

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI
FACULTATEA DE FARMACIE**

**STUDII ÎN CLASA COMPUȘILOR HETEROCICLICI
PENTAATOMICI. 1,3,4-OXADIAZOLI ȘI 1,2,4-
TRIAZOLI CU POTENȚIALĂ ACȚIUNE BIOLOGICĂ
-REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT-**

**Conducător științific,
Prof. Dr. IOANA ȘARAMET**

**Doctorand,
Șef lucr. chim.
GABRIELA LAURA MIHAELA ALMĂJAN**

**BUCUREȘTI
2008**

CUPRINS

Abstract	i
Lista scheme	iii
Lista tabele	iv
Lista figuri	vi
Abrevieri	x
Cuprins	xii
INTRODUCERE	1
I. PARTE TEORETICĂ	
CAPITOLUL 1. 1,3,4-OXADIAZOLI	7
1.1. Definiție. Clasificare	7
1.2. Structura și metode de determinare a structurii 1,3,4-oxadiazolilor	7
1.3. Tautomeria 1,3,4-oxadiazolilor	11
1.4. Reactivitatea 1,3,4-oxadiazolilor	12
1.4.1. Generalități	12
1.4.2. Atacul electrofil la atomul de azot	12
1.4.3. Substituția electrofilă la atomul de carbon endociclic	13
1.4.4. Reacții nucleofile la atomul de carbon	14
1.4.5. Aciditatea 1,3,4-oxadiazolilor	16
1.4.6. Reactivitatea substituenților grefați pe nucleul 1,3,4-oxadiazolic	16
1.4.6.1. Reactivitatea substituenților legați prin carbon	
1.4.6.2. Reactivitatea substituenților legați prin azot	
1.4.6.3. Reactivitatea substituenților legați prin oxigen și sulf	
1.5. Sinteza nucleului 1,3,4-oxadiazolic	19
1.5.1. Sinteza nucleului 1,3,4-oxadiazolic prin reacții de ciclizare cu formarea unei singure legături.	20
1.5.1.1. Sinteza 1,3,4-oxadiazolilor din hidrazină și derivații ei	
1.5.1.2. Sinteza 1,3,4-oxadiazolilor din acilhidrazone	
1.5.2. Sinteza nucleului 1,3,4-oxadiazolic prin reacții de ciclizare cu formare de două legături	25
1.5.3. Sinteza nucleului 1,3,4-oxadiazolic prin transformări ale altor heterocicluri	26
1.6. Utilizări ale compușilor cu nucleu 1,3,4-oxadiazolic	28
Bibliografie	28
CAPITOLUL 2. 4-AMINO-4<i>H</i>-1,2,4-TRIAZOL-3-TIOLI	35
2.1. Definiție. Clasificare	35
2.2. Determinarea structurii prin analize spectrometrice	35
2.3. Reactivitatea 4-amino-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-tiolilor	36
2.3.1. Reacția de alchilare/arilare și acilare a 4-amino-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiolilor	36

2.3.2. Reacția de condensare a 4-amino-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiolilor cu compuși carbonilici	39
2.3.3. Reacția de aminometilare a 4-amino-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiolilor	41
2.3.4. Transformarea 4-amino-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiolilor în [1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiadiazoli	42
2.3.5. Transformarea 4-amino-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiolilor în [1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiadiazine	47
2.3.6. Eliminarea grupelor amino și tiol	52
2.4. Sinteza 4-amino-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-tiolilor	53
2.4.1. Sinteza a 4-amino-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiolilor din tiocarbhidrazide	53
2.4.2. Sinteza a 4-amino-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiolilor din hidrazide ale acizilor carboxilici	55
2.4.3. Sinteza 4-amino-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiolilor din 1,3,4-oxadiazol-2-tioli	57
2.5. Utilizări ale compușilor din clasa 4-amino-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-tiolilor	58
Bibliografie	61
II. CONTRIBUȚII ORIGINALE	
CAPITOLUL 3	
NOI COMPUȘI HETEROCICLICI DIN CLASA 1,3,4-OXADIAZOLILOR ȘI 1,2,4-TRIAZOLILOR	71
3.1. Introducere	71
3.2. Noi compuși cu nucleu 1,3,4-oxadiazolic	
3.2.1. Sinteza 5-[4-(4 <i>X</i> -fenilsulfonil)fenil]-2-metil-1,3,4-oxadiazolilor (3)	72
3.2.2. Sinteza 5-[4-(4 <i>X</i> -fenilsulfonil)fenil]-2 <i>R</i> -amino-1,3,4-oxadiazolilor (4)	74
3.2.3. Sinteza 5-[4-(4 <i>X</i> -fenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor (5)	75
3.3. Confirmarea structurii noilor compuși sintetizați	
3.3.1. Determinarea structurii noilor compuși organici sintetizați cu ajutorul spectroscopiei de rezonanță magnetică nucleară de protoni și ¹³ C	77
3.3.2. Determinarea structurii noilor compuși organici sintetizați cu ajutorul spectroscopiei vibraționale IR	82
3.3.3. Determinarea structurii noilor compuși organici sintetizați cu ajutorul spectroscopiei de excitație electronică UV-VIS	84
3.4. Proprietățile chimice ale mercapto-1,3,4-oxadiazolilor (5)	
3.4.1. Tautomeria tiol-tionă	84
3.4.2. Reacția de aminometilare a 5-[4-(4 <i>X</i> -fenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor (5)	88
3.4.3. Reacția de alchilare a 5-[4-(4 <i>X</i> -fenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor (5)	95
3.4.4. Reacția de acilare a 5-[4-(4 <i>X</i> -fenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor (5)	99
3.4.5. Reacția de aminoliză a 5-[4-(4 <i>X</i> -fenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor (5)	103
3.4.6. Reacția 5-[4-(4 <i>X</i> -fenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor (5) cu hidrazina	106
3.5. Noi compuși cu nucleu 1,2,4-triazolic	
3.5.1. Sinteza 4-amino-5-[4-(4 <i>X</i> -fenilsulfonil)fenil]-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiolilor (6)	110

3.5.2. Proprietățile chimice ale 4-amino-5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiolilor	
(6). Reacția cu aldehide aromatice. Reacția de aminometilare	114
3.5.3. Sinteza de noi compuși heterociclici cu nuclee condensate proveniți de la 4-amino-5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiolii (6)	125
3.5.3.1. Sinteza 3-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-6-fenil-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo [3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiadiazinelor (19)	
3.5.3.2. Sinteza 3-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil][1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiadiazolilor (20)	
3.5.3.3. Sinteza 3-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-5 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiadiazin-6(7 <i>H</i>)-onelor (22)	
CONCLUZII	144
Bibliografie	145
CAPITOLUL 4 TESTAREA BIOLOGICĂ A NOILOR COMPUȘI SINTETIZAȚI	
4.1. Testarea fitobiologică	151
4.1.1. Date generale	151
4.1.2. Structura chimică a compușilor testați	151
4.1.3. Rezultate experimentale	152
Concluzii	167
4.2. Testarea acțiunii antimicrobiene	168
4.2.1. Date generale	168
4.2.2. Structura chimică a compușilor testați	169
4.2.3. Rezultate experimentale	172
Concluzii	182
4.3. Testarea farmacologică	183
4.3.1. Date generale	183
4.3.2. Determinarea toxicității acute	184
4.3.3. Determinarea acțiunii analgezice	191
4.3.3.1. Determinarea acțiunii analgezice în testul stimulului chimic	
4.3.3.2. Determinarea acțiunii analgezice în testul stimulului termic	
4.3.4. Determinarea acțiunii antiinflamatoare a 5-[4-(4-clorofenilsulfonil)fenil]-3-(morfolino)metil-1,3,4-oxadiazol-2(3 <i>H</i>)-tionei (7b)	203
Concluzii	208
4.4. Testarea acțiunii 4-amino-5-[4-(4-cloro-fenilsulfonil)fenil]-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-tiolului (6b) ca agent antitumoral	210
4.5. Testarea ca inhibitori ai anhidrazei carbonice	217
4.5.1. Date generale	217
4.5.2. Rezultate experimentale	221
Concluzii	225
Bibliografie	225

CAPITOLUL 5 PARTE EXPERIMENTALĂ

5.1. Reactivi, aparatură și metode de analiză utilizate	230
5.2. Sinteza și caracterizarea noilor compuși cu nucleu 1,3,4-oxadiazolic	2
5.2.1. N'-acetil-4-(4X-fenilsulfonil)benzohidrazidele (2)	230
5.2.2. 5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-2-metil-1,3,4-oxadiazolii (3)	232
5.2.3. 5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-2-R-amino-1,3,4-oxadiazolii (4)	233
5.2.4. 5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiolii (5)	234
5.2.5. 5-[4-(4-X-fenilsulfonil)fenil]-3-(morfolino)metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tionele (7)	235
5.2.6. 5-[4-(4-X-fenilsulfonil)fenil]-3-(piperidin-1-il)metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tionele (8)	237
5.2.7. 5-[4-(4-X-fenilsulfonil)fenil]-3-(dipropilamino)metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tionele (9)	238
5.2.8. 5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-2-etiltio-1,3,4-oxadiazolii (10)	240
5.2.9. 5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-tioacetații de etil (11)	241
5.2.10. 5-[4-(4-clorofenilsulfonil)fenil]-2-metiltio-1,3,4-oxadiazolul (12)	242
5.2.11. 3-acetil-5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tionele (13)	243
4-(5-[4-(4-clorofenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)morfolina (14)	244
5.2.13. 1-(5-[4-(4-clorofenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina (15)	244
5.3. Sinteza și caracterizarea noilor compuși cu nucleu 1,2,4-triazolic	
5.3.1. 4-amino-5-[4-(fenilsulfonil)fenil]-3-hidrazino-4H-1,2,4-triazolul (16)	245
5.3.2. 4-amino-5-[4-(fenilsulfonil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiolii (6)	246
5.3.3. 4-arilidenamino-5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiolii (17)	247
5.3.4. 4-arilidenamino-5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-2-(morfolin-4-ilmetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tionele (18)	250
5.3.5. 3-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-6-fenil-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazinele (19)	253
5.3.6. 3-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil][1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazol-6(5H)-tionele (20)	255
5.3.7. acizii 4-amino-5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il)tioacetici (21)	256
5.3.8. 3-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazin-6(7H)-onele (22)	257
CONCLUZII FINALE	259
ANEXE	

NOTĂ:

Cuprinsul respectă numerotarea paginilor și capitolelor așa cum sunt ele în teză.

La finalul rezumatului este prezentată o bibliografie selectivă, a cărei numerotare este diferită de cea din teză (în teză, bibliografia este anexată fiecărui capitol în parte).

În această lucrare am abordat domeniul substanțelor potențial biologic active din clasa compușilor heterociclici pentaatomici și am sintetizat noi derivați cu nucleu 1,3,4-oxadiazolic și 1,2,4-triazolic. Materialul prezentat este structurat în două părți:

I. PARTE TEORETICĂ

II. CONTRIBUȚII ORIGINALE

PARTEA TEORETICĂ a lucrării cuprinde două capitole.

CAPITOLUL 1. 1,3,4-OXADIAZOLI, tratează cele mai importante aspecte legate de chimia compușilor heterociclici cu nucleu 1,3,4-oxadiazolic: structură, metode de determinare a structurii, reacții de sinteză a acestor heterocicluri, precum și cele mai importante proprietăți chimice. O atenție deosebită este acordată 1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor 5-substituiți, precum și proprietăților biologice ale acestora. Structurarea informațiilor prezentate în acest capitol s-a realizat prin studiul a 111 referințe bibliografice.

CAPITOLUL 2. 4-AMINO-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-TIOLI, care are un format similar cu primul, este dedicat compușilor heterociclici proveniți de la 4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-tiolilor 5-substituiți și tratează structura, metodele de determinare a structurii, tautomeria tiol-tionă, metodele de obținere, proprietățile chimice și biologice, informații obținute prin studiul a 147 referințe bibliografice.

Partea a doua a lucrării, **CONTRIBUȚII ORIGINALE**, este alcătuită din trei capitole și redă pe larg, cercetările personale în clasele de compuși heterociclici pentaatomici cu nucleu 1,3,4-oxadiazolic și 1,2,4-triazolic.

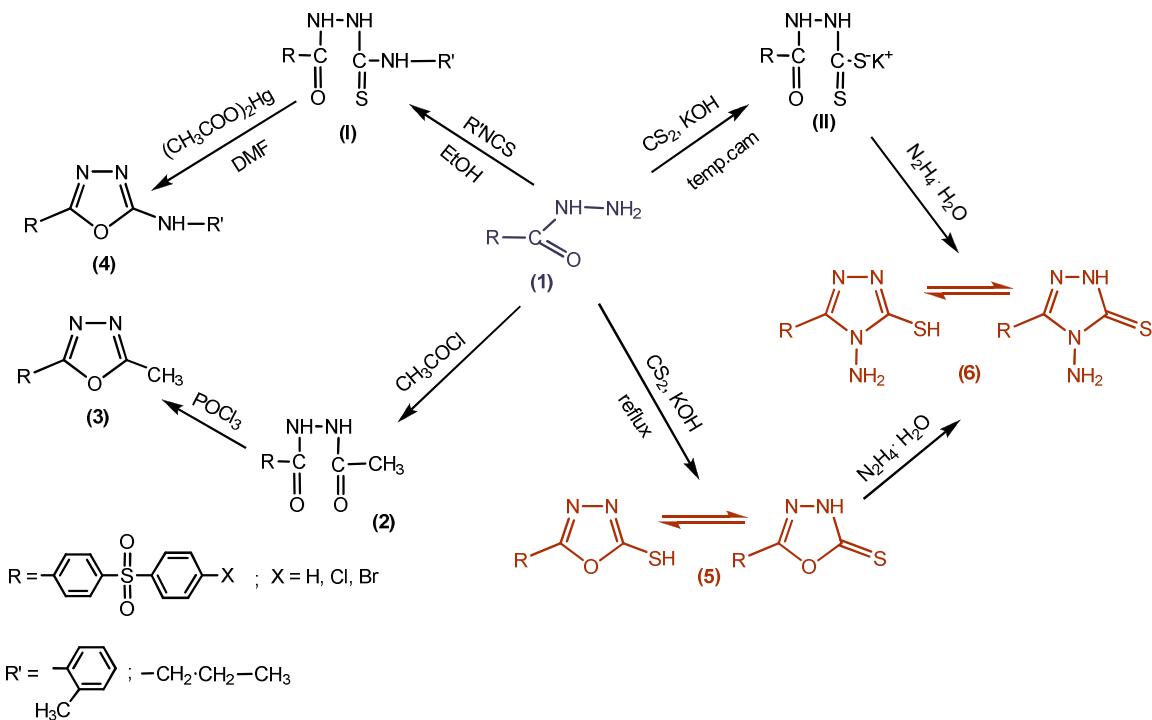
După cum s-a constatat din studiul bibliografic, potențialul biologic al compușilor cu structură 1,3,4-oxadiazolică și 1,2,4-triazolică este vast, cuprinzând compuși cu activitate antimicrobiană, antivirală, tuberculostatică, antiinflamatoare, analgezică, antiproteolitică, antitumorală, anti-HIV, etc. În ultimii ani se încearcă tot mai mult descoperirea unor structuri chimice care să conțină diverse grupe farmacofore grefate pe nuclee de bază biologic active, asocieri care ar putea conduce la obținerea de noi agenți farmaceutici activi în tratarea concomitentă a mai multor maladii.

Ca urmare a interesului tot mai crescut spre chimia heterociclurilor pentaatomice și a preocupărilor anterioare din cadrul laboratorului nostru, ne-am propus obținerea unor noi serii de compuși în structura cărora să se găsească în mod constant un heterociclu pentaatomic (1,3,4-oxadiazol/1,2,4-triazol), care să aibă grefat în poziția 5 un fragment provenit de la difenilsulfonă.

Am considerat încă de la început, ca ipoteză a cercetării, posibilitatea ca astfel de compuși să îmbine potențialul farmacofor al celor 2 fragmente reunite, sau să aducă proprietăți biologice noi, neașteptate.

