

**Universitatea de Medicină și Farmacie
“Carol Davila” București
Facultatea de Farmacie**

TEZĂ DE ABILITARE

**CONTRIBUȚII LA CHIMIA COMPUȘILOR HETEROCICLICI
PENTAATOMICI CU NUCLEU 1,2,4-TRIAZOLIC, 1,3,4-TIADIAZOLIC,
1,3,4-OXADIAZOLIC SAU PIRAZOLINIC ȘI A UNOR SISTEME
CONDENSATE CU POTENȚIAL BIOLOGIC**

**Dr. Ștefania-Felicia Bărbuceanu
Conferențiar Universitar**

2015

Rezumat

Teza de abilitare cu titlul *Contribuții la chimia compușilor heterociclici pentaatomici cu nucleu 1,2,4-triazolic, 1,3,4-tiadiazolic, 1,3,4-oxadiazolic sau pirazolinic și a unor sisteme heterociclice condensate cu potențial biologic*, realizată la 7 ani de la susținerea tezei de doctorat în domeniul Farmacie, prezintă în mod documentat realizările mele profesionale referitoare la activitatea didactică, dar și la contribuțiile științifice de-a lungul acestei perioade de timp.

Lucrarea conține în principal rezultatele majorității cercetărilor mele publicate în articole din reviste de profil cotate ISI, rezultate obținute în special în cadrul proiectelor de cercetare în care am fost direct implicată în perioada 2007-2014 (un proiect în care am fost director de proiect, un proiect postdoctoral și în alte proiecte din care am făcut parte ca membru în echipa de cercetare).

Studiile întreprinse urmează în mod cert orientarea pe care am avut-o în activitatea mea anterioară susținerii tezei de doctorat, în sensul obținerii de noi informații asupra sintezei și proprietăților chimice ale unor heterocicluri care conțin ca heteroatomi N, S, O, cu nuclee izolate sau condensate (contribuții teoretice). Practic, motivată de prezența unora dintre aceste nuclee heterociclice în structura unor medicamente, am urmărit obținerea de noi structuri cu proprietăți biologice similare celor existente, dar cu efecte secundare pe cât posibil mai reduse.

Lucrarea este structurată pe trei secțiuni:

Secțiunea I (5 capitole) conține o descriere corespunzătoare a realizărilor, făcută sumativ atât pe linie didactică cât și pe linie de cercetare științifică, urmată de prezentarea celor mai importante rezultate ale cercetărilor întreprinse în domeniu.

În Secțiunea II sunt prezentate principalele direcții de dezvoltare viitoare a carierei universitare.

În Secțiunea III sunt incluse referințele bibliografice asociate conținutului primelor două secțiuni.

Activitatea didactică a fost și este dedicată învățământului universitar, fiind centrată pe susținerea cursurilor și a lucrărilor practice pentru studenții anului II de studiu din Facultatea de Farmacie din cadrul Universității de Medicină și Farmacie “Carol Davila” București. Pentru susținerea activității didactice am publicat ca unic autor sau coautor un număr de 5 cărți (3 de la susținerea tezei de doctorat).

În capitolul 1 intitulat *Sinteza și caracterizarea unor compuși heterociclici pentaatomici cu nucleu 1,2,4-triazolic, 1,3,4-tiadiazolic, 1,3,4-oxadiazolic și a unor aciltiosemicarbazide intermediare cu potențială activitate antimicrobiană și analgezică* sunt prezentate cele mai importante rezultate referitoare la sinteza, caracterizarea fizico-chimică și testarea biologică a unor compuși heterociclici din clasa 1,2,4-triazolilor, 1,3,4-tiadiazolilor, 1,3,4-oxadiazolilor și a unor aciltiosemicarbazide. Sintonii de bază ai compușilor heterociclici indicați anterior, aciltiosemicarbazidele, au fost sintetizați prin reacția de adiție nucleofilă a hidrazidelor unor acizi aromatici la diferiți izotiocianați. Heterociclurile corespunzătoare au fost obținute prin heterociclizarea dehidratantă sau dehidrosulfurantă în diferite condiții de reacție a aciltiosemicarbazidelor corespunzătoare. S-au făcut cercetări asupra proprietăților chimice ale heterociclului 1,2,4-triazol-3-tionic atât la grupa NH endociclică cât și la grupa funcțională SH exociclică (reacții de alchilare/acilare).

