez, M., Villaroya, M., Garcia, M., Franco, M.I., Novel tacrine–8-hydroxyquinoline hybrids as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer’s disease, with neuroprotective, cholinergic, antioxidant, and copper complexing properties, *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(13), 4927–4937, **2015**.
 59. Coimbra E.S., Antinarelli L.M., Silva N.P., Souza I.O., Meinel, R., Rocha, M., Soares, R., da Silva, A., Quinoline derivatives: Synthesis, leishmanicidal activity and involvement of mitochondrial oxidative stress as mechanism of action, *Chemical-Biological Interactions*, 260, 50-57, **2016**.
 60. Langer, T., Hoffman, D., *Pharmacopores and Pharmacophore Search*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA, **2006**.
 61. Musiol R., Magdziarz T., Kurczyk A., Quinoline scaffold as a privileged substructure in antimicrobial drugs, *Formatex*, **2011**.
 62. Singh, V., Kaur, K.P., Khurana, A., Kad, G.L., Ultrasound: A Boon in the Synthesis of Organic Compounds, *Resonance*, 3(9), 55-60, **1998**.
 63. Mason, T.J., Peters, D., *Practical Sonochemistry, Uses and Applications of Ultrasound*, 2nd Edition, *Woodhead Publishing*, **2002**.
 64. Richards, W.T., Loomis, A.L., The Chemical Effects of High Frequency Sound Waves I. A Preliminary Survey, *Journal of the American Chemical Society*, 49(12), 3086-3100, **1927**.
 65. Suslick, K.S., *Ultrasound, Its Chemical, Physical and Biological Effects*, VCH, Weinheim, 243(4897), 1499, **1988**.
 66. Leighton, T.G., *The Acoustic Bubble*, *Journal of Fluid Mechanics*, Academic Press, London, 272, 407-409, **1994**.
 67. Lévêque, J.M., Cravotto, G., Delattre, F, Cintas, P., *Organic Sonochemistry- Challenges and Perspectives for the 21st Century*, Springer International Publishing, **2018**.
 68. Lepoint-Mullie, F., DePauw, D., *Physical Chemistry*, 103, 3287-3346, **1999**.
 69. Curie, J., Curie, P., Développement, par pression, de l’électricité polaire dans les cristaux hexagonaux à faces inclinées, *Comptes Rendue Chemie*, 91, 294-297, **1880**.