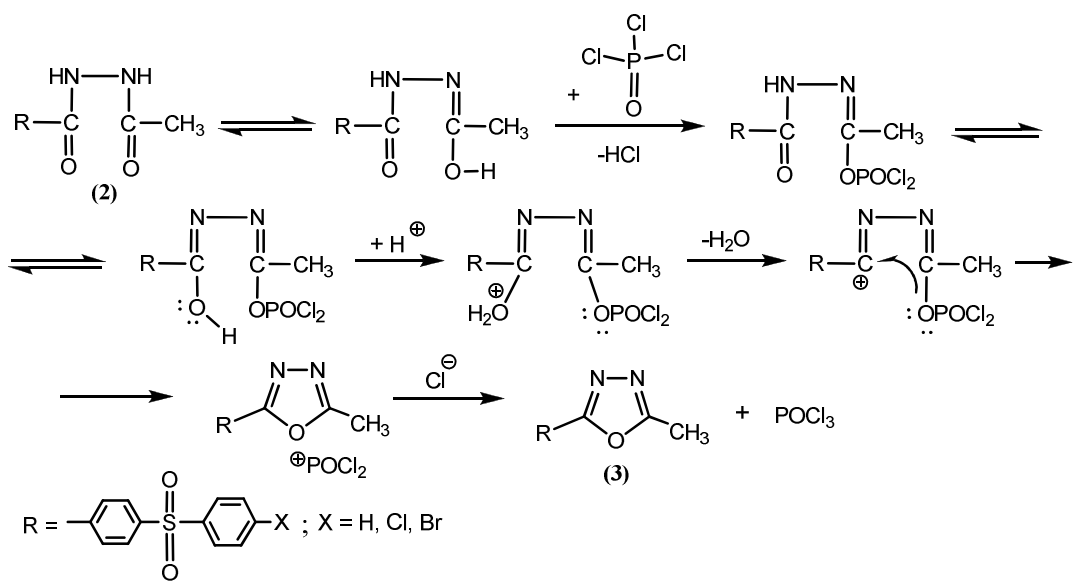
În **CAPITOLUL 3**, numit **NOI COMPUȘI HETEROCICLICI DIN CLASA 1,3,4-OXADIAZOLILOR ȘI 1,2,4-TRIAZOLILOR**, sunt discutate pe rând toate reacțiile efectuate

Cl, Br) (**1**), sintetizate conform datelor din literatură^{/1/}.



Schema 1. Obținerea de compuși heterociclici pentaatomici prin reacții ale hidrazidelor acizilor 4-(4-X-fenilsulfonil)-benzoici (**1**)

Pornind de la acestea au fost sintetizate N'-acetil-4-(4-X-fenilsulfonyl)benzohidrazidele (**2**), prin a căror ciclizare intramoleculară, în prezența POCl₃ s-au obținut 5-[4-(4X-fenilsulfonyl)fenil]-2-metil-1,3,4-oxadiazolii (**3**) (X=H, Cl, Br), după următorul mecanism de reacție (Schema 2):



Schema 2. Mecanismul reacției de obținere a 5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-2-metil-1,3,4-oxadiazolilor (**3**)

(I)

$$\begin{array}{c} \text{NH}-\text{NH} \\ | \quad | \\ \text{R}-\text{C} \quad \text{C}-\text{NH}-\text{R}' \\ || \quad || \\ \text{O} \quad \text{S} \end{array} \rightleftharpoons \begin{array}{c} \text{NH}-\text{N} \\ | \quad || \\ \text{R}-\text{C} \quad \text{C}-\text{NH}-\text{R}' \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{SH} \end{array} \xrightarrow[\text{-CH}_3\text{COOH}]{\text{+ Hg(OCOCH}_3)_2 / \text{EtOH}}$$

$$\xrightarrow[\text{-HgS}]{\text{DMF}} \begin{array}{c} \text{NH}-\text{N} \\ | \quad || \\ \text{R}-\text{C} \quad \text{C}-\text{NH}-\text{R}' \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{S}^+ \end{array} \rightleftharpoons \begin{array}{c} \text{N}=\text{N} \\ | \quad || \\ \text{R}-\text{C} \quad \text{C}-\text{NH}-\text{R}' \\ || \quad | \\ \text{H}-\text{O}^- \end{array} \xrightarrow{\text{-H}^+}$$

$$\begin{array}{c} \text{N}=\text{N} \\ | \quad | \\ \text{R}-\text{C} \quad \text{C}-\text{NH}-\text{R}' \\ || \quad | \\ \text{O} \end{array}$$

(4)

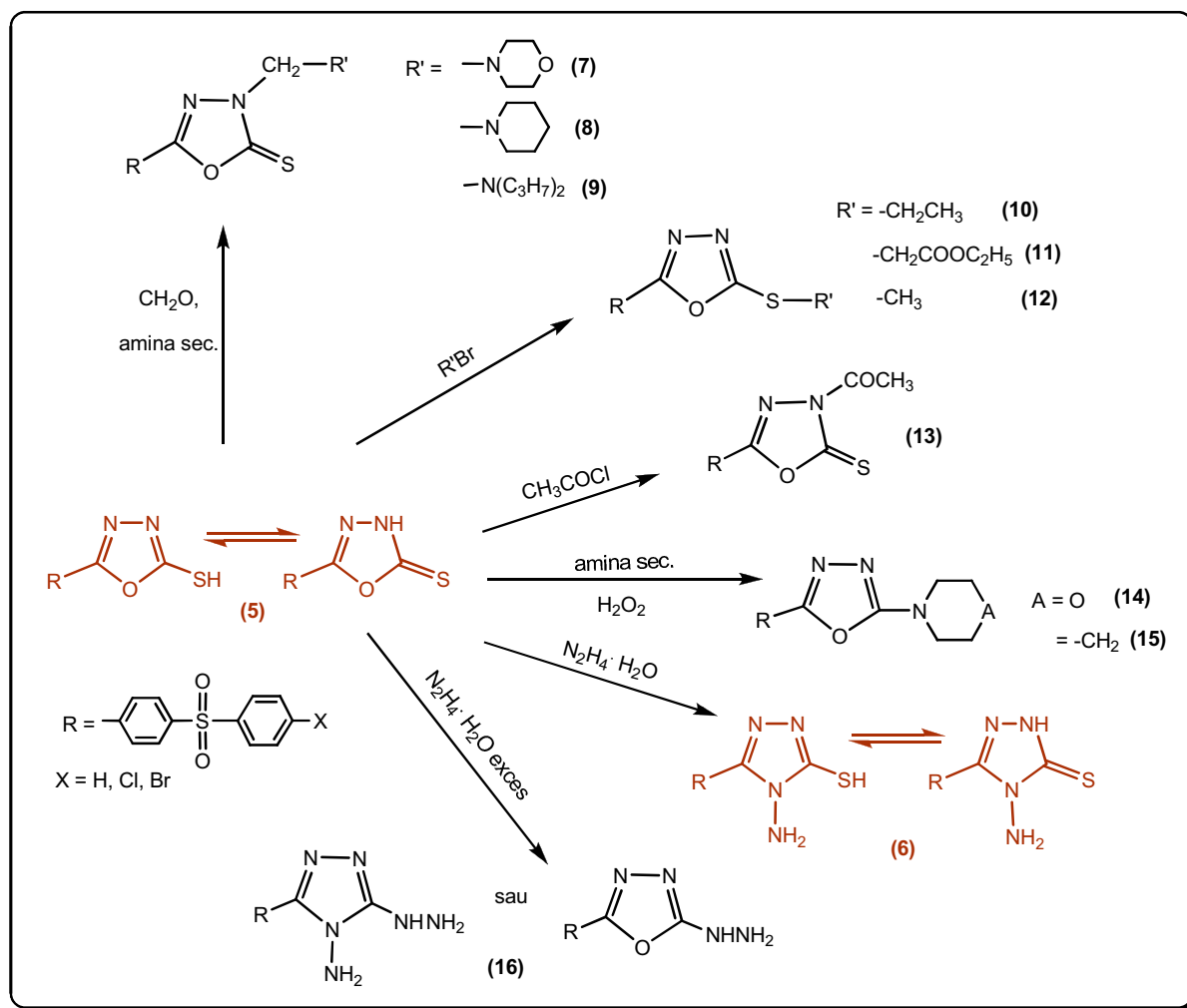
$$\text{R} = \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_2 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{X} ; \quad \text{R}' = \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_3 ; \quad \text{X} = \text{Cl} \quad \text{(4b)}$$

$$\text{R} = \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_2 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{X} ; \quad \text{R}' = \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_3 ; \quad \text{X} = \text{Br} \quad \text{(4c)}$$

Pornind de la hidrazidele acizilor 4-(4X-fenilsulfonil)benzoici (**1**) (X=H, Cl, Br) au fost sintetizați 5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiolii (**5**) (X=H, Cl, Br) și 4-amino-5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiolii (**6**) (X=H, Cl, Br), considerați „*molecule țintă*”, datorită proprietăților lor chimice și biologice (Schema 1).

Astfel, în seria 1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor (**5**), au fost efectuate reacții de substituție, la atomul de azot N(3) endociclic, la atomul de sulf exociclic^[4] sau la atomul de carbon C(2), (Schema 4)

urmărindu-se influența noilor fragmente introduse în variația unor proprietăți biologice^[5-7].



Schema 4. Proprietățile chimice ale 5-[4-(4-X-fenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor (5)

Prin calcule computerizate s-a constatat că în molecula 1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor, sarcina negativă parțial distribuită pe atomul de sulf exociclic este ceva mai mare decât cea distribuită pe atomul de N(3) endociclic (fig. 1.). De aceea, atacul electofil are loc predominant la atomul de sulf exociclic. În schimb, pentru cazul formei tionice a acestor compuși, sarcina negativă parțial distribuită pe atomul de azot heterociclic este mai mare decât pe atomul de sulf (fig. 2.). Deci, în această formă tautomeră, atacul electofil are loc la atomul de azot N(3).

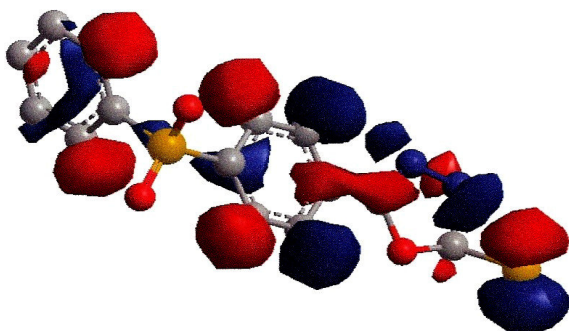


Fig. 1.- Densitatea de sarcină negativă (albastru) distribuită pe molecula anionului 1,3,4-oxadiazolului (5a) (OM Hückel) (simulare computerizată)

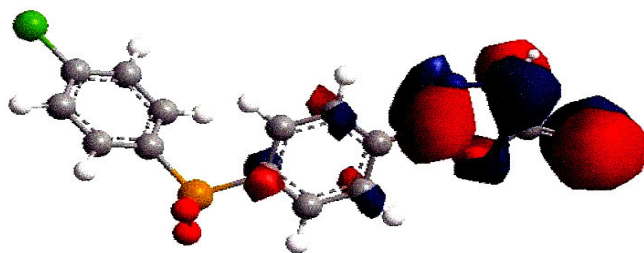
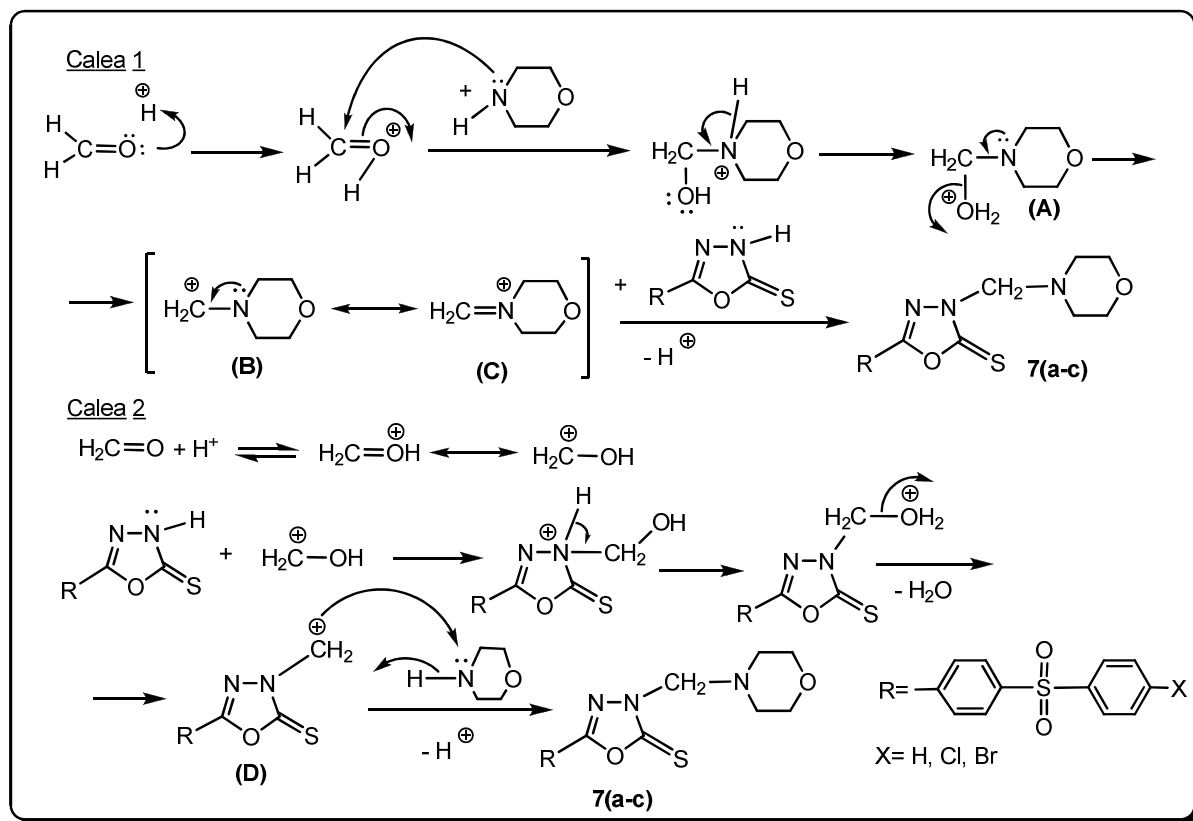


Fig. 2.- Densitatea de sarcină negativă (albastru) distribuită pe molecula 5-[4-(4-clorofenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-tionei (**5b**) (OM Hückel) (simulare computerizată)

Condensarea 1,3,4-oxadiazolilor (**5**) cu formaldehidă 37% și amine secundare (morfolină, piperidină, dipropilamină) în raport molar 1:2:1, conduce, printr-o reacție Mannich, la compușii (**7**), (**8**), (**9**), cu randamente de peste 90% ^[4,8,9] (Schema 4).

Reacția constă în condensarea substratului (oxadiazolul) ce posedă un atom de hidrogen activ, cu formaldehidă și o amină secundară (morfolină, piperidină, dipropilamină). Transformarea poate avea loc pe două căi: Pe *calea 1*, într-o primă fază, morfolina, prin atomul de N atacă nucleofil carbonul formaldehidic, cu formarea celor 2 specii electrofile aflate în rezonanță (**B**) și (**C**), care, prin atac electrofil asupra N(3)-oxadiazolic formează în final baza Mannich **7(a-c)**. Reacția urmează *calea 2* în cazul în care nucleofilitatea atomului de azot oxadiazolic este mai mare decât cea a atomului de azot morfolinic, specia electrofilă fiind în acest caz cationul (**D**) (Schema 5).



Schema 5. Mecanismul reacției de aminometilare a 5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor (**5**) cu morfolina

Prin reacția 5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor (**5**) cu diverși compuși halogenați (Schema 4) are loc o alchilare la atomul de sulf din grupa tiolică, cu formarea derivaților S-alchilați (**10**), (**11**), (**12**)^{/4/}. Această reacție s-a realizat folosind bromură de etil, cloroacetat de etil și dimetilsulfat, în mai multe condiții: Py/EtOH, EtONa/EtOH, NaOH 1M. Alegerea solventului și a bazei în care are loc reacția s-a făcut în funcție de aciditatea oxadiazolotiolului luat în lucru (tabel 1). Când s-au folosit baze slabe, randamentele de reacție au fost mici sau reacția nu a avut loc (tabel 2), probabil datorită reacțiilor secundare ce însoțesc alchilarea acestui tip de compuși. Experimental s-a constatat că reacția de alchilare cu bromură de etil și cloroacetat de etil merge cu randamente bune (73-90,8%) în prezența EtONa/EtOH. Și în celelalte cazuri randamentele sunt satisfăcătoare, dar sunt pierderi datorită produșilor secundari, care nu se pot izola și caracteriza.

Tabel 1.- Valorile teoretice pK_a pentru 5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiolii (**5**) obținute cu ACD/I-Lab service (www.acdlabs.com)

Nr.crt.	Compus	pK _a (HL/L + L)
5a	5-[4-(fenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiol	2,47 ± 0,50
5b	5-[4-(4-clorofenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiol	2,40 ± 0,50
5c	5-[4-(4-bromofenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiol	2,40 ± 0,50

Tabel 2. - Randamentele de obținere a produșilor S-alchilați

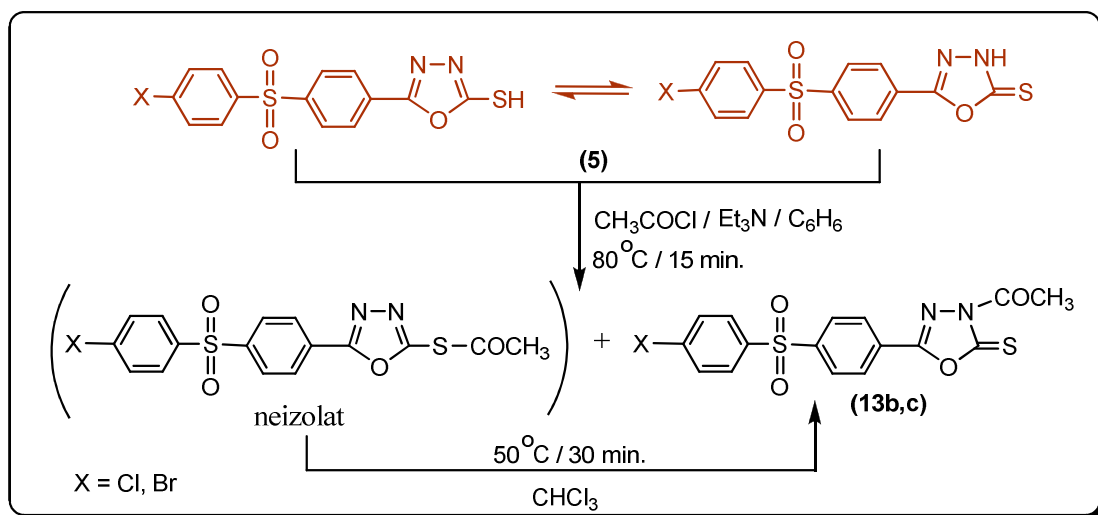
Condiții de reacție	Randament de reacție (%)
Py / EtOH	34-42
EtONa / EtOH	73-90,8
NaOH 1M	Reacția nu are loc (excepție face reacția (5b) cu dimetilsulfat 50,5%)

Datele de literatură sunt contradictorii în ceea ce privește natura legăturii formate în timpul reacțiilor de substituție a unui atom de hidrogen de pe nucleul 1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor 5-substituiți. Astfel, unii autori susțin că reacția de alchilare poate avea loc atât la atomul de sulf din grupa tiolică^{/5,6,10/}, cât și la atomul de azot N(3)-endociclic^{/11-14/}.

Pentru cazul compușilor (**10**), (**11**), (**12**) obținuți prin alchilarea 5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor (**5**), datele spectrale susțin formarea derivaților S-alchilați.

1,3,4-Oxadiazol-2(3H)-tionele-5-substituite pot fi considerate tioamide ciclice și de aceea am considerat important să studiem regioselectivitatea reacției de acilare cu clorură de acetyl, având în vedere faptul că acești compuși prezintă doi centri posibil activi în reacția de substituție electrofilă: atomul de azot N(3) endociclic și atomul de sulf exociclic (schema 6).

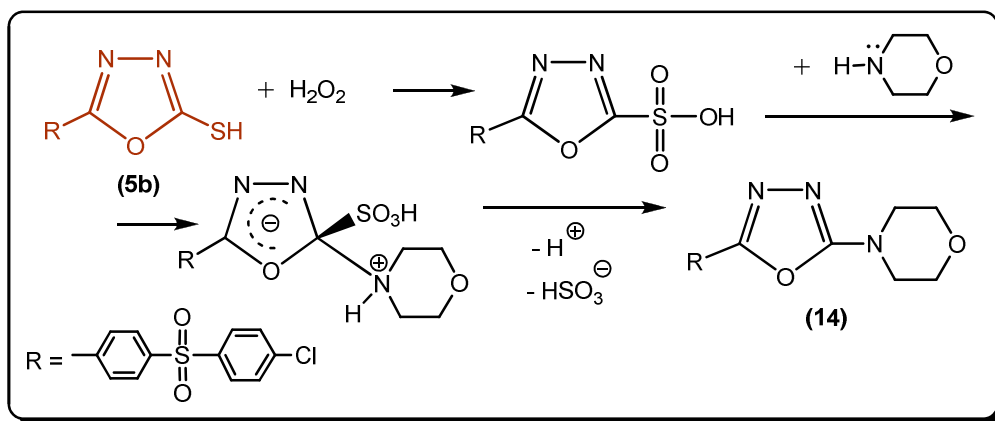
Reacția 5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor (**5**) cu clorură de acetyl în benzen și trietilamină, conduce, după 15 minute de reflux, la un amestec de produși de reacție, format probabil din derivații N- și S-acilați. Dacă se mărește timpul de reacție produsul obținut este doar derivatul N-acilat.



Schema 6. Reacția de acilare a 5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor (5)

Dacă reacția de acilare cu cloruri acide are loc în piridină folosită și ca mediu de reacție, se obține inițial cationul de acilpiridiniu, cunoscut ca un electrofil puternic ce produce doar acilarea la azot^{/15-17/}. Reacția de acilare a oxadiazolilor în benzen și în prezența trietilaminei este o reacție controlată cinetic, cu obținerea întâi a derivatului S-acilat prin interacția între orbitalele moleculare^{/17/}. Prin prelungirea timpului de reacție sau prin refluxarea amestecului obținut inițial, se controlează termodinamic reacția, având loc o de transacilare cu obținerea derivatului N-acilat^{/14/}. Reacția de transacilare are loc datorită formării, la temperatură înaltă, a unui carbocation acil capabil să atace atomul de azot N(3) endociclic, cu formarea derivatului N-acilat.

Prin reacția 5-[4-(4-clorofenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiolului (5b) cu amine secundare ciclice (morfolină, piperidină) în prezența apei oxigente se obțin, cu randamente de peste 70%, compuși (14), (15) (schema 4). Reacția are loc prin oxidarea inițială a grupei SH la derivatul de acid sulfonic corespunzător, care este atacat nucleofil de amina secundară. Mecanismul de reacție (schema 7) este cel al unei substituții nucleofile aromatice^{/33,34/} în care intermediarul anionic este stabilizat de grupa diarilsulfonil din poziția 5 a nucleului 1,3,4-oxadiazolic.

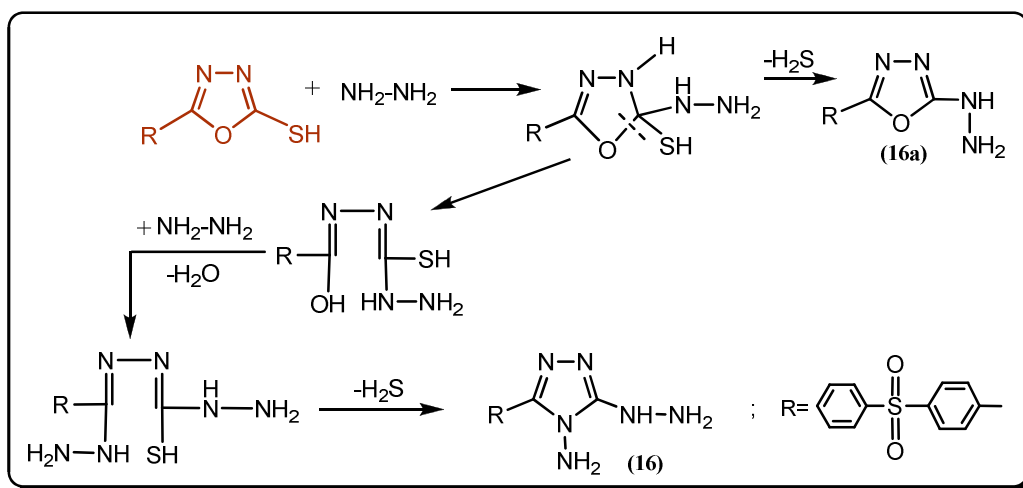


Schema 7. Mecanismul reacției de aminoliză a 5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor (5)

Atacul nucleofil al hidrazinei la 1,3,4-oxadiazol-2-tiolii (**5**) poate avea loc prin substituție nucleofilă, sau cu ruperea ciclului oxadiazolic și reciclizare la 1,2,4-triazoli^{/20/}.

Astfel, prin refluxarea în etanol a oxadiazolului (**5a**) cu exces de hidrazină (oxadiazol:hidrazină = 1:12), nucleul oxadiazolic se transformă în amino-triazol. Are loc o reacție de hidrazinoliză, din care, teoretic se pot obține doi compuși cu nucleu heterociclic (**16**) și (**16a**) (schema 4).

Calea pe care o poate urma această reacție poate fi figurată conform schemei 8^{/20/}:

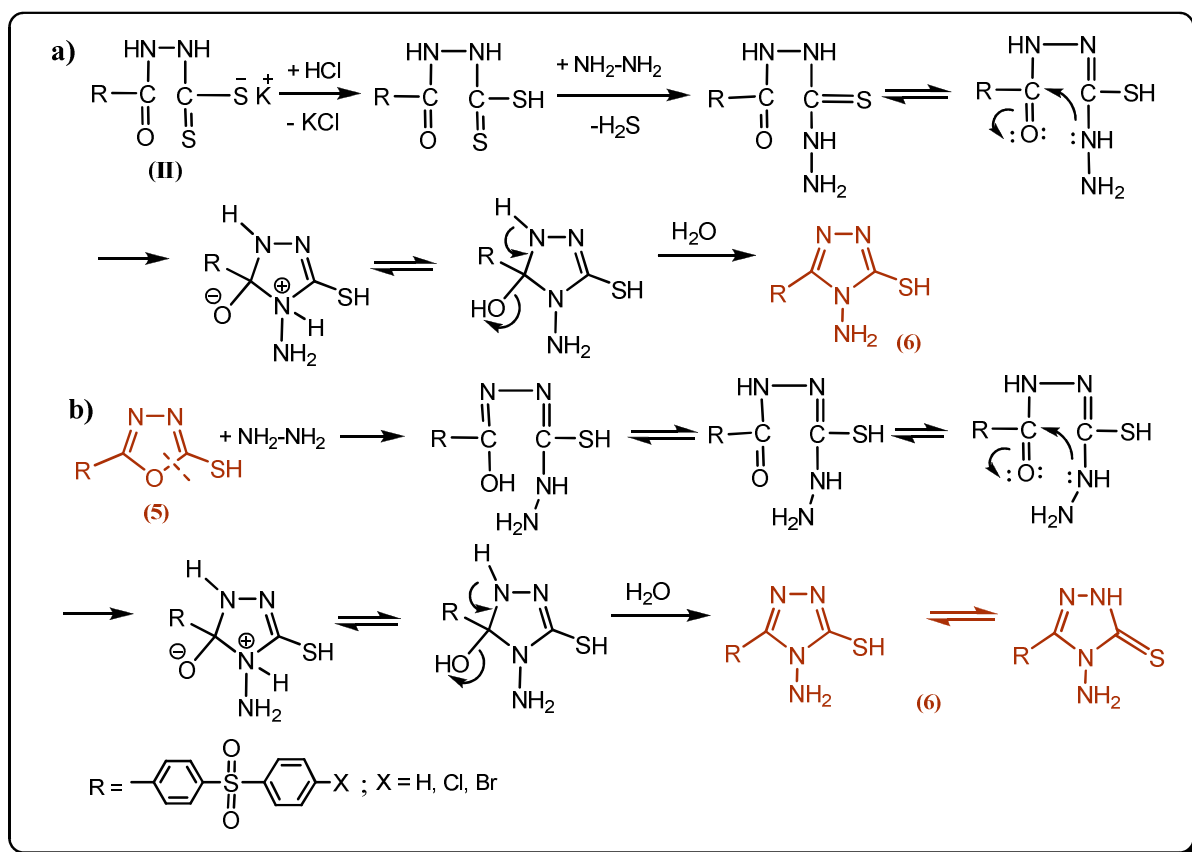


Schema 8. Reacția 5-[4-(fenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiolului (**5a**) cu exces de hidrazină

Masa de reacție obținută în final conține un amestec al celor doi compuși, din care s-a putut izola cu randament de 58% numai compusul (**16**). În favoarea acestuia, ca produs final de reacție pledează și procentul de azot determinat la analiza elementală: exp.: 25,51%, calculat: 25,44% (pentru compusul (**16a**) %N calculat: 17,71%).

Prin reacția 5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor (**5**) cu hidrazina în raport stoechiometric se obțin 4-amino-5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiolii^{/23/} (**6**) cu randamente cuprinse între 70-75% (Schema 4). Aceiași compuși au fost sintetizați (cu randamente de 64-68%) și pornind de la ditiocarbazații (**II**) prin reacție cu hidrazină (Schema 1). Spre deosebire de sinteza 5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor (**5**), când intermediarii (**II**) nu se izolează, în acest caz reacția hidrazidelor acizilor 4-(4X-fenilsulfonil)benzoici (**1**) cu CS₂ și KOH are loc la temperatura camerei, cu obținerea intermediară a 3-(4X-fenilsulfonil)benzoil-ditiocarbazaților de potasiu (**II**)^{/21/}, cu randamente de 95-98%, care au fost utilizați în continuarea sintezei fără a fi purificați.

Ditiocarbazații (**II**) conduc la aminotriazoli printr-o reacție cu eliminare de H₂S și ciclizare intramoleculară (Schema 9a), pe când, reacția oxadiazolilor (**5**) cu hidrazină are loc cu ruperea ciclului oxadiazolic și reciclizare la 1,2,4-triazolii (**6**) (Schema 9b)^{/23/}.



Schema 9. Mecanismul reacției de sinteză a 4-amino-5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiolilor (**6**)

Prin simulare, folosind metoda orbitalelor moleculare (Hückel) s-a determinat distribuția densității de sarcină pentru 4-amino-5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiolii (**6**), atât pentru forma tionică (fig. 3), cât și pentru forma tiolică (fig. 4). Se observă că cea mai mare densitate de sarcină este localizată pe atomul de azot N(2) endociclic, atomul de azot al grupei amino exociclică și atomul de sulf exociclic, în cazul formei tionice și, respectiv pe atomul de azot N(2) endociclic pentru forma tiolică.

Din acest motiv, reacția cu electrofili poate avea loc în mai multe poziții: la atomul de azot N(2) endociclic, atomul de azot al grupei amino exociclică și atomul de sulf exociclic.

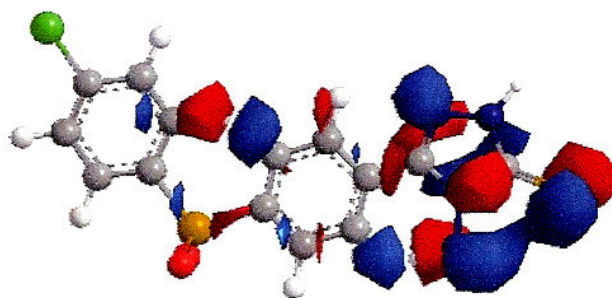


Fig. 3. Densitatea de sarcină distribuită pe nucleul heterociclic al 4-amino-5-[4-(4-cloro fenilsulfonilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tionei (**6c**) (OM Hückel: sarcină negativă-albastru, sarcină pozitivă-roșu) (simulare computerizată)

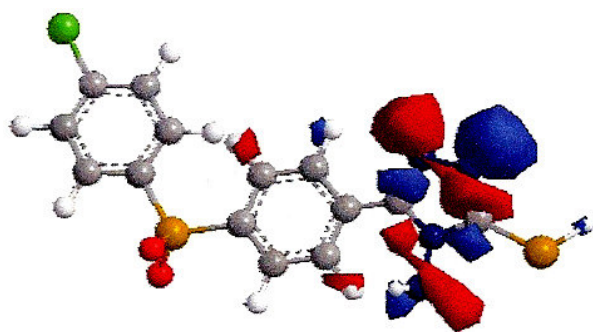


Fig. 4. Densitatea de sarcină distribuită pe nucleul heterociclic al 4-amino-5-[4-(4-clorofenil sulfonilfenil)]-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiolului (**6c**) (OM Hückel: sarcină negativă-albastru, sarcină pozitivă-roșu) (simulare computerizată)

Reacția cu formaldehidă și morfolină cu obținerea derivaților aminometilați la atomul de azot N(2) endociclic s-a putut realiza numai după protejarea grupei amino exociclică prin transformare în derivați azometinici (baze Schiff), deoarece ambele poziții (N(2) endociclic și NH₂ exociclic) sunt susceptibile la reacția de aminometilare^[24-26] (Schema 10).

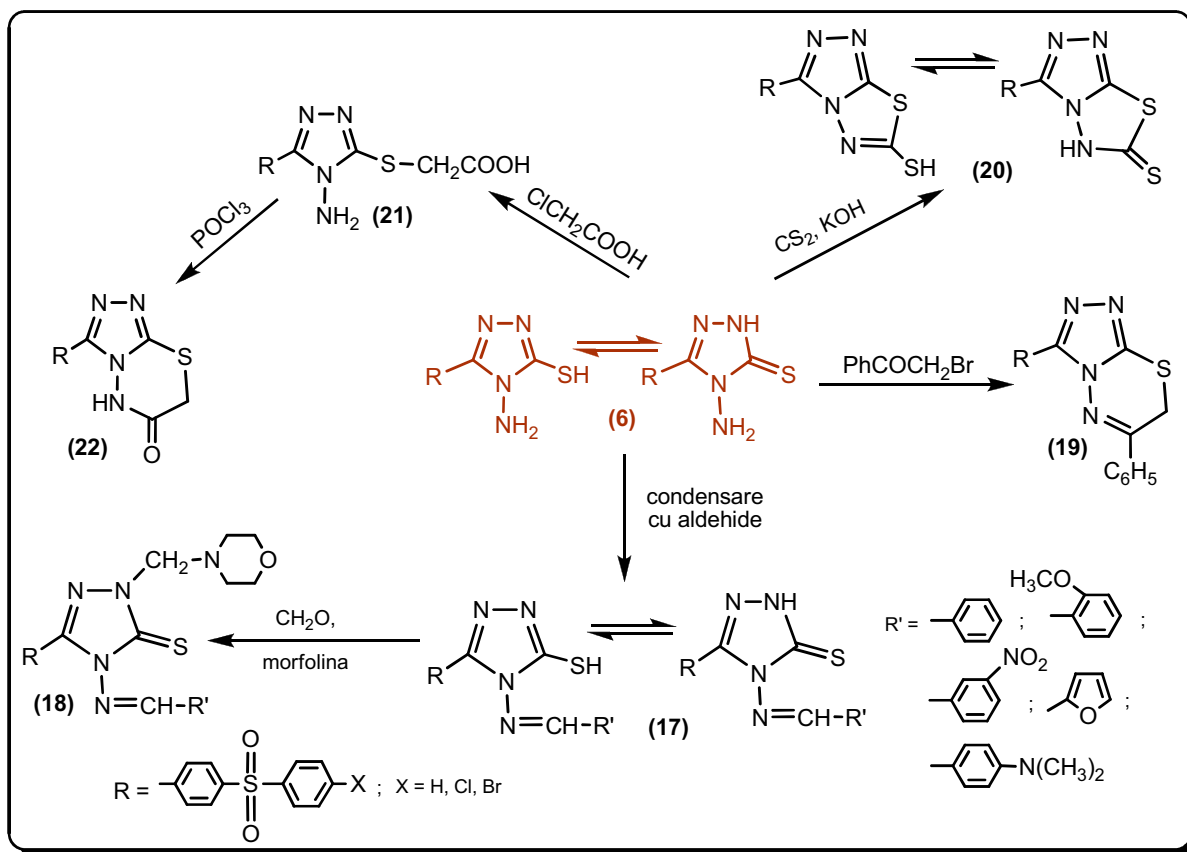
Reacția cu aldehide aromatice (benzaldehydă, *o*-metoxibenzaldehidă, *m*-nitro-benzaldehidă, *p*-N,N-dimetilaminobenzaldehidă și furfural) s-a realizat doar pentru 4-amino-1,2,4-triazol-3-tiolul (**6a**), cu randamente de 57-75%, pentru (**6b**) reacția nu a mers decât pentru condensarea cu benzaldehidă ($\eta=57\%$), iar pentru (**6c**) reacția de obținere a bazelor Schiff a eșuat.

Inițial s-a lucrat în etanol și acid sulfuric^[27], apoi în dioxan:etanol 2:1^[28], cu modificări ale timpilor de reflux de la o jumătate de oră la câteva ore, dar s-au obținut de fiecare dată amestecuri de produși de reacție, din care doar un procent mic era reprezentat de bazele Schiff. Rezultate bune au dat sintezele realizate în acid acetic glacial cu refluxarea amestecului de triazol-aldehydă timp de 3 ore și agitarea la temperatura camerei o noapte.

Explicația acestei comportări ar fi aceea că grupa NH₂ exociclică, legată de un atom de azot are o bazicitate diferită de cea a unei grupe amino primară legată de un atom de carbon și, prin urmare, reactivitatea ei în reacția de condensare cu compuși carbonilici este micșorată. Pe de altă parte, mersul acestei reacții poate fi influențat și de prezența grupei SH cu caracter ușor acid (tabel 3).

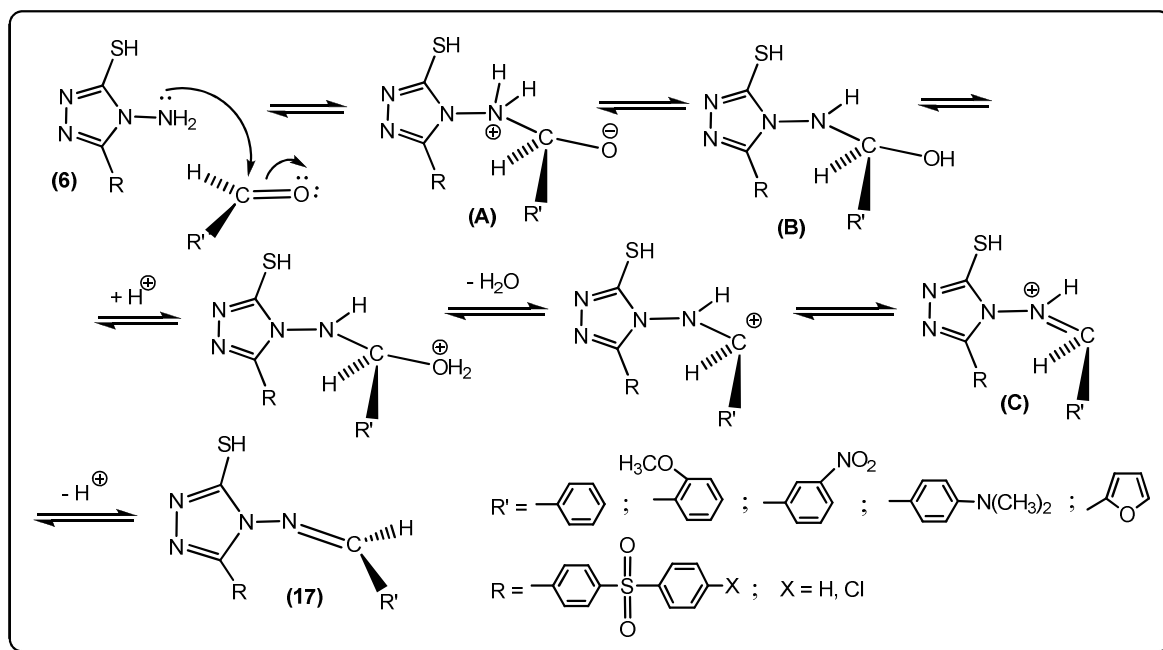
Tabel 3. Valorile teoretice pK_a pentru 4-amino-5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiolii (**6**) obținute cu ACD/*I-Lab service* (www.acdlabs.com)

Nr. crt.	Compus	pK _{a1} (HL/H + L) pK _{a2} (H ₂ L/H + HL)
6a	4-amino-5-[4-(fenilsulfonil)fenil]-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiol	5,51 ± 0,50 0,76 ± 0,50
6b	4-amino-5-[4-(4-clorofenilsulfonil)fenil]-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiol	5,36 ± 0,50 0,61 ± 0,50
6c	4-amino-5-[4-(4-bromofenilsulfonil)fenil]-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiol	5,36 ± 0,50 0,61 ± 0,50



Schema 10. Proprietățile chimice ale 4-amino-5-[4-(4-X-fenilsulfonil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiolilor (**6**)

Mecanismul reacției de condensare a 4-amino-1,2,4-triazol-3-tiolilor (**6**) cu aldehyde aromatice, adiție-eliminare, este redat în schema 11.



Schema 11. Mecanismul reacției de condensare a 4-amino-1,2,4-triazol-3-tiolilor (**6**) cu aldehyde aromatice

Adiția aminelor la aldehide se desfășoară după diverse mecanisme, în funcție de natura reactanților și pH-ul mediului de reacție. În acest caz, amina, prin electronii neparticipanți de la atomul de azot atacă atomul de carbon al grupei carbonilice formând un intermediar de adiție amfionic (**A**). Are loc o rearanjare a sarcinilor, cu formarea carbinolaminei neutre (**B**), care, în prezența mediului acid se protonează la oxigen, transformând grupa hidroxil în grupă „fugace”. Prin eliminarea apei se obține cationul imoniu (**C**). Echilibrul se stabilește prin eliberarea în mediul de reacție a unui proton și formarea produsului final de reacție, imina neutră (**17**).

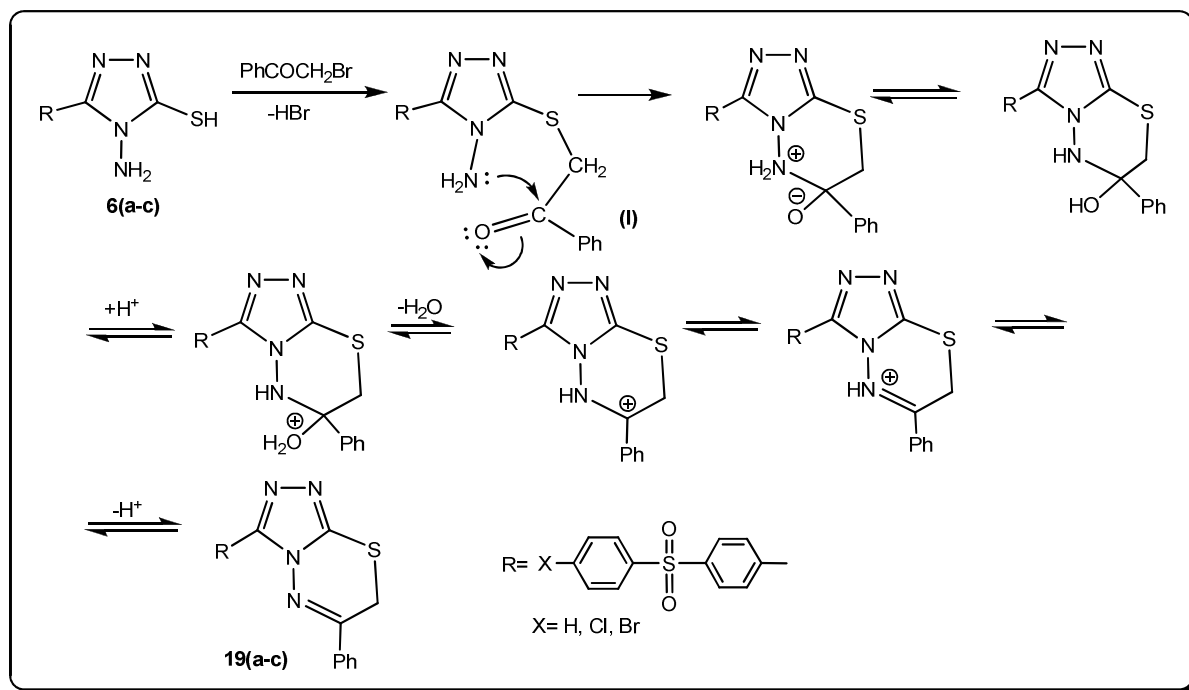
Reacția bazelor Schiff (**17**) cu formaldehidă și morfolină în etanol:dioxan=2:1 (v/v)^{/29/} conduce la derivații aminometilați (**18**) (Schema 10). Această transformare s-a realizat la temperatura camerei prin agitarea reactanților timp de 4-5 ore. După definitivarea reacției la rece (amestecul se lasă o noapte la frigider), s-au obținut bazele Mannich ale 4-amino-5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiolilor (**6**), cu randamente cuprinse între 64-78%. Inițial am încercat obținerea acestor compuși ca și în cazul bazelor Mannich ale 5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor (**5**), prin reflux în etanol, dar această metodă a eșuat în cazul triazolilor, produșii de reacție obținuți fiind amestecuri complexe, în care nu s-au regăsit substanțele căutate.

Datorită prezenței pe nucleul heterociclic a celor două grupe funcționale cu reactivitate mărită, 4-amino-1,2,4-triazol-3-tiolii sunt intermediari importanți în sinteza heterociclorilor condensate ce conțin azot în punte ca: 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazoli, 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazine și 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazinone. Prin fuzionarea acestor nuclee heterociclice se urmărește obținerea de compuși organici cu proprietăți biologice marcante, în general mult îmbunătățite față de cele ale nucleelor de la care s-a pornit.

Astfel, heterociclii ce conțin în moleculă un nucleu 1,2,4-triazolic sau 1,3,4-tiadiazolic sunt cunoscuți în literatură ca substanțe cu un spectru larg de proprietăți farmacologice: antiinflamatoare^{/29/}, antibacteriană^{/30-32/}, antivirală^{/33/}. În ultimii ani însă, rețin atenția din ce în ce mai mult heterociclii ce conțin cele două nuclee condensate, deoarece sistemul triazolo-tiadiazolic poate fi văzut ca un analog ciclic a două componente biologice importante: tiosemicarbazida și biguanidina^{/34/}, pentru că prezintă în moleculă fragmentul structural >N-C-S. De aceea este important de studiat comportarea biologică a sistemului obținut prin unirea celor două nuclee într-o singură moleculă, cu o structură compactă și plană^{/35/}. Astfel, triazolo-tiadiazolii sunt cunoscuți ca substanțe ce prezintă activitate antimicrobiană^{/32,36-40/}, antivirală^{/38/}, antitumorală^{/38/}, antiinflamatoare și analgezică^{/41/}. Triazolii condensati cu sisteme ciclice cu șase atomi au numeroase aplicații în domeniul medical, în agricultură și industrie. Cele mai cunoscute sunt sistemele biciclice în care triazolii sunt condensati cu piridazine, pirimidine, pirazine și triazine. Mai nou, se studiază și sistemele biciclice în care 1,2,4-triazolii sunt condensati cu 1,3,4-tiadiazine, deoarece s-a descoperit că acestea manifestă acțiune antidepresivă^{/35,42,43/}, antimicrobiană, antivirală^{/32,44-48/} și analgezică^{/47/}.

Prin refluxare cu bromură de fenacil în etanol și în prezența acetatului de sodiu, 4-amino-5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiolii (**6**) se transformă în 3-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-6-

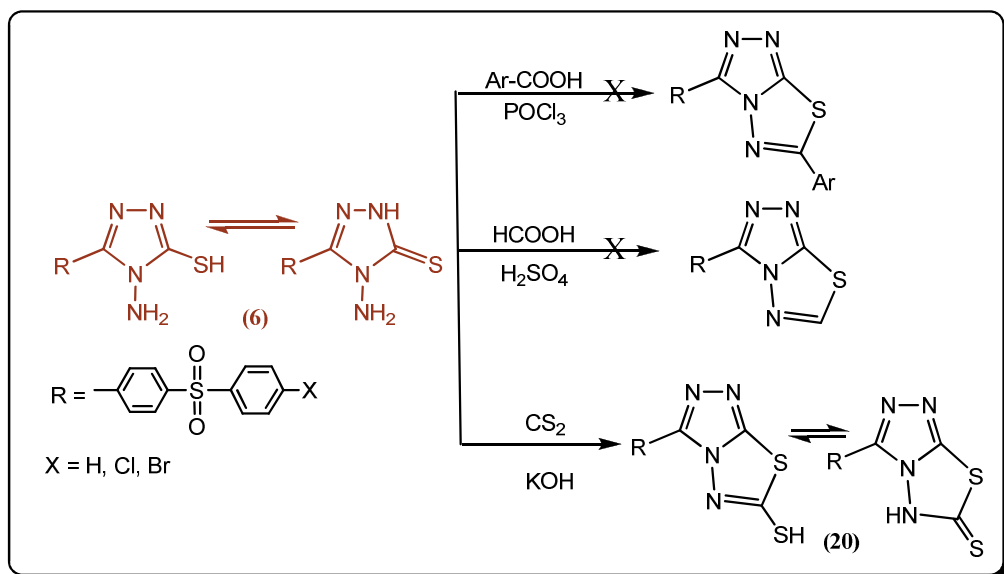
fenil-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazinele **19(a-c)** (Schema 10) cu randamente cuprinse între 73-76%. Reacția implică inițial o alchilare la atomul de sulf tiolic cu formarea unui intermediar neutru (**I**), în care, prin grupele NH₂ și C=O are loc o reacție de dehidratare intramoleculară cu închiderea ciclului 1,3,4-tiadiazinic (Schema 12).



Schema 12. Mecanismul reacției de obținere a 3-[4-(4-X-fenilsulfonil)fenil]-6-fenil-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazinelor (**19**)

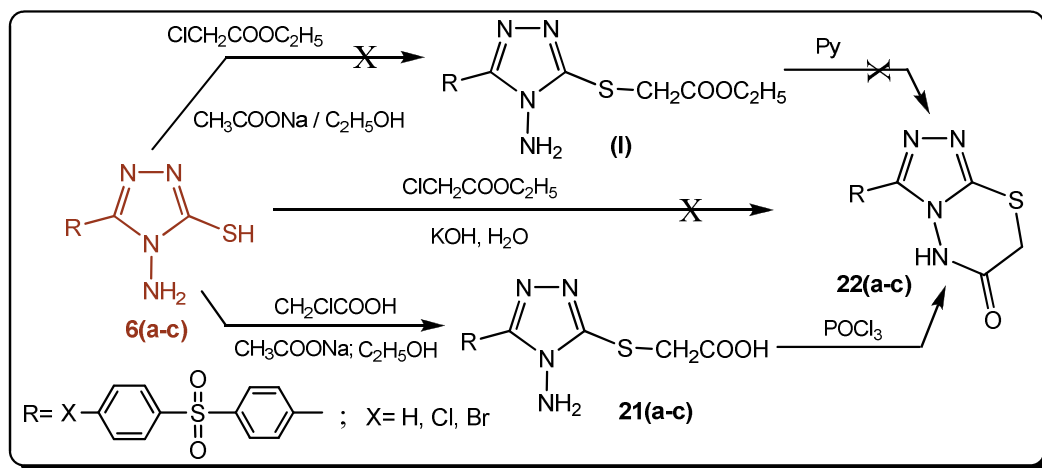
Obținerea nucleului 1,3,4-tiadiazolic condensat cu 1,2,4-triazol a fost dificilă, întrucât, condițiile obișnuite ale reacției cu închidere de ciclu tiadiazolic implică folosirea mediului acid, caz în care nucleul triazolic se poate distruge. Astfel, dacă 4-amino-1,2,4-triazol-3-tiolii reacționează cu acizi carboxilici heteroaromatici, închiderea nucleului tiadiazolic se poate face prin dehidratare intramoleculară în prezența POCl₃^[49-55]. Deși s-au încercat diverse metode de neutralizare a excesului de POCl₃ (NaHCO₃ solid, K₂CO₃ solid, soluții diluate de NaOH sau KOH), nu s-au putut izola produșii de reacție corespunzători (Schema 13).

Singura cale chimică care a condus la obținerea unor produșii de reacție în care cele două nucleee sunt condensate, a fost cea cu CS₂ și KOH^[56] (Schema 10). Explicația acestui fapt este aceea că în acest caz nu se folosește nici un reactant cu caracter acid. S-au obținut cu randamente cuprinse între 48-71%, 3-[4-(4-X-fenilsulfonil)fenil][1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-tiolii (**20**).



Schema 13. Sinteza 3-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil][1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazolilor (**20**)

Încercarea de a transforma 4-amino-5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiolii (**6**) în 3-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazin-6(7H)-onele **22(a-c)** s-a realizat în mai multe moduri (Schema 14). Inițial s-a lucrat cu cloroacetat de etil în prezența acetatului de sodiu, în etanol, în vederea obținerii esterului (**I**), care urma a fi ciclizat intramolecular în prezența piridinei, cu obținerea produsului final (**22**)^{33/}. Această încercare a eșuat, întrucât izolarea esterului intermediar (**I**) nu s-a putut realiza, masa de reacție obținută fiind un amestec complex de substanțe din care componentele n-au putut fi izolate și determinate (fig. 5). Exista și varianta obținerii directe a produsului condensat (**22**), prin reacția triazolilor (**6**) cu cloroacetat de etil, în mediu bazic^{57/}, dar și această încercare s-a soldat cu eșec. Rezultate bune s-au obținut prin reacția 4-amino-5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiolilor (**6**) cu acid cloroacetic, în prezența CH₃COOH/C₂H₅OH, când s-au izolat și caracterizat produșii de S-alchilare, acizii 4-amino-5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il)tioacetici (**21**). Prin dehidratarea intramoleculară, în prezența POCl₃, compușii (**21**) conduc la triazolo-tiadiazinonele (**22**), cu randamente cuprinse între 61-71% (Schema 10).



Schema 14. Sinteza 3-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazin-6(7H)-onelor (**22**)

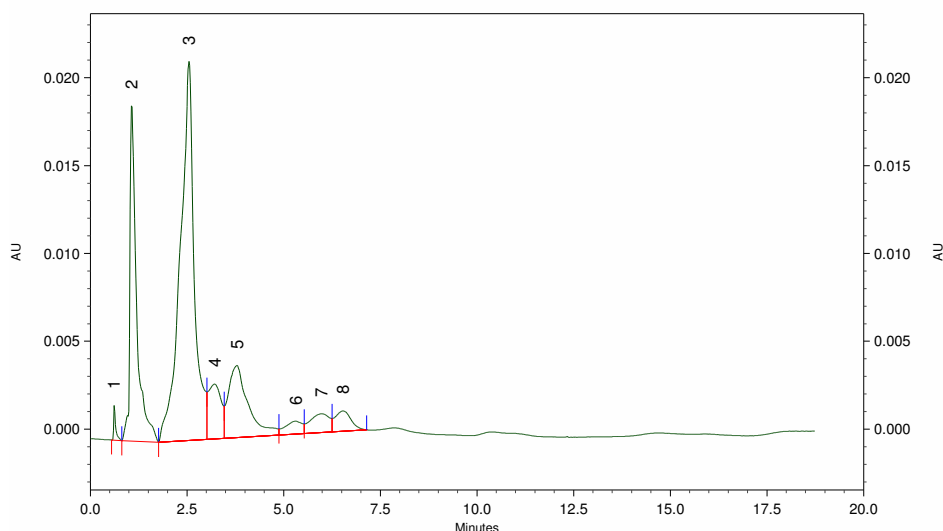
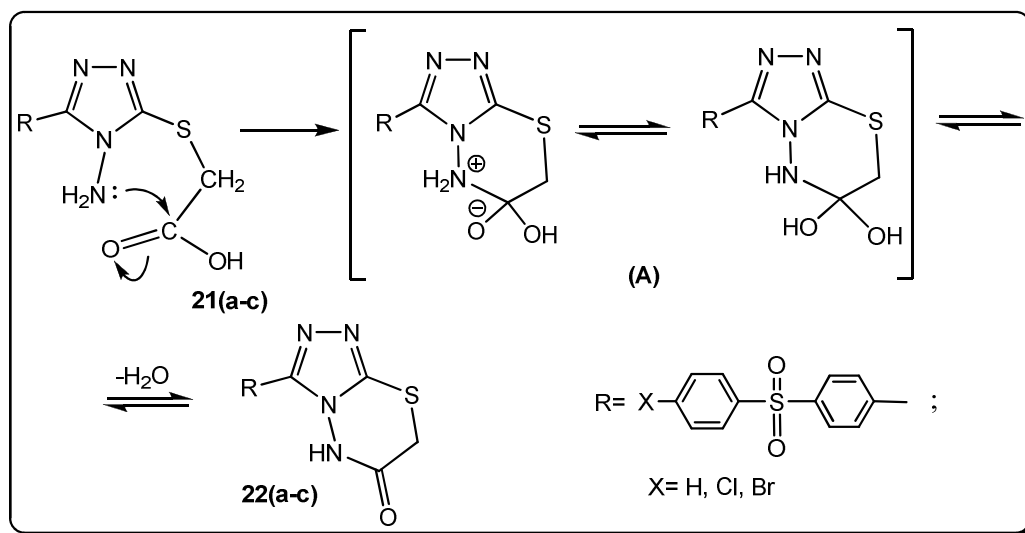


Fig. 5. Cromatograma HPLC a masei de reacție obținută din 4-amino-5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-iolul (**6b**) și cloroacetat de etil în prezența acetatului de sodiu, în etanol

Mecanismul reacției de ciclizare dehidrativă a compușilor (**21**) în prezența POCl_3 este figurat în schema 15. În timpul reacției se formează diolul instabil (**A**), prin interacția intramoleculară între grupa NH_2 și grupa $\text{C}=\text{O}$ din carboxil. Stabilizarea acestui intermediar se face prin eliminarea de apă, în prezența POCl_3 din mediu și obținerea 3-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazin-6(7H)-onelor **22(a-c)**^[57].



Schema 15. Mecanismul reacției de ciclizare dehidrativă a acizilor 4-amino-5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il)tioacetici (**21**) în prezența POCl_3

În concluzie, au fost sintetizați un număr de **59 de compuși noi**: 28 din clasa 1,3,4-oxadiazolilor, 28 din clasa 1,2,4-triazolilor și 3 noi intermediari (N'-acetil-4-(4-X-fenil sulfonil)benzohidrazidele).

Structura propusă pentru fiecare din aceștia a fost confirmată prin metode fizico-chimice (puncte de topire, puritate, analiză elementală, spectre UV, IR, ^1H -RMN și ^{13}C -RMN).

Pentru toți compușii sintetizați au fost determinate, prin simulare computerizată, căldurile de formare și energiile minime de stabilitate, dovedindu-se astfel stabilitatea formelor tiolice sau tionice determinate prin analiză spectrală.

Pentru 5-[4-(4-clorofenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-tiona (**5b**), baza Mannich provenită de la aceasta, 5-[4-(4-clorofenilsulfonil)fenil]-3-(morfolino)metil-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-tiona (**7b**), 4-amino-5-[4-(4-clorofenilsulfonil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiolul (**6b**) și derivatul său condensat, 3-[4-(4-clorofenilsulfonil)fenil]-6-fenil-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazina (**19b**) au fost înregistrate spectrele de masă, prin ionizare prin impact electronic, propunându-se un posibil mecanism de fragmentare. Prin compararea spectrelor de masă, s-a putut observa că modul de fragmentare depinde de natura nucleului heterociclic conținut în moleculă, compușii cu structură asemănătoare fragmentându-se asemănător. Pentru cazul derivaților cu nucleu 1,3,4-oxadiazolic, ruperea moleculei are loc cel mai frecvent la nivelul nucleului heterociclic, apoi în jurul grupei SO₂, iar pentru compușii 1,2,4-triazolici, scindarea cea mai frecventă este cea din jurul grupei SO₂, obținându-se cationul feniliu ($m/z=77$), care, printr-o reacție retro-Diels-Alder pierde acetilenă, formând ionul cu $m/z=51$.

CAPITOLUL 4, numit TESTAREA BIOLOGICĂ A NOILOR COMPUȘI SINTETIZAȚI cuprinde studiul acțiunilor biologice ale unor reprezentanți din clasele de compuși heterociclici nou sintetizați și variația acestora cu structura chimică.

Astfel, prin **testarea fitobiologică** a 10 noi compuși de sinteză din clasa 1,3,4-oxadiazolilor și 1,2,4-triazolilor ce conțin pe moleculă un fragment provenit de la difenilsulfonă, folosind testul *Triticum*, metoda Constantinescu, s-au determinat efectele produse la nivelul celulei vegetale, urmărindu-se modificările macro- și microscopice în funcție de variabilele timp și concentrație. Au fost realizate două testări, folosind soluții de trei concentrații diferite ($C_1=10^{-3}M$, $C_2=5 \times 10^{-4}M$, $C_3=0,66 \times 10^{-4}M$), confirmându-se reproductibilitatea rezultatelor obținute. Efectul de inhibare a creșterii radiculare scade cu diluția, la concentrația C_3 înregistrându-se pentru majoritatea substanțelor testate un ușor efect de stimulare (Fig. 6, 7).

Structura chimică are o influență notabilă, asupra creșterii radiculare, mai ales în cazul soluțiilor diluate. Nucleul 1,3,4-oxadiazolic imprimă cel mai mare efect de stimulare la concentrația C_3 ; compușii ce conțin brom pe moleculă exercită un efect de inhibare mai puțin pronunțat comparativ cu cei care nu prezintă în structura lor acest atom. În cazul derivaților 1,2,4-triazolici, prezența grupelor SH și NH₂ libere determină modificări ale acțiunii asupra creșterii radiculare, comparativ cu omologii lor ce au aceste grupe blocate.

Examenul microscopic a confirmat în totalitate rezultatele testărilor macroscopice, confirmându-se în cazul substanțelor care au inhibat alungirea radiculară, modificări ale filmului mitotic. Cel mai frecvent apar telofaze cu punți simple și multiple, tropocineze în anafază, metafază și telofază, membrane scheletice ondulate, nucleu cu nucleoli hipertrofiați.

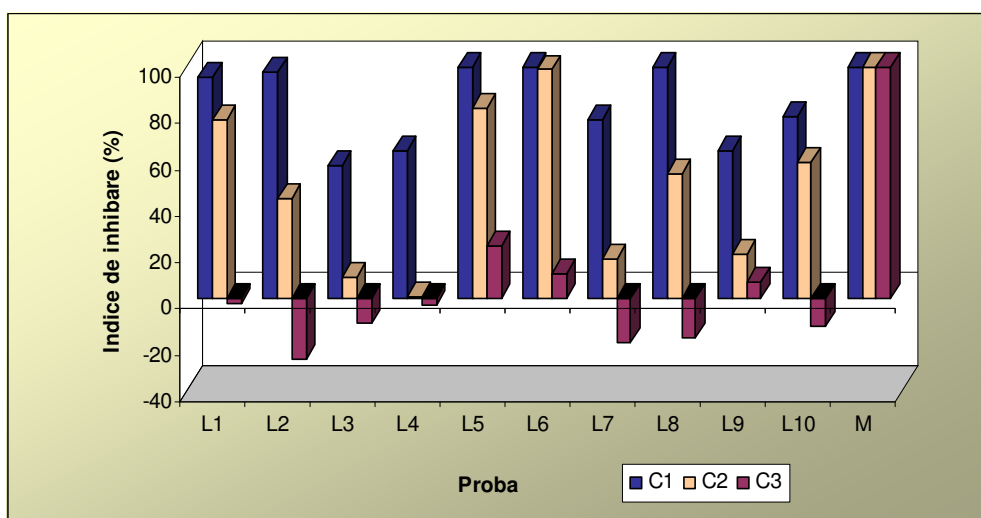


Fig. 6. Variația indicelui de inhibare în funcție de concentrație după 5 zile (prima testare)

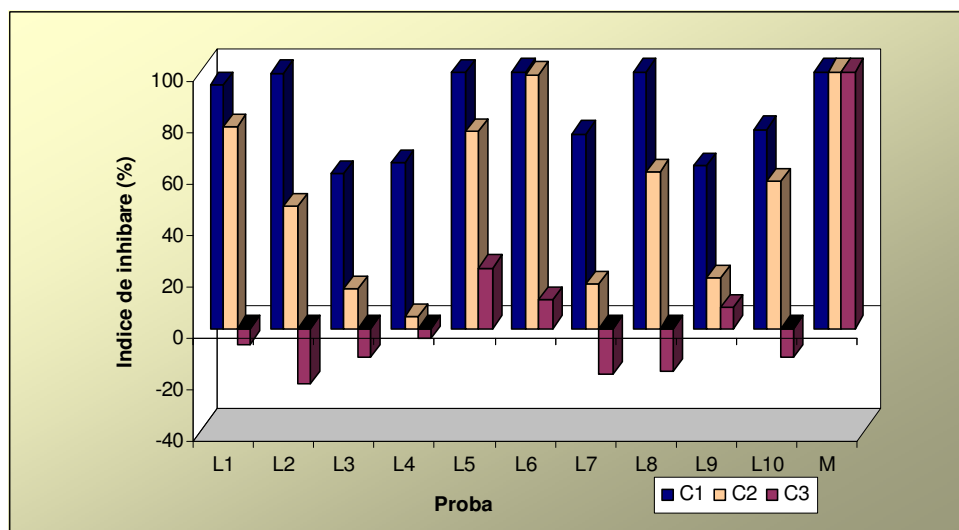


Fig. 7. Variația indicelui de inhibare în funcție de concentrație după 5 zile (testarea a 2-a)

A fost studiat **efectul antibacterian și antifungic** pentru un număr de 35 de compuși nou sintetizați, 14 din clasa 1,3,4-oxadiazolilor și 21 din clasa 1,2,4-triazolilor împotriva a 12 tulpini microbiene de referință: - 5 gram-negative (*Acinetobacter baumannii* ATCC 19606; *Citrobacter freundii* ATCC 8090; *Escherichia coli* ATCC 11775; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027; *Salmonella typhimurium* ATCC 13311), 6 gram-pozitive (*Enterococcus faecalis* ATCC 19433; *Staphylococcus aureus* ATCC 12600; *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990; *Bacillus cereus* ATCC 14579; *Bacillus licheniformis* ATCC 14580; *Bacillus subtilis* ATCC 6633) și un fung (*Candida albicans* ATCC 10231);

După testele preliminare, de identificare a substanțelor cu potențială acțiune antimicrobiană, prin determinarea diametrelor zonelor de inhibiție, cu ajutorul tehnicii difuziei cu disc, s-a constatat că: nici una din substanțele testate nu are efect asupra *Bacillus licheniformis* și *Salmonella typhimurium* și că

acțiunea antifungică a tuturor substanțelor testate este slabă, diametrul zonei de inhibiție variind între 7,5-15,5 mm. Au fost determinate CMI ($\mu\text{g/mL}$) pentru toți compușii pentru care, în testele preliminare, s-au determinat zone de inhibiție a creșterii tulpinilor microbiene, cu diametre $d > 7\text{ mm}$

Rezultatele obținute evidențiază o acțiune intensă asupra *Acinetobacter boumanii* pentru: 4-amino-5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiolii (**6b,c**), 4-(2-metoxibenzilidenamino)-5-[4-(fenilsulfonil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiolul (**17b**) și 4-(furan-2-ilmetilenamino)-5-[4-(fenilsulfonil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiolul (**17e**).

4-Amino-5-[4-(4-clorofenilsulfonil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiolul (**6b**), acidul 4-amino-5-[4-(fenilsulfonil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il)tioacetic (**21a**) și 3-[4-(fenilsulfonil)fenil]-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazin-6(7H)-ona (**22a**) inhibă mediu creșterea tulpinilor de *Escherichia coli*.

Un număr de 19 dintre compușii testați au o acțiune medie asupra *Staphylococcus aureus*.

Deși au un spectru limitat de acțiuni antibacteriene, 5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiolii (**5**), exercită un efect inhibitor intens asupra *Staphylococcus epidermidis*.

Acțiune intensă asupra bacteriilor gram-pozitive exercită și: 5-[4-(fenilsulfonil)fenil]-3-(morfolino)metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (**7a**) asupra *Staphylococcus epidermidis*, 4-[4-(dimetil amino)benzilidenamino]-5-[4-(fenilsulfonil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiolul (**17d**), 4-(2-metoxibenzilidenamino)-5-[4-(fenilsulfonil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiolul (**17b**) 3-[4-(4-clorofenilsulfonil)fenil]-6-fenil-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazina (**19b**) și 3-[4-(4-bromofenilsulfonil)fenil]-6-fenil-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazina (**19c**) asupra *Bacillus subtilis* și 4-amino-5-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiolii (**6a,b**) asupra *Staphylococcus epidermidis*.

Acțiunea compușilor testați asupra *Candida albicans* este foarte slabă, numai trei compuși având CMI=512 $\mu\text{g/mL}$: 4-amino-5-[4-(fenilsulfonil)fenil]-3-hidrazino-4H-1,2,4-triazolul (**16**), 4-benzilidenamino-5-[4-(4-clorofenilsulfonil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiolul (**17f**) și 4-(furan-2-ilmetilenamino)-5-[4-(fenilsulfonil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiolul (**17e**).

Pentru **studiul farmacologic** au fost selectate următoarele substanțe: 5-[4-(4-clorofenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiolul (**5b**); 5-[4-(4-clorofenilsulfonil)fenil]-(3-morfolino)metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (**7b**); 4-amino-5-[4-(4-clorofenilsulfonil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiolul (**6b**) și 4-(benzilidenamino)-5-[4-(4-clorofenilsulfonil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiolul (**17f**). În urma administrării unei doze unice din aceste substanțe nu s-a înregistrat letalitate pentru nici unul din animalele tratate. Nu s-au înregistrat modificări de comportament și nici aspectul exterior al animalelor nu a fost alterat. S-a determinat **acțiunea analgezică prin testul stimulului chimic** (acid acetic administrat intraperitoneal) și prin **testul plăcii fierbinți, încălzită la 56°C**. Cel mai intens efect analgezic obținut în testul stimulului chimic îl are 5-[4-(4-clorofenilsulfonil)fenil]-(3-morfolino)metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona **LA4 (7b)** (65,70%), comparativ cu lotul martor. Acest efect este comparabil cu al substanței de referință, acid acetilsalicilic (administrat în doză de 50 mg/kg corp oral (efect analgezic/martor: 63,68%) (Fig. 8) și în testul stimulului termic 5-[4-(4-clorofenilsulfonil)fenil]-3-

(morfolino)metil-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-tiona **LA4** prezintă efect analgezic (93,38%) mai intens comparativ cu acidul acetilsalicilic (63,22%) (Fig. 9).

Efect analgezic%/

martor

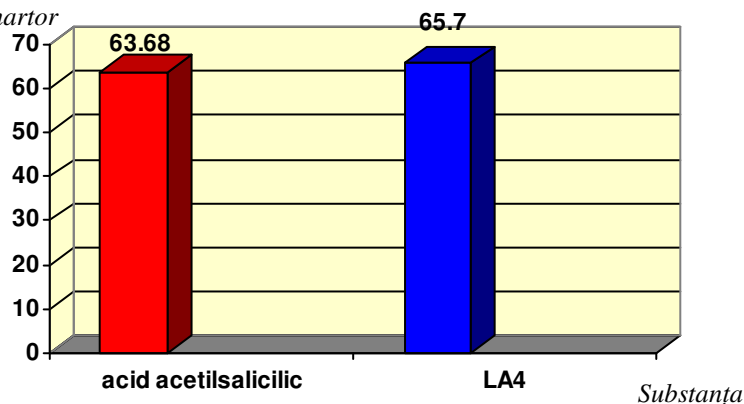


Fig. 8. Intensitatea efectului analgezic (în testul stimulului chimic) al acidului acetilsalicilic și al substanței **LA4**, comparativ cu lotul martor

Efect analgezic%/

martor

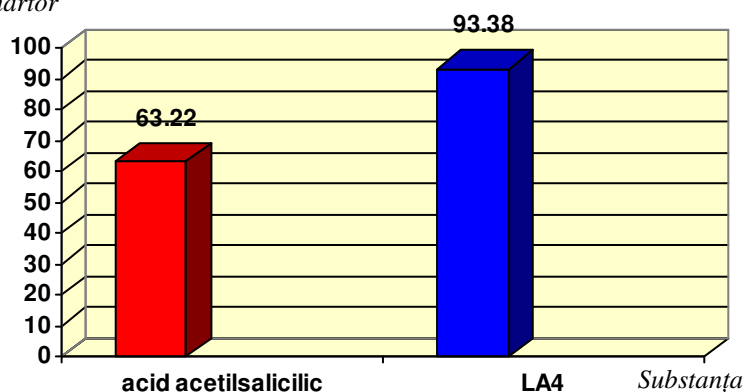


Fig. 9.– Intensitatea efectului analgezic (în testul stimulului termic) al acidului acetilsalicilic și al **LA4**, comparativ cu lotul martor

Pentru 5-[4-(4-clorofenilsulfonil)fenil]-(3-morfolino)metil-1,3,4-oxadiazol-2 (3*H*)-tiona (**7b**) a fost determinat și **efectul antiinflamator** utilizând o doză de 50 mg/kg corp oral, ca și în cazul determinării acțiunii analgezice. Efectul antiinflamator al substanței a fost superior lotului martor, dar mai redus comparativ cu substanța de referință, fenilbutazona (Fig. 10).

Efect antiinflamator%/

martor

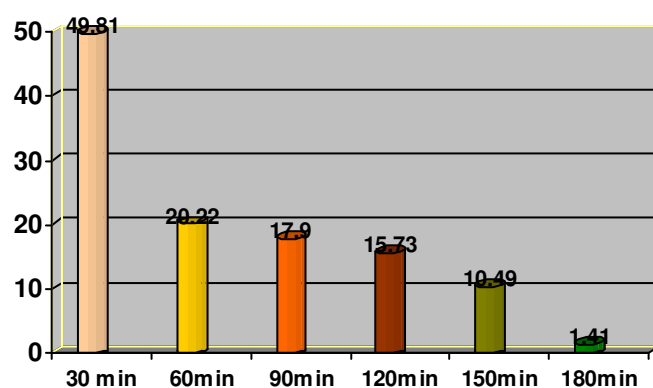


Fig. 10. Efectul antiinflamator al **LA4** comparativ cu lotul martor

Deoarece 4-amino-5-[4-(4-clorofenilsulfonil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiolul (**6b**) prezintă toxicitate redusă după administrare pe cale orală sau subcutanată și are un efect analgezic comparativ cu al aspirinei și mai ales, deoarece prezintă în moleculă toate fragmentele structurale (halogen, sulfonă, nucleu triazolic, grupe NH₂ și SH libere) care pot determina o acțiune antitumorală, **am testat** acest compus **anticancer**, pe linii celulare de carcinom uman mamar MDA-MB-231 și MDA-MB-435, la concentrații de 20, 50, 100 μM. Prin monitorizarea citotoxicității indusă de acest compus timp de 24 de ore, s-a constatat că doar concentrația de 100 μM a determinat o ușoară creștere a eliberării enzimei LDH pentru ambele linii celulare (1,04% față de control ($p < 0,05$) în cazul MDA-MB-231, respectiv 1,02% ($p < 0,05$) în cazul MDA-MB-435), indicând efecte citotoxice foarte slabe ale substanței testate (Fig. 11, 12).

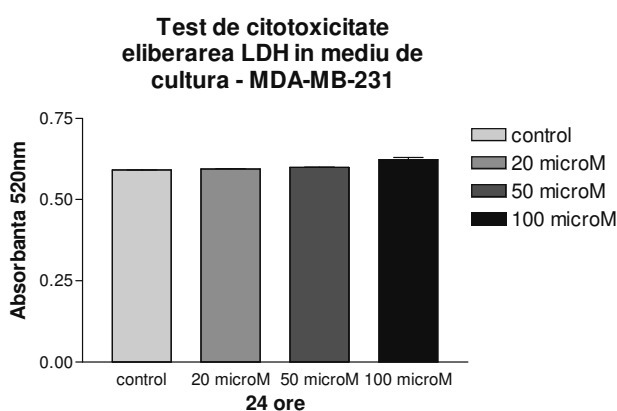


Fig. 11. Eliberarea LDH în mediul de cultură, indusă de tratamentul cu 4-amino-5-[4-(4-clorofenil sulfonil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiolul (**6b**) timp de 24 de ore, al celulelor MDA-MB-231.

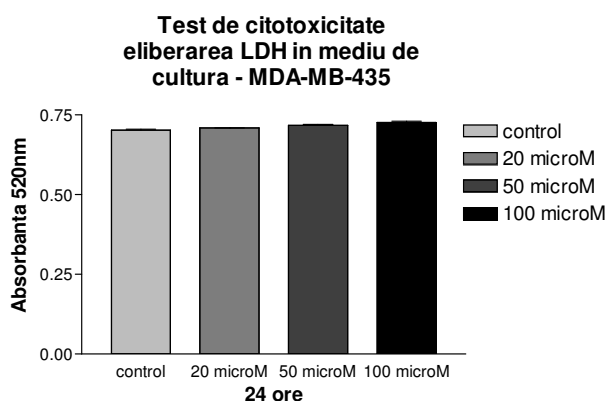


Fig. 12. Eliberarea LDH în mediul de cultură, indusă de tratamentul cu 4-amino-5-[4-(4-clorofenil sulfonil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiolul (**6b**) timp de 24 de ore, al celulelor MDA-MB-435.

În cazul liniei celulare MDA-MB-231, la concentrația substanței testate de 20 μM, proliferarea a fost inhibată cu numai 1,03 % față de control, iar la cea de 100 μM, proliferarea a fost inhibată cu 1,2%, indicând efecte foarte slabe asupra ratei de proliferare a celulelor de carcinom mamar. Semnificație statistică are numai concentrația 100μM față de control ($p < 0,01$) (Fig. 13).

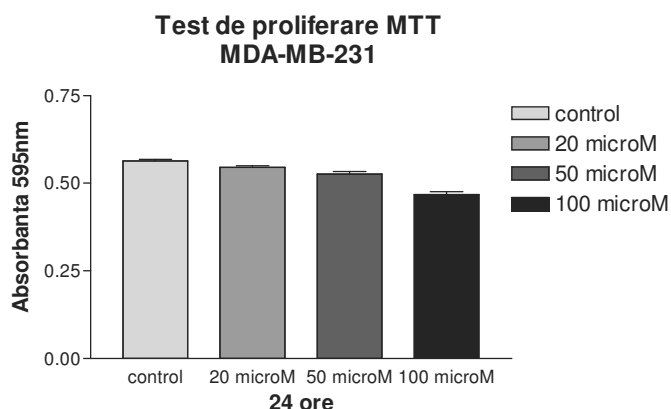


Fig. 13. Profilul proliferării celulare indus de tratamentul cu 4-amino-5-[4-(4-clorofenilsulfonil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiolul (**6b**) timp de 24 de ore, în celule MDA-MB-231

Pentru cazul liniei celulare MDA-MB-435, proliferarea celulară a fost inhibată cu numai 1,02 % față de control, pentru concentrația de 20 µM, iar la 100 µM proliferarea a fost inhibată cu 1,14%, indicând și în acest caz efecte foarte slabe asupra ratei de proliferare a celulelor de carcinom mamar. Semnificație statistică se înregistrează pentru concentrațiile 50µM ($p < 0,05$) și 100µM ($p < 0,001$) față de control (Fig. 14)

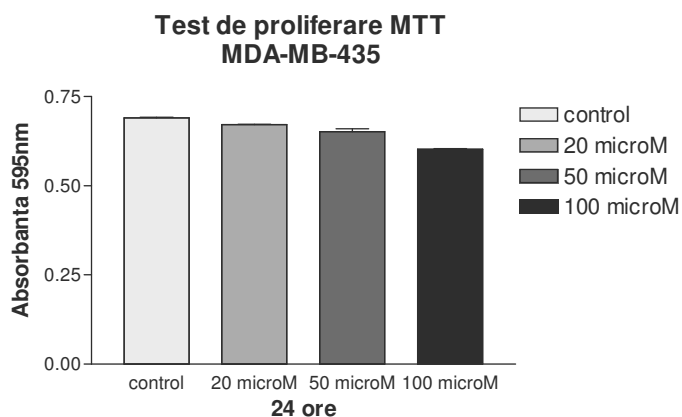


Fig. 14. Profilul proliferării celulare indus de tratamentul cu 4-amino-5-[4-(4-clorofenilsulfonil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiolul (**6b**) timp de 24 de ore, în celule MDA-MB-435

Au fost, de asemenea, testați ca **inhibitori ai anhidrazei carbonice**, un număr de 12 noi compuși: 9 din clasa 1,3,4-oxadiazolilor și 3 din clasa 1,2,4-triazolilor. Testele au fost realizate ca o continuare a primului studiu asupra interacției unei serii de mercaptani heterociclici cu izozimele umane AC I, AC II și mai ales AC IX ^{/58/}, început în anul 2005 ^{/58/}.

Testele au fost efectuate pentru reacția de hidratare a CO₂ catalizată de izozimele hAC I, hAC II și hAC IX în prezența acestor substanțe și arată că noii compuși testați ca IAC prezintă o acțiune moderată asupra activității catalitice a izozimelor AC, cu constante de inhibiție K_i în domeniul micromolar (tabel 4). Cel mai puternic IAC din seria studiată este 5-[4-(fenilsulfonil)fenil]-3-(morfolino)metil-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-tiona (**7a**) (proba **S4**) ($K_i = 0,63$ µM pentru hAC II, respectiv 1,25 µM pentru hAC IX), acțiune neașteptată având în vedere prezența în structura acestui compus a

grupeii C=S, dar mai ales a fragmentului voluminos morfolinometil-, care poate bloca accesul inhibitorului în situsul activ al enzimei.

Tabel 4. –Datele de inhibiție ale compușilor testați ca IAC

Probă	K_I^* (μ M)		
	hAC I ^a	hAC II ^a	hAC IX ^b
AAZ	0,250	0,012	0,025
S1	7,4	3,7	13,5
S2	9,3	3,1	32,8
S3	9,2	2,7	14,2
S4	6,4	0,63	1,25
S5	8,0	3,0	9,20
S6	7,6	4,3	6,07
S7	7,5	5,9	32,4
S8	5,1	1,4	52,8
S9	6,2	1,6	31,9
S10	7,5	1,6	57,1
S11	6,4	2,0	59,0
S12	7,2	2,1	54,5

* intervalul de eroare este de 5-10% (pentru 3 determinări)

^a izozimă umană clonată, pentru determinarea prin metoda hidratării CO₂

^b domeniu catalitic al izozimei umane clonate pentru determinarea prin metoda hidratării CO₂ ^[71]

AAZ–acetazolamidă (5-acetamido-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamidă), inhibitor clasic al AC, din seria sulfonamidelor

Cea mai bună acțiune de inhibare a activității catalitice s-a înregistrat în cazul testării asupra hAC II, cunoscută ca o formă citosolică a AC, cu o importanță fiziologică relevantă ($K_I = 0,63$ - $5,9 \mu$ M, comparativ cu $K_I = 12 \text{ nM}$, pentru AAZ, luată ca standard) (Fig. 15). Aceste rezultate constituie subiectul unui articol acceptat spre publicare în Journal of Enzyme Inhibition Medicinal Chemistry^[59].

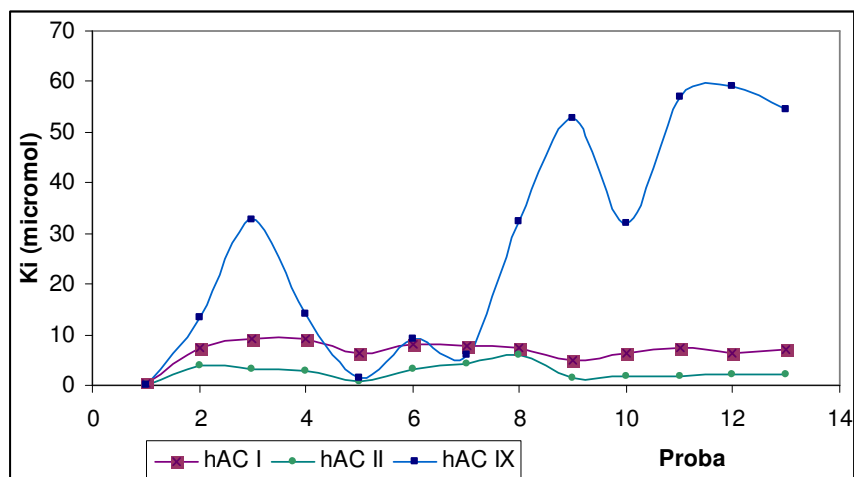


Fig. 15. Variația K_I pentru compușii testați ca IAC

CAPITOLUL 5, numit **PARTE EXPERIMENTALĂ**, cuprinde protocoalele de lucru pentru sinteza noilor derivați cu nucleu 1,3,4-oxadiazolic și, respectiv 1,2,4-triazolic, precum și caracterizarea fizică și spectrală a acestora.

În concluzie, consider că potențialul biologic al noilor serii de compuși heterociclici pentaatomici prezentați în această lucrare este vast, rezultatele testelor biologice sunt încurajatoare și de aceea, cercetările vor fi continuate ulterior.

Lucrarea se întinde pe 264 pagini, conține 441 de referințe bibliografice, anexate fiecărui capitol (Introducere-27 ref., Capitolul 1-111 ref., Capitolul 2-147 ref., Capitolul 3-84 ref. și Capitolul 4-72 ref.), 29 de scheme de reacții, 57 de tabele, 140 de figuri și 10 anexe.

Bibliografie selectivă

- /1/- Mavrodin A.; Zotta V.; Stoenescu M.; Oțleanu D., *Sulfones.IV. New sulfone-hydrazide derivatives*, Pharmazeutische Zentralhalle fuer Deutschland, **1956**, 95, 353-361
- /2/- Șaramet I., **Almăjan G.L.**, Bărbuceanu S.F., Drăghici C., Banciu M.D., *Synthesis of some substituted aroylthiosemicarbazides, -mercaptotriazoles and -aminothiadiazoles*, Rev. Roum. Chim., **2005**, 50(1), 19-27
- /3/- Șaramet I., *Cercetări asupra unor N¹-acil-N⁴-aril-tiosemicarbazide. Sinteza unor noi 1,3,4-tiadiazoli 2,5-disubstituiți de interes terapeutic*, Farmacia, **1975**, XXIII, 1, 35-42
- /4/- **G. L. Almăjan**, Ș. F. Bărbuceanu, C. Drăghici, *Studiul tautomeriei tiol-tionă a 5-[(4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor*, Revista de Chimie (București), **2006**, 57(11), 1108-1111
- /5/- Mekuskiene G, Vainilavičius P., Hetzheim A., Shewatovich R., *Synthesis of 5-(4, 6-dimethyl-2-pyrimidinyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thione and its alkylation, amino-methylation and acylation*, Chem. Heterocycl. Compd., **1993**, 29(5), 598-602
- /6/- Moslat A.O., Abbusoud M., Tashtoush H., Al-Talib M., *Synthesis, antibacterial, antifungal and genotoxic activity of bis-1,3,4-oxadiazole derivatives*, Pol. J. Pharmacol, **2002**, 54, 55-59
- /7/- Zamani K., Faghini K., Sangi M.R., Zolgharnein J., *Synthesis of some new substituted 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole and their derivatives*, Turk. J. Chem., **2003**, 27(1), 119-125
- /8/- **G. L. Almăjan**, Ș. F. Bărbuceanu, I. Șaramet, C. Drăghici, *Synthesis and characterization of new 1,3,4-oxadiazole derivatives with potential biological activity*” (oral communication), **National Congress of Pharmacy, 13th ed., 28-30 IX 2006, Cluj-Napoca**, Romania, abstract în vol. de rezumate, pag. 9-10 (OC-1-02)
- /9/- Ashraf Ali M., Shaharyar M., *Oxadiazole Mannich bases: Synthesis and antimycobacterial activity*, Biooorg. Med. Chem. Lett., **2007**, 17, 3314–3316
- /10/- Ozbey S., Engin K., Tozkoparan B., Mevlot E., *6-Benzylidene-2-(2-chlorophenyl) thiazolo-[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-one*, Acta Cryst., **1999**, C55, 1939-1941
- /11/- Fathalla W., Çajan M., Pazdera P., *Regioselectivity of electrophilic attack on 4-methyl-1-tioxo-1,2,4,5-tetrahydro-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-quinazolin-5-one. Part 1: Reactions at sulfur atom*, Molecules, **2001**, 6, 557-573
- /12/- Berghot M. A., *Facile synthesis and biological evaluation of some heterocyclic systems containing diazepam*, J. Chin. Chem. Soc., **2001**, 48, 913-919

- /13/- Ziyaev A.A., Galust'yan G.G., *Reaction of 5-aryl-1,3,4-oxadiazole 2(3H)-thiones with chloromethyl alkyl ethers*, Chem. Heterocycl. Compd., **1999**, 35(9), 1104-1106
- /14/- Fathalla W., Čajan M., Pazdera P., *Regioselectivity of electrophilic attack on 4-methyl-1-thioxo-1,2,4,5-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one. Part 2: Reactions on nitrogen atom*, Molecules, **2000**, 5, 1210-1223
- /15/- Goswami B. N., Katakya J. C. S., Baruah J. N., Nath S.C., *Synthesis of 3,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole-2-thiones as potential fungicidal agents*, J. Het. Chem., **1984**, 21, 205-208
- /16/- Masami S., Kazuya O., Tsutomu F., Shoji W., *A novel photochemical isomerization of N-(2',2'-dimethyl-3'-butenyl) cyclic dithiocarbamates, cyclic thiono-carbamates and thiolactams to thiolactones*, J. Org. Chem., **1992**, 57(13), 3735-3738
- /17/- Lawson A., Morley H.V., *2-Mercaptoglyoxalines. Part X. The acylation of 2-mercapto-glyoxalines*, J. Chem. Soc., **1956**, 1103-1108
- /18/- Hyuck K.O., Juri J., *Kinetics and mechanism of the aminolysis of thiophenyl 2-thiophene-acetates in acetonitrile*, Bull. Korean Chem. Soc., **2001**, 22(10), 1123-1126
- /19/- Hyuck K.O., Jin H.Y., Hai Whang L., Ikchoon L., *Kinetics and mechanism of the aminolysis of thiophenyl acetates in acetonitrile*, Bull. Korean Chem. Soc., **1999**, 20(12), 1418-1420
- /20/- Hetzheim A., Möckel K., *1,3,4-oxadiazoles*, în Advances in Heterocyclic Chemistry, Katritzky AR (Eds.), Academic Press, London, **1966**, vol.7, pag. 183, 184, 198
- /21/- **G. L. Almăjan**, Ș. F. Bărbuceanu, I. Șaramet, C. Drăghici, *Noi compuși heterociclici obținuți din hidrazidele acizilor benzensulfonilbenzoici-4-substituiți*, Revista de Chimie (București), **2005**, 56(11), 1182-1187
- /22/- Șaramet I., Drăghici C., Banciu M.D., *Synthesis and characterization of some 2,5-disubstituted 1,3,4-thiadiazoles. 2-Mercapto- and 2-alkylmercaptoderivatives*, Rev. Roum. Chim., **1996**, 41(5-6), 465-475
- /23/- Hoggarth E., *2-Benzoyldithiocarbazinic acid and related compounds*, J. Am. Chem. Soc., **1952**, 4811-4817
- /24/- **Almăjan G.L.**, Bărbuceanu Ș.-F., Șaramet I., *Synthesis, characterization and antimicrobial activity on some Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles*, (poster presentation), **13th Pan-Hellenic Pharmaceutical Congress**, 12-14 may, **2007**, Athens, **Greece** (abstract in European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, vol. 32, ISSN 0378-7966)
- /25/- Ostapkovich M., Shevstov V.P., *Aminomethylation of 1,2,4-triazoles and tetrazoles*, Chem. Heterocycl. Compd., **1965**, 1(1), 92-95
- /26/- Shegal I.L., Postovskii I.Ya., *Studies in the 1,2,4-triazole series. III. Aminomethylation of 4-phenyl-1,2,4-triazolinethione-3*, Chem. Heterocycl. Compd., **1982**, 18(4), 423-425
- /27/- El-Masry A.H., Fahmy H.H., Ali Abdelwahed S.H., *Synthesis and antimicrobial activity of some new benzimidazole derivatives*, Molecules, **2000**, 5, 1429-1438
- /28/- Holla S.B., Veerendra B., Shivananda M.K., Poojary B., *Synthesis, characterization and anticancer activity studies on some Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles*, Eur. J. Med. Chem., **2003**, 38, 759-767
- /29/- Unangst P.C., Shrum G.P., Connor D.T., Dyer R.D., Schrier D.J., *Novel 1,2,4-oxadiazoles and 1,2,4-thiadiazoles as dual 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors*, J. Med. Chem., **1992**, 35(20), 3691-3698
- /30/- B. Shivarama Holla, M.K. Shivananda, M. Shalini Shenoy, Georgy Antony, *Studies on arylfuran derivatives. Part VII. Synthesis and characterization of some Mannich bases carrying halophenylfuryl moieties*

as promising antibacterial agents, Il Farmaco, **1998**, 53, 531-535

/31/- Holla B.S., Poojary K.N., Poojary B., Bhat K.S., Kumari N.S., *Synthesis, characterization and antibacterial activity studies on some fluorine containing quinoline-4-carboxylic acids and their derivatives*, Indian J. Chem., **2005**, 44B (10), 2114-2120

/32/- Holla B.S., Shridhara K., Shivanada M.K., *Synthesis and antibacterial activity of N-bridged heterocycles derived from aryloxymethyltriazoles*, Indian J. Chem., **2002**, 41B(6), 1257-1263

/33/- Farghaly A.R., De Clercq E., El-Kashefa H., *Synthesis and antiviral activity of novel [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles, [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines and [1,2,4] triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazepines*, Arkivoc, **2006**, (x), 137-151

/34/- Mathew V., Keshavayya J., Vaidya V.P., *Heterocyclic system containing bridgehead nitrogen atom: synthesis and pharmacological activities of some substitute 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles*, Eur. J. Med. Chem., **2006**, 41, 1048-1058

/35/- Holla B.S., Poojary K.N., Soorynarayana Rao B., Shivanada M.K., *New bis-mercapto triazoles and bis-triazolothiadiazoles as possible anticancer agents*, Eur. J. Med. Chem., **2002**, 37, 511-517

/36/- Nasser S.A.M. Khalil, *N- and S-a-L-Arabinopyranosyl[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4] thiadiazoles. First synthesis and biological evaluation*, Eur. J. Med. Chem., **2007**, 42, 1193-1199

/37/- Li-Xue Zhang, An-Jiang Zhang, Xian-Xing Chen, Xin-Xiang Lei, Xiang-Yun Nan, Dong-Yong Chen, Zi-Yi Zhang, *Synthesis and biological activity of 3-(2-Furanyl)-6-aryl-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4 -thiadiazoles*, Molecules, **2002**, 7, 681-689

/38/- Shivarama H. B., Sarojini B.K., Sooryanarayana R. B., Akberali P.M., Suchetha K. N., Shetty V., *Synthesis of some halogen-containing 1,2,4-triazolo-1,3,4-thiadiazines and their antibacterial and anticancer screening studies - Part I*, Il Farmaco, **2001**, 56(8), 565-570

/39/- Refat El-Sayed, *Synthesis, antibacterial and surface activity of 1,2,4-triazole derivatives*, Indian J. Chem., **2006**, 45B(3), 738-747

/40/- Holla B.S., Prasanna C.S., Poojary B., Rao K.S., Shridhara K., *Synthesis, characterization and biological studies on some triazolothiadiazines and triazolo-thiadiazoles containing 6-chloropyridin-3-yl-methyl moiety*, Indian J. Chem., **2006**, 45B(9), 2071-2077

/41/- George T., Mehta D.V., Tahlramani R., David J., Talkwalker P.K., *Synthesis of some s-triazoles with potential analgetic and antiinflammatory activities*, J. Med. Chem., **1971**, 14(4), 335-338

/42/- Albrecht W.L., Sweet F.W., *Triazolobenzocycloalkylthiadiazine derivatives*, U.S. Pat. 3954983; **1976**, Chem. Abstr. 85 (**1976**) 78172g.

/43/- Albrecht W.L., Jones W.D., *Triazolobenzocycloalkylthiadiazine derivatives*, U.S. Pat. 3954981; **1976**, Chem. Abstr. 85 (**1976**) 177501v

/44/- Molina P., Alajarin M., Perez de Vega M.J., Foces-Foces M.C, Cano F.H., Claramunt R.M., Elguero J., *Synthesis of 6,7-dihydro-5H-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]-thiadiazines by a carbon-carbon ring cyclization under mild conditions*, J.Chem.Soc., Perkin Trans.1, **1987**, 1853-1860.

/45/- Al-Mazroa Sara, *Synthesis of some 4-aryldeamino-1,2,4-triazole-3-thione, 1,2,4-triazolo-thiadiazole and 1,2,4-triazolothiadiazine derivatives of benzimidazole for potential antimicrobial activity*, J. Pharm. Sci. (Alexandria), **2004**, 18(2), 171-174

/46/- Holla B.S., Akberali P.M., Shivananda M.K., *Studies on nitrophenylfuran derivatives. Part XII. Synthesis*,

- characterization, antibacterial and antiviral activities of some nitrophenylfurfurylidene-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines, II Farmaco, **2001**, 56, 919–927
- /47/- Turan-Zitouni G., Kaplancikli Z.A., Erol K., Kiliç F.S., *Synthesis and analgesic activity of some triazoles and triazolothiadiazines*, II Farmaco, **1999**, 54, 218–223
- /48/- Zafer Asım Kaplancikli, Gülhan Turan-Zitouni, Ahmet Özdemir, Gilbert Revial, *New triazole and triazolothiadiazine derivatives as possible antimicrobial agents*, acceptat spre publicare, Eur. J. Med. Chem. (2007), doi:10.1016/j.ejmech.2007.03.019
- /49/- Vinod Mathew, J. Keshavayya, V.P. Vaidya, D. Giles, *Studies on synthesis and pharmacological activities of 3,6-disubstituted-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and their dihydro analogues*, Eur. J. Med. Chem., **2007**, 42, 823-840
- /50/- Mohammad Amir, Harish Kumar, Sadique A. Javed, *Synthesis and pharmacological evaluation of condensed heterocyclic 6-substituted-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole derivatives of naproxen*, Bioorg. Med. Chem. Lett., **2007**, 17, 4504-4508
- /51/- T. Karabasanagouda, Airody Vasudeva Adhikari, N. Suchetha Shetty, *Synthesis and antimicrobial activities of some novel 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines carrying thioalkyl and sulphonyl phenoxy moieties*, Eur. J. Med. Chem., **2007**, 42, 521-529
- /52/- V. Padmavathi, P. Thriveni, G. Sudhakar Reddy, D. Deepti, *Synthesis and antimi-microbial activity of novel sulfone-linked bis heterocycles*, Eur. J. Med. Chem. (2007), doi:10.1016/j.ejmech.2007.06.011
- /53/- V. Mathew, J. Keshavayy, V.P. Vaidy, *Heterocyclic system containing bridgehead nitrogen atom: synthesis and pharmacological activities of some substituted 1,2,4-triazolo [3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles*, Eur. J. Med. Chem., **2006**, 41, 1048-1058
- /54/- Peng-Fei Xua, Zhi-Hui Zhanga, Xin-Ping Huia, Zi-Yi Zhanga, Rong-Liang Zhengb, *Synthesis of triazoles, oxadiazoles and condensed heterocyclic compounds containing cinchopheny and studies on biological activity of representative compounds*, J. Chin. Chem. Soc., **2004**, 51, 315-319
- /55/- K. Subrahmanya Bhat, D. Jagadeesh Prasad, Boja Poojary, B. Shivarama Holla, *Synthesis of some new 1,2,4-triazolo[3,4-b]-thiadiazole derivatives as possible anticancer agents*, Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem., **2004**, 179, 1595-1603
- /56/- Demirbas N., Demirbas A., Karaoglu S.A., Çelik E., *Synthesis and antimicrobial activities of some new [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines*, Arkivoc, **2005**, (i), 75-91
- /57/- Vainilavicius P., Smicius R., Jakubkiene V., Tumkevicius S., *Synthesis of 5-(6-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-3-pyrimidinyl)-methyl-4-amino-1,2,4-triazole-3-thione and its reactions with polyfunctional electrophiles*, Monatsh. Chem., **2001**, 132 (7), 825-831
- /58/- **Almăjan G.L.**, Innocenti A., Puccetti L., Manole Gh., Bărbuceanu S., Șaramet I., Supuran C.T., *Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of the cytosolic and tumor-associated carbonic anhydrase isozymes I, II, and IX with a series of 1,3,4-thiadiazole- and 1,2,4-triazole-thiols*, Bioorg. Med. Chem. Lett., **2005**, 15, 2347-252
- /59/- **Almăjan G.L.**, Bărbuceanu S.-F., Innocenti A., Scozzafava A., Supuran C.T., *Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of the cytosolic and tumor-associated carbonic anhydrase isozymes I, II and IX with some 1,3,4-oxadiazole- and 1,2,4-triazole-thiols*, J. Enz. Inhib. Med. Chem., acceptat spre publicare la 28 iunie 2007 (doi: 10.1080/14756360701342417)

CURRICULUM VITAE

INFORMAȚII PERSONALE

Nume : **ALMĂJAN GABRIELA LAURA MIHAELA**

Adresă: STR. NĂSĂUD NR. 64, BL. 32, SC. 3, ET. 7, AP. 95, COD 052067, SECT. 5, BUCUREȘTI, ROMÂNIA

Telefon: 0741-095490

E-mail: laura.almajan@gmail.com

Naționalitate: română

Data nașterii: 07.11.1968

EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

-februarie 2006-prezent: Șef lucrări poziția 4 (conf. Deciziei nr. 935/27.02.2006), UMF Carol Davila București, Facultatea de Farmacie, Catedra de Chimie Organică

-octombrie 2002-februarie 2006: Asistent Universitar poziția 5 (conf. Deciziei nr. 12358/1.10.2002), UMF Carol Davila București, Facultatea de Farmacie, Catedra de Chimie Organică

-octombrie 2000-octombrie 2002: Asistent Universitar (plata cu ora), UMF Carol Davila București, Facultatea de Farmacie, Catedra de Chimie Organică

-septembrie 1998-octombrie 2002: Profesor chimie (titular), Liceul teoretic „Dimitrie Bolintineanu”, sector 5, București

-septembrie 1997-septembrie 1998: Profesor chimie (suplinitor), Școala generală nr. 30, sector 2, București

-ianuarie-septembrie 1997: Chimist colaborator, SC. „PrimExChim”, Chitila Jud. Ilfov

-mai-iulie 1994: Chimist colaborator, Institutul Cantacuzino, București

STUDII ȘI CURSURI DE SPECIALITATE

-ianuarie 2005-prezent: UMF Carol Davila București, Facultatea de Farmacie, Catedra de Chimie Organică, Doctorand fără frecvență, Conducător științific Prof. Dr. Ioana Șaramet

Domeniul: „Cercetări în clasa compușilor heterociclici pentaatomici cu proprietăți biologice”

-martie 2005 (două săptămâni): UMF Carol Davila București, Facultatea de Farmacie, Catedra de Chimie Anorganică, Curs de formare continuă în specializarea Farmacie

Domeniul: „Impactul Chimiei Anorganice în Domeniul Farmaceutic” (diploma de absolvire seria D nr. 0000306)

-noiembrie 2001-prezent: Universitatea București, Facultatea de Chimie, Catedra de Chimie Anorganică, Doctorand fără frecvență, Conducător științific Prof. Dr. Maria Negoiu,

Domeniul: „Combinatii complexe cu liganzi heterociclici”

-ianuarie-martie 2001: Ministerul Educației și Cercetării și Consiliul Național pentru Curriculum Programul de pregătire a cadrelor didactice pe probleme de didactica disciplinelor școlare: „Reforma în învățământ”, Formator Național (adev. Nr. 11/3120 din 28.05.2001)

-iulie-august 1999: Universitatea București, Definitivat în învățământ (media 9,87)

Profesor definitiv I, specialitatea chimie, (diploma Seria B Nr. 0033190/ 13.12.1999, conf. Ord. Nr. 4967/1999)

-martie-iunie 1998: Curs de cosmetologie, Școala „Cleopatra”, București (autoriz. Nr. 4174/1990), Cosmetician (diploma Nr. 211/ 12.06.1998)

-1995-1996: Universitatea București, Facultatea de Chimie, Secția Chimie, Masterat chimie (medie de absolvire: 9,96) Specializarea „Compuși organici multifuncționali naturali și de sinteză”

Lucrare de dizertație: „Sinteza de combinații complexe cu 5-benzen sulfonamido-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamidă și caracterizarea lor ca inhibitori ai anhidrazei carbonice” (nota: 10);

Magister chimie (diploma Seria B Nr. 0000706)

-1991-1995: Universitatea București, Facultatea de Chimie, Secția Chimie, Specializarea Chimie Organică

Lucrare de licență: „Sinteza de combinații complexe cu 5-pivaloilamido-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamidă și caracterizarea lor ca inhibitori ai anhidrazei carbonice” (nota: 10) (medie generală de licență: 9,49)

Licențiat în chimie (diploma Seria M Nr. 049677)

-1993-1994 (2 semestre): Universitatea București, Facultatea de Chimie, Secția Chimie, „Utilisation des

derivés du soufre en chimie organique-intéret des anions stabilisés en synthèse fine”- curs prezentat de Prof. Dr. Pierre Grandclaude, Université de Lille, France

-1983-1987: Liceul de Matematică-Fizică „I.L.Caragiale”, Ploiești, jud. Prahova, Profilul Matematică-Fizică
Diploma de Bacalaureat Seria F Nr. 45012 (media generală de absolvire: 9,49)

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE SAU COMUNICATE **(cu continut din domeniul tezei de doctorat)**

✚ Lucrări științifice publicate „in extenso” în reviste de specialitate (cotate ISI)

1) **Almăjan G.L.**, Bărbuceanu S.-F., Innocenti A., Scozzafava A., Supuran C.T., *Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of the cytosolic and tumor-associated carbonic anhydrase isozymes I, II and IX with some 1,3,4-oxadiazole- and 1,2,4-triazole-thiols*, Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, acceptat spre publicare la **28 iunie 2007** (doi: 10.1080/14756360701342417)

2) **Gabriela Laura Almăjan**, Ștefania-Felicia Bărbuceanu, Ioana Șaramet, Constantin Drăghici, Radu Socoteanu, *Sisteme heterociclice cu azot în punte. Sinteza și caracterizarea de noi [1,2,4]triazolo[3,4-b]tiadiazoli și [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazine cu potențială acțiune antimicrobiană*, Revista de Chimie (București), **2007**, 58(1), 56-59

3) **Gabriela Laura Almăjan**, Ștefania-Felicia Bărbuceanu, Ioana Șaramet, Bogdan Drăghici, *Noi derivați cu nucleu 1,3,4-oxadiazol-2,5-disubstituit*, Revista de Chimie (București), **2007**, 58 (2), 202-205

4) **Gabriela Laura Almăjan**, Ștefania-Felicia Bărbuceanu, Constantin Drăghici, *Studiul tautomeriei tiol-tionă a 5-[(4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor*, Revista de Chimie (București), **2006**, 57(11), 1108-1111

5) **Gabriela Laura Almăjan**, Alessio Innocenti, Luca Puccetti, Gheorghe Manole, Ștefania Bărbuceanu, Ioana Șaramet, Andrea Scozzafava, Claudiu T. Supuran, *Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of the cytosolic and tumor-associated carbonic anhydrase isozymes I, II, and IX with a series of 1,3,4-thiadiazole- and 1,2,4-triazole-thiols*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, **2005**, 15(9), 2183-2421

6) Ioana Șaramet, **Gabriela Laura Almăjan**, Ștefania Bărbuceanu, Constantin Drăghici, Mircea D Banciu, *Synthesis of some substituted aroylthiosemicarbazides, mercaptotriazoles and aminothiadiazaoles*, Revue Roumaine de Chimie, **2005**, 50(1), 19-27

7) **Gabriela Laura Almăjan**, Ștefania Bărbuceanu, Ioana Șaramet, Constantin Drăghici, *Noi compuși heterociclici obținuți din hidrazidele acizilor benzensulfonilbenzoici-4-substituiți*, Revista de Chimie (București), **2005**, 56(11), 1182-1187

✚ Lucrări comunicate la manifestări științifice naționale

1) **Almăjan Gabriela Laura**, Bărbuceanu Ștefania-Felicia, Șaramet Ioana, Drăghici Constantin, *Synthesis and characterization of new 1,3,4-oxadiazole derivatives with potential biological activity*, (comunicare orală), **Congresul Național de Farmacie, Ed. a XIII-a**, Cluj-Napoca, **28-30 IX 2006**, abstract în volumul de rezumate, pag. 9-10 (OC-1-02)

2) Ștefania-Felicia Bărbuceanu, **Gabriela Laura Almăjan**, Ioana Șaramet, *Noi derivați triazolici cu potențială activitate biologică*, (comunicare orală), **Al V-lea Simpozion Național Aniversar “Progrese în diagnosticul, supravegherea și controlul bolilor la animale în sec. XXI- Baza siguranței alimentelor”**, Institutul de Diagnostic și Sănătate Animală, București, **9-10 V 2006**

✚ Lucrări comunicate la manifestări științifice internaționale

1) **Almăjan Gabriela Laura**, Bărbuceanu Ștefania-Felicia, Șaramet Ioana, *Synthesis, characterization and antimicrobial activity on some Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles*, (poster presentation), **13th Pan-Hellenic Pharmaceutical Congress**, 12-14 may, **2007**, Athens, Greece, abstract în **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics** (ISSN 0378-7966), vol. 32, pg.15, P023

2) Șaramet Ioana, Bărbuceanu Ștefania-Felicia, **Almăjan Gabriela Laura**, Beatrice Huștiu, *Synthesis, characterization, antifungal and antibacterial activity of new 3,4,5-trisubstituted-1,2,4-triazoles*, (poster presentation), **Pharmaceutical Sciences World Congress**, 3rd World Congress of the Board of Pharmaceutical Sciences of FIP, **22-25 april, 2007**, Amsterdam, Netherland, abstract pe CD-ROM

ALTE LUCRĂRI PUBLICATE SAU COMUNICATE

Lucrări științifice publicate în reviste de specialitate (cotate ISI)

- 1) Bărbuceanu Ș.F., **Almăjan G.L.**, Șaramet I., Drăghici B., *Sinteza și caracterizarea unor noi N^1 -[(arilsulfonil)benzoil]- N^4 -3-metoxifenil-tiosemicarbazide și a produșilor lor de ciclizare dehidratantă*, **Revista de Chimie (București)**, **2007**, 58 (10), 945-947
- 2) Boșcencu, R., **Almăjan, G.L.**, Șaramet, I., Socoteanu, R., Bărbuceanu, Ș.-F., *Compuși ai Ni(II), Cu(II), Zn(II) și Cd(II) cu liganzi din clasa 