Studiile au fost urmate de cercetarea proprietăților antibacteriene, antifungice sau analgezice ale unora dintre acești compuși. Cercetările privind testarea acțiunii antimicrobiene (pe diferite tulpini bacteriene și fungice) și analgezice ca și sinteza compușilor au reprezentat obiectivele proiectului postdoctoral pe care l-am câștigat prin competiție (perioada 2010-2013), rezultatele fiind publicate în 4 articole: *Eur. J. Med. Chem.*, 2012; *Heteroat. Chem.*, 2013; *Rev. Chim. (Bucharest)*, 2011; *Farmacia*, 2013. Sinteza, caracterizarea și testarea acțiunii antibacteriene pe diferite tipuri de streptococi orali ale altor derivați din aceste clase a reprezentat unul dintre obiectivele proiectului de cercetare IDEI nr. 1136 (2009-2011) din care am făcut parte ca membru în echipa de cercetare, iar rezultatele au fost prezentate în 4 articole, în calitate de autor principal: *Rev. Chim. (Bucharest)*, 2010 (2); *Rev. Chim. (Bucharest)*, 2012; *Farmacia*, 2011.

În capitolul 2 intitulat *Sinteza și caracterizarea unor compuși heterociclici pentaatomici cu nucleu pirazolinic cu potențială activitate antimicrobiană* sunt prezentate sinteza și caracterizarea unui alt tip de heterociclu și anume cel pirazolinic, dar și studiul proprietăților antimicrobiene, cercetările făcând parte din cadrul aceluiași proiect postdoctoral. Derivații pirazolinici au fost obținuți prin reacția unor hidrazide cu trifluoroacetilacetonă al căror mecanism de reacție a fost elucidat. Cercetările screeningului antimicrobian au indicat că derivatul care conține în moleculă atât nucleul pirazolinic cât și unul triazolic a prezentat cea mai bună acțiune. Rezultatele obținute au făcut obiectul unui articol indicat în referința 117.

Capitolul 3 cu titlul *Sinteza și caracterizarea unor compuși heterociclici pentaatomici cu nucleu 1,2,4-triazolic, 1,3,4-tiadiazolic sau 1,3,4-oxadiazolic și a unor aciltiosemicarbazide intermediare cu potențială activitate antioxidantă* prezintă sinteza, caracterizarea și testarea acțiunii antioxidante a unor derivați din clasele 1,2,4-triazolilor, 1,3,4-tiadiazolilor, 1,3,4-oxadiazolilor și a unor hidrazincarbonamide (aciltiosemicarbazide), temă de cercetare ce a reprezentat unul dintre obiectivele proiectului de cercetare pe care l-am condus în calitate de director de proiect, în perioada 2012-2014. Rezultatele obținute au arătat că hidrazincarbonamidele prezintă acțiune antioxidantă foarte bună (metoda DPPH), chiar mai bună decât antioxidanții luați ca referință (acidul ascorbic, BHA și BHT). De asemenea, compușii heterociclici din clasa 1,2,4-triazol-3-tionelor au avut acțiune antioxidantă bună comparativ cu BHT, dar mai scăzută decât cea a hidrazincarbonamidelor și a referințelor acid ascorbic și BHA. Rezultatele prezentate au fost publicate în două articole: *Int. J. Mol. Sci.*, 2014 și *Rev. Chim.* (Bucharest), 2014.