70. Hoffman, R., Woodward, R.B., The Conservation of Orbital Symmetry, *Symposium on Orbital Symmetry correlation in Organic Chemistry*, Cambridge, 17-22, **1968**.
71. Dărăbanțu, M., Curs Chimie Organică, An II, Curs 8, **2015**.
72. Nenitescu, C.D., Chimia Organică, volumul II, ediția a 7-a, *Editura Didactică și Pedagogică*, București, **1974**.
73. Huisgen, R., Grashey, R., Sauer, J., The Chemistry of Alkenes, *Interscience*, Londra, **1969**.
74. Huisgen, R., 1,3-Dipolar Cycloaddition, *Proceedings of the Chemical Society*, 357, **1961**.
75. Zugrăvescu, I., Petrovanu, M., Cicloadiții 3+2 dipolare, *Editura Academiei Republicii Socialiste România*, București, **1987**.
76. Zugrăvescu, I., Petrovanu, M., *N-Ylide Chemistry*, McGraw Hill, Londra, **1976**.
77. Ingold, J.K., Jessop, J.A., *Journal of Chemical Society*, 2357, **1929**.
78. Krollpfeiffer, F., Muller, A., Über Anhydrobasen aus Phenacyl-pyridiniumhalogeniden, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, 66, 739-743, **1933**.
79. Krohnke, F., Über Enol-Betaine, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, 68, 6, 1177-1195, **1935**.
80. Henrich, C.A., Ritchie, E., Tazlor, W.A., Pyridinium ylids in synthesis. I. Alkylation of ylids and synthesis of ketones and acids, *Australian Journal of Chemistry*, 20(11), 2441-2453, **1967**.
81. Cookson, R.C., Isaac, N.S., Reactions of phosphorus ylids. Part III. Reactions with acetylenes, *Tetrahedron*, 19, 2018-2021, **1967**.
82. Zugrăvescu, I., Petrovanu, M., Caraculacu, A., Săuciuc, A., *Revue Roumaine de Chimie*, 12, 109-112, **1967**.
83. Diels, O., Alder, K., Synthesen in der hydroaromatischen Reihe. XVII. Mitteilung. („Dien-Synthesen“ stickstoffhaltiger Heteroringe. 5. Dien-Synthesen des Pyridins, Chinolins, Chinaldins und Isochinolins.), *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 498, 16-49, **1932**.
84. Huisgen, R., Morikawa, M., Herbig, K., Brunn, E., 1,4-Dipolare Cycloadditionen, II. Dreikomponenten-Reaktionen des Isochinolins mit Acetylendicarbonsäureester und verschiedenen Dipolarophilen, *Chemische Berichte*, 800, 4, 1077-1079, **1967**.
85. King, L.C., Milles, F.M., A New Reaction of Nitriles. II. Synthesis of t-Carbinamines, *Journal of American Chemical Society*, 70, 12, 4048-4050, **1948**.
86. Linn, W.J., Webster, O.W., Benson, R.E., Tetracyanoethylene Oxide, *Journal of American Chemical Society*, 85, 13, 2032-2033, **1963**.
87. Linn, W.J., Webster, O.W., Benson, R.E., Tetracyanoethylene Oxide. I. Preparation and Reaction with Nucleophiles, *Journal of American Chemical Society*, 87, 16, 3651-3656, **1965**.
88. Doering, W.E., Levy, K., d-Orbital Resonance. I. The Acidity of Bridgehead α -Hydrogen in a Bicyclic Trisulfone, *Journal of American Chemical Society*, 77, 3, 509-513, **1955**.
89. Jonson, W.A., *Ylid Chemistry*, Academic Press, New York, **1966**.
90. Surpățeanu, G., Catteau, J.P., Lablache-Combier, A., Structure and reactivity of cycloimmonium ylides, *Tetrahedron*, 32, 2647-2663, **1976**.
91. Krohnke, F., Carbeniat-Zwitterionen der Pyridiniumreihe, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, 72, 527, **1939**.
92. Krohnke, F., Über Eniminbetaine (I. Mitteil), *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, 83, 253, **1939**.

93. Ogura, H., Kikuchi, K., Heterocyclic compounds. XI. 1,3-Dipolar cycloaddition of benzimidazolium ylide with acetylenic compounds, *The Journal of Organic Chemistry*, 37, 17, 2679-2682, **1972**.
94. Zugrăvescu, I., Herdan, Druță, I., *Revue Roumaine de Chimie*, 19, 659-664, **1974**.
95. Meth-Cohn, O., 1,3-Dipolar cycloaddition of benzimidazolium ylides with dimethyl acetylene-dicarboxylate – a re-investigation, *Tetrahedron Letters*, 6, 413-416, **1975**.
96. Nicolescu, A., Deleanu, C., Georgescu, E., Georgescu, F., Iurascu, A.M., Shova, S., unexpected formation of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline derivatives during the multicomponentsynthesis of pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazoles, *Tetrahedron Letters*, 54, 1486–1488, **2013**.
97. Georgescu, E., Nicolescu, A., Georgescu, F., Shova, S., Teodorescu, F., Macsim, A.M., Deleanu, C., Novel one-pot multicomponent strategy for the synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole and pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline derivatives, *Synthesis*, 47, 1643-1655, **2015**.
98. Georgescu, E., Nicolescu, A., Georgescu, F., Shova, S., Simionescu, B., Deleanu, C., Contributions to syntheses of pyrrolo-1,2-*a* benzimidazole derivatives via 1,3 dipolar cycloaddition reactions, *Revue Roumaine de Chimie*, 61(4-5), 283-290, **2016**.
99. Georgescu, E., Nicolescu, A., Georgescu, F., Teodorescu, F., Shova, S., Marinoiu, A.T., Deleanu, C., Fine tuning the outcome of 1,3-dipolar cycloaddition reactions of benzimidazolium ylides to activated alkynes, *Tetrahedron* 72, 2507–2520, **2016**.
100. Georgescu, E., Nicolescu, A., Georgescu, F., Teodorescu, F., Marinescu, D., Macsim, A.M., Deleanu, C., *Beilstein - Journal of Organic Chemistry*, 10, 2377–2387, **2014**.
101. Moldoveanu, C., Zbancioc, G., Mantu, D., Maftai, D., Mangalagiu, I.I., New highlights of the syntheses of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalin-4-ones, *Plos One*, e0156129, **2016**.
102. Decker, M., *Design of Hybrid Molecules for Drug Development*, Elsevier, **2017**.
103. Mantu, D., Antoci, V., Mangalagiu, I.I., Hybrid imidazole (benzimidazole)/pyridine (quinoline) derivatives and evaluation of their anticancer and antimycobacterial activity, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31(S2), 96–103, **2016**.
104. **Cucu, D.**, Amăriucăi-Mantu, D., Ciobanu, I.C., Mangalagiu, I.I., Synthesis and characterization of some novel hybrids based on pyridine/quinoline and imidazole/benzimidazole moieties, *Abstract in Book of abstracts IasiCHEM 2018*, pp. 44, **2018**.
105. Antoci, V., **Cucu, D.**, Zbancioc, G., Moldoveanu, C., Mangalagiu, V., Amariuca-Mantu, D., Aricu, A., Mangalagiu, I.I., *Bis-(imidazole/benzimidazole)-pyridine derivatives: synthesis, structure and antimycobacterial activity. Part XII*, *Future Medicinal Chemistry*, 12(3), 207-222, **2020**.
106. **Cucu, D.**, Antoci, V., Amariuca-Mantu, D., Ciobanu, C.I., Moldoveanu, C., Mangalagiu, V., Mangalagiu, I.I., Design, synthesis, structure and anti-TB activity of some new pyridine derivatives anchored with benzimidazole moieties, *Abstract in Book of Abstract 21st Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering 2019*, S1-050, **2019**.
107. Selvarajooa, P.D, Haque, R.A, Dinuclear silver(I)-*N*-heterocyclic carbene complexes: Synthesis, characterization and larvicidal activity of bis-imidazolium dinuclear silver(I)-*N*-heterocyclic carbene complexes, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 175, 232-238, **2017**.
108. **Diaconu, D.**, Mangalagiu, V., Pyridine-Imidazolium Salts: Oxidatively Cleavage of *N*-C Bond via Nitration, *Molbank*, M1095, **2019**.

109. **Cucu, D.**, Amăriucăi-Mantu, D., Antoci, V., Mangalagiu I.I., Quinoline derivatives anchored with imidazole moiety: synthesis, structure and biological activity, *Journal of Chemical Sciences*, 9, 47, **2018**.
110. Grigore, M.M., **Cucu, D.**, Amăriucăi-Mantu, D., Vasilache, V., Mangalagiu, I.I., Synthesis of new imidazolium/benzimidazolium salts: conventional versus nonconventional methods, *Acta Chemica Iasi*, DOI: 10.1515/achi-2017-0019, 25 (2), 304-342, **2017**.
111. **Cucu, D.**, Amăriucăi-Mantu, D., Antoci, V., Ciobanu, C.I., Mangalagiu, I.I., Benzimidazole derivatives: key intermediates in the synthesis of fused azaheterocycles, *Acta Chemica Iasi*, DOI: 10.2478/achi-2018-0023, 26 (2), 369-394, **2018**.
112. **Diaconu, D.**, Amăriucăi-Mantu, D., Antoci, V., Ciobanu, I.C., Mangalagiu, V., Mangalagiu, I.I., Huisgen 3+2 dipolar cycloaddition reactions of benzimidazolium-ylides with dimethyl acetylenedicarboxylate: A comprehensive and comparative study, *Abstract in Sesiunea de comunicări științifice a studenților, masteranzilor și doctoranzilor, Editia a XI-a*, pag. 14-15, **2020**.
113. **Cucu, D.**, Mangalagiu, V., Amăriucăi-Mantu, D., Antoci, V., Mangalagiu I.I., Imidazolium ylides: cycloaddition versus hydrolysis, *Studia UBB Chemia*, LXIV, 3, 59-66, **2019**.
114. Sen, C., Sahoo, T., Singh, H., Suresh, E., Ghosh, S.C., Visible light-promoted photocatalytic C-5 carboxylation of 8-aminoquinoline amides and sulfonamides via a single electron transfer pathway, *The Journal of Organic Chemistry*, 84(16), 9869-9896, **2019**.
115. Pascual-Álvarez, A., Topala, T., Estevan, F., Sanz, F., Alzuet-Piña, G., Photoinduced and self-activated nuclease activity of copper(II) complexes with *N*-(quinolin-8-yl)quinolin-8-sulfonamide – DNA and bovine serum albumin binding, *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2016(7), 982 – 994, **2016**.
116. Da Silva, L.E., Joussef, A.C., Pacheco, L.K., Da Silva, D.G., Steindel, M., Rebelo, R.A., Schmidt, B. Synthesis and *in vitro* evaluation of leishmanicidal and trypanocidal activities of *N*-quinolin-8-yl arylsulfonamides, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15, 7553-7560, **2007**.
117. Da Silva, L.E., de Sousa Jr., P.T., Maciel, E.N., Nunes, R.K., Eger, I., Steindel, M., Rebelo, R.A., *In vitro* antiprotozoal evaluation of zinc and copper complexes based on sulfonamides containing 8-aminoquinoline ligands, *Letters in Drug Design and Discovery*, 7, 679-685, **2010**.
118. Diaz, J.R.A., Baldo, M.F., Echeverría, G., Baldoni, H., Vullo, D., Soria, D.B., Supuran, C.T., Cami, G.E., A substituted sulfonamide and its Co(II), Cu(II), and Zn(II) complexes as potential antifungal agents, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31(2), 51-62, **2016**.
119. Ajani, O.O., Iyaye, K.T., Audu, O.Y., Kuye, A.O., Olanrewaju, I.O, Microwave Assisted Synthesis and Antimicrobial Potential of Quinoline-Based 4-Hydrazide-Hydrazone Derivatives, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 55, 302–312, **2018**.
120. Hu, Y.Q., Gao, C., Zhang, S., Xu, L., Xu, Z., Feng, L.S., Wu, X., Zhao, F., Quinoline hybrids and their antiplasmodial and antimalarial activities, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 139, 22–47, **2017**.
121. Zhong, F., Geng, G., Chen, B., Pan, T., Li, Q., Zhang, H., Bai, C. Identification of benzenesulfonamide quinoline derivatives as potent HIV-1 replication inhibitors targeting Rev protein, *Organic and Biomolecular Chemistry*, 13(6), 1792 – 1799, **2015**.

122. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard, 11th Edition, CLSI document M07-A11, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, **2018**.
123. 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. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(1), 1-17, **2019**.
124. Shoemaker, R., The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen, *Nature Reviews Cancer*, 6, 813-823, **2006**.
125. **Cucu (Diaconu), D.**, Amăriucăi-Mantu, D., Dunca, S.I., Mangalagiu, I.I., Design, Synthesis and antimicrobial properties of some new 8-aminoquinoline derivatives, *New Frontiers in Chemistry*, 28, 93-94, **2019**.
126. Dover, L.G., Coxon, G.D., Status and Research Strategies in Tuberculosis Drug Development, *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(18), 6157–6165, **2011**.
127. Keri, R.S., Rajappa, C.K., Patil, S.A., Nagaraja, B.M., Benzimidazole-core as an antimycobacterial agent, *Pharmacological Reports*, 68(6), 1254–1265, **2016**.
128. Akhtar, W., Khan, M.F., Verma, G., Rizivi, M.A., Mehdi, H.S., Akhter, M., Alam, M., Therapeutic evolution of benzimidazole derivatives in the last quinquennial period, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 126, 705-753, **2017**.
129. Olaru, A., Vasilache, V., Danac, R., Mangalagiu, I.I., Antimycobacterial activity of nitrogen heterocycles derivatives: 7-(pyridine-4-yl)-indolizine derivatives. Part VII, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 32(1), 1291-1298, **2017**.
130. Mantu, D., Antoci, V., Nicolescu, A., Deleanu, C., Vasilache, V., Mangalagiu, I.I., Synthesis, stereochemical studies and antimycobacterial activity of new acetylhydrazines pyridazinone, *Current Organic Synthesis*, 14(1), 112-119, **2017**.
131. Al Matarneh, C.M., Ciobanu, C.I., Mangalagiu, I.I., Danac, R., Design, synthesis and antimycobacterial evaluation of some new azaheterocycles with 4,7-phenanthroline skeleton. Part VI, *Journal of the Serbian Chemical Society*, 81(2), 133-140, **2016**.
132. Mantu, D., Luca, C., Moldoveanu, C., Zbancioc, G., Mangalagiu, I.I., Synthesis and antituberculosis activity of some new pyridazine derivatives. Part II, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(11), 5164–5168, **2010**.

LISTĂ CONTRIBUȚII PERSONALE DIN TEZĂ

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

- 1) **Diaconu, D.**, Mangalagiu, V., Amariucăi-Mantu, D., Antoci, V., Giuroiu, C.L., Mangalagiu, I.I., Hybrid quinoline-sulfonamide complexes (M^{2+}) derivatives with antimicrobial activity, *Molecules*, 2(12), 2946, **2020**. (I.F= **3.267**, AIS= **0.601**)
- 2) Antoci, V., **Cucu, D.**, Zbancioc, G., Moldoveanu, C., Mangalagiu, V., Amăriucăi-Mantu, D., Aricu, A., Mangalagiu, I.I., Bis-(imidazole/benzimidazole)-pyridine derivatives: synthesis, structure and antimycobacterial activity. Part XII, *Future Medicinal Chemistry*, 12(3), 207-222, **2020**. (I.F= **3.607**, AIS= **0.845**)
- 3) **Cucu, D.**, Mangalagiu, V., Amăriucăi-Mantu, D., Antoci, V., Mangalagiu I.I., Imidazolium ylides: cycloaddition *versus* hydrolysis, *Studia UBB Chemia*, LXIV, 3, 59-66, **2019**. (I.F= **0.494**, AIS= **0.036**)

- **Articole științifice publicate în reviste indexate fără factor de impact**

- 1) **Cucu (Diaconu), D.**, Mangalagiu, V., Pyridine-imidazolium salts: oxidatively cleavage of *N-C* bond *via* nitration, *Molbank*, M1095, doi:10.3390/M1095, **2019**.
- 2) **Cucu (Diaconu), D.**, Amăriucăi-Mantu, D., Dunca, S.I., Mangalagiu, I.I., Design, synthesis and antimicrobial properties of some new 8-aminoquinoline derivatives, *New Frontiers in Chemistry*, 28, 93-94, **2019**.

- **Proceedings**

ISI

- 1) **Cucu, D.**, Amăriucăi-Mantu, D., Antoci, V., Mangalagiu I.I., Quinoline derivatives anchored with imidazole moiety: synthesis, structure and biological activity, *Journal of Chemical Sciences*, 9, 47, **2018**. (I.F= **1.406**, AIS= **0.317**) doi: 10.4172/2150-3494-C4-027
- 2) Mangalagiu, V., Amăriucăi-Mantu, D., **Cucu, D.**, Antoci, V., Mangalagiu, I.I., Azaheterocycles with antimycobacterial activity, *Journal of Chemical Sciences*, 9, 53, **2018**. (I.F= **1.406**, AIS= **0.317**)

- **Participări la manifestări științifice Internaționale**

- 1) **7th International Conference on Computational and Experimental Science and Engineering, ICCESSEN- 2020, Antalya, Turcia, 21-25 Octombrie, 2020**
Diaconu, D., Roman, T., Amăriucăi-Mantu, D., Antoci, V., Mangalagiu, V., Mangalagiu, I.I., Quinoline-sulfonamides derivatives: synthesis, characterisation and biological activity evaluation, *Abstract in Book of Abstracts of 7th International Conference on Computational and Experimental Science and Engineering, ICCESSEN- 2020*, pag. 92, O-143, **2020**. (Comunicare orală)

- 2) **2nd World Congress on Chemistry, Chemistry-2019, Roma, Italia, 28-29 Octombrie, 2019**
Cucu (Diaconu), D., Amăriucăi-Mantu, D., Antoci, V., Mangalagiu, I.I., Design and synthesis of a novel quinoline-based potential antileishmanial agents, *Abstract in Book of Abstracts of 2nd World Congress on Chemistry 2019*, pag. 23, **2019**. (Poster)
- 3) **6th International Conference on Computational and Experimental Science and Engineering, ICCES- 2019, Antalya, Turcia, 23-27 Octombrie, 2019**
Mangalagiu, I.I., Mangalagiu, V.; Antoci, V., Amariuca-Mantu, D., **Cucu, D.**, Discovery of antituberculosis derivatives: a challenging issue, *Abstract in Book of Abstracts of 6th International Conference on Computational and Experimental Science and Engineering 2019*, 70-132, pag. 368, **2019**. (Comunicare orală)
- 4) **21st Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering, RICCE-21, Constanța, România, 4-7 Septembrie, 2019**
Cucu, D., Antoci, V., Amăriucăi-Mantu, D., Ciobanu, C.I., Moldoveanu, C., Mangalagiu, V., Mangalagiu, I.I., Design, synthesis, structure and anti-TB activity of some new pyridine derivatives anchored with benzimidazole moieties, *Abstract in Book of Abstract 21st Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering 2019*, S1-050, **2019**. (Poster)
- 5) **5th International Conference on Organic and Inorganic Chemistry, Paris, France, 12-13 July, 2018**
Cucu, D., Amăriucăi-Mantu, D., Antoci, V., Mangalagiu, I.I., Quinoline derivatives anchored with imidazole moiety: synthesis, structure and biological activity, *Abstract in Proceedings of 5th International Conference on Organic and Inorganic Chemistry 2018*, pp. 47, *Journal of Chemical Sciences 2018*, Volume: 9, DOI: 10.4172/2150-3494-C4-027, **2018**. (Poster)
- 6) **5th International Conference on Organic and Inorganic Chemistry, Paris, France, 12-13 July, 2018**
Mangalagiu, V., Amăriucăi-Mantu, D., **Cucu, D.**, Antoci, V., Mangalagiu, I.I., Azaheterocycles with antimycobacterial activity, *Abstract in Proceedings of 5th International Conference on Organic and Inorganic Chemistry 2018*, pp. 53, *Journal of Chemical Sciences 2018*, Volume: 9, DOI: 10.4172/2150-3494-C4-027, **2018**. (Poster)

Naționale

- 7) **Sesiunea de comunicări științifice a studenților, masteranzilor și doctoranzilor, Ediția a XI-a, SCSSMD 2020, Iași, România, 29-30 Octombrie 2020**
Diaconu, D., Amăriucăi-Mantu, D., Antoci, V., Ciobanu, I.C., Mangalagiu, V., Mangalagiu, I.I., Huisgen 3+2 dipolar cycloaddition reactions of benzimidazolium-ylides with dimethyl acetylenedicarboxylate: A comprehensive and comparative study, *Abstract in Sesiunea de comunicări științifice a studenților, masteranzilor și doctoranzilor, Ediția a XI-a*, pag. 14-15, **2020**. (Poster)
- 8) **Conferința Națională a Școlilor Doctorale din Consorțiul Universitaria, Ediția a II-a, Timișoara, România, 11-14 Noiembrie, 2019**
Cucu (Diaconu), D., Amăriucăi-Mantu, D., Dunca, S.I., Mangalagiu, I.I., Designul, sinteza și proprietățile antimicrobiene a unor noi derivați de 8-aminochinolină, *Abstract in Book of abstracts Conferința Națională a Școlilor Doctorale din Consorțiul Universitaria, Ediția a II-a*, pag. 39, **2019**. (Comunicare orală)
- 9) **IasiChem 2019, 3rd Edition, Faculty of Chemistry Conference, Iași, România, 31-01 Noiembrie 2019**

- Cucu (Diaconu), D.**, Antoci, V., Mangalagiu, V., Amăriucăi-Mantu, D., Moldoveanu, C., Mangalagiu, I.I., Novel bis-(imidazole/benzimidazole)-pyridine hybrids: synthesis, structure and antimycobacterial activity studies, *Abstract in Book of abstracts IasiChem 2019*, PII-01, pag. 41, **2019**. (Poster)
- 10) **Sesiunea de comunicări științifice a studenților, masteranzilor și doctoranzilor, Editia a X-a, SCSSMD 2019, Iași, România, 20-21 Iunie 2019**
Cucu, D., Amăriucăi-Mantu, D., Antoci, V., Ciobanu, C.I., Mangalagiu, I.I., Benzimidazole derivatives: key intermediates in the synthesis of fused azaheterocycles, *Abstract in Book of Abstracts Sesiunea de comunicări științifice a studenților, masteranzilor și doctoranzilor 2019*, pag. 18-19, **2019**. (Comunicare orală)
- 11) **Conferința Națională a Școlilor Doctorale din Consorțiul Universitaria, Iași, România, 31 Octombrie - 3 Noiembrie 2018**
Cucu, D., Mangalagiu, I.I., Noi derivați hibridi de chinolină cu schelet benzimidazolic, *Abstract in Conferința Națională a Școlilor Doctorale din Consorțiul Universitaria, Ediția I*, pp. 35, **2018**. (Comunicare orală)
- 12) **IasiChem 2018, Faculty of Chemistry Conference, Iași, România, 25-26 October 2018**
Cucu, D., Amăriucăi-Mantu, D., Ciobanu, I.C., Mangalagiu, I.I., Synthesis and characterization of some novel hybrids based on pyridine/quinoline and imidazole/benzimidazole moieties, *Abstract in Book of abstracts IasiCHEM 2018*, pp. 44, **2018**. (Poster) **PREMIUL II pentru cel mai bun poster**
- 13) **XXXV-th Romanian Chemistry Conference, Călimănești-Căciulata, Vâlcea, România, 2-5 October, 2018**
Cucu, D., Amăriucăi-Mantu, D., Ciobanu, I.C., Mangalagiu, V., Mangalagiu, I.I., New hybrid quinoline derivatives anchored with imidazole moiety, *Abstract in XXXV-th Romanian Chemistry Conference 2018, Chimie organică, bioorganică și alimentară*, pp. 7, **2018**. (Poster)
- 14) **Sesiunea de comunicări științifice a studenților, masteranzilor și doctoranzilor, Iași, România, 29-30 Iunie 2018**
Cucu, D., Amăriucăi-Mantu, D., Ciobanu, I.C., Mangalagiu, V., Mangalagiu, I.I., New hybrid quinoline derivatives with imidazole skeleton, *Abstract in Sesiunea de comunicări științifice a studenților, masteranzilor și doctoranzilor 2018*. (Poster)
- 15) **IasiChem 2017, Faculty of Chemistry Conference, Iași, România, 26-28 October 2017**
Grigore, M.-M., **Cucu, D.**, Amăriucăi-Mantu, D., Vasilache, V., Mangalagiu, I.I., Synthesis of new imidazolium/benzimidazolium salts: conventional versus nonconventional methods, *Abstract in Acta Chemica*, vol. 25(2), pag. 328, **2017**. (Poster)