În capitolul 4 intitulat *Sinteza și caracterizarea unor compuși heterociclici condensați cu azot în punte cu potențială activitate antimicrobiană* sunt prezentate principalele rezultate obținute în sinteza, caracterizarea și testarea acțiunii antimicrobiene a unor compuși heterociclici condensați cu azot în punte, acest studiu reprezentând unul dintre obiectivele propuse spre cercetare în cadrul proiectului IDEI nr. 301 din care am făcut parte ca membru în echipa de cercetare în perioada 2007-2010. Sintonii de bază, 4-amino-1,2,4-triazol-3-tiolii 5-substituiți, în funcție de reactanți sau condiții de lucru, au condus la condensarea lor cu al doilea heterociclu, obținându-se compuși de tipul triazolotiadiazinelor și triazolotiadiazolilor diferit substituiți. Rezultatele testării acțiunii biologice a unor compuși din aceste clase au indicat o acțiune antimicrobiană medie, dependentă de substituentul legat de heterociclu. Rezultatele obținute prezentate în acest capitol au fost publicate în două articole în revista *Eur. J. Med. Chem.*, 2010.

Capitolul 5 intitulat *Sinteza și caracterizarea unor complecși cu potențială activitate antibacteriană* prezintă sinteza, caracterizarea și testarea acțiunii antibacteriene a unor combinații complexe ale unor metale tranziționale cu un ligand din clasa acilhidrazonelor. Sinteza combinațiilor complexe s-a realizat prin tratarea acilhidrazonei (obținută prin condensarea unei hidrazide aromatice cu aldehida picolinică) cu săruri de Cu, Co și Ni, în diferite condiții de reacție. Rezultatele obținute prin screeningul acțiunii antibacteriene au indicat o activitate mai

bună a combinațiilor complexe comparativ cu ligandul acilhidrazonă. Rezultatele obținute, prezentate în acest capitol, au fost publicate într-un articol în revista *Eur. J. Med. Chem.*, 2010.

Confirmarea structurii compușilor organici sintetizați, dedusă din ecuațiile reacțiilor chimice de sinteză, a fost realizată prin diferite tehnici spectrale (IR, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN și SM).

Rezultatele cercetărilor întreprinse au fost valorificate prin publicarea unui număr de 51 de articole ISI și acceptarea spre publicare a altor 5 lucrări, dintre care: 17 în jurnale străine, 9 articole în jurnale cu factor de impact >2 (5 dintre acestea cu factor de impact >3). Dintre acestea, un număr de 37 de lucrări au fost publicate după susținerea tezei de doctorat în reviste ISI, dintre care 15 ca prim-autor. Numărul total de citări ale articolelor publicate este de 363, conform Scopus (excluzând autocitățile).

De asemenea, 36 de lucrări au fost prezentate la diferite manifestări științifice naționale și internaționale (25 dintre acestea fiind publicate în rezumat în reviste și volumele unor manifestări științifice cu ISBN sau ISSN).

Un număr de 18 lucrări au primit diferite premii, dintre care 16 articole au fost premiate de către Unitatea Executivă pentru Finanțarea Învățământului Superior, a Cercetării Dezvoltării și Inovării (UEFISCDI) prin programul național “Premierea Rezultatelor Cercetării”.

Activitatea mea de cercetare a fost apreciată și prin acordarea premiului *In Hoc Signo Vinces* de către CNCSIS în anul 2010, comisia Științe Medicale.

De asemenea, am desfășurat activități de cercetare cu studenții prin îndrumarea acestora în realizarea de lucrări de licență și de lucrări științifice prezentate de aceștia la diferite manifestări științifice.

Secțiunea II include principalele direcții de dezvoltare viitoare a carierei, cu evidențierea celor mai importante teme pe care intenționez să le abordez din punct de vedere didactic. Referitor la activitatea de cercetare, am pus accentul pe direcțiile în care studiile efectuate până în prezent vor fi continuate prin aplicații viitoare la competiții naționale și internaționale.

În cea de-a treia secțiune sunt prezentate principalele surse bibliografice de documentare, folosite în principal în articolele publicate, care susțin cercetările întreprinse (Secțiunea I) și cercetările viitoare (Secțiunea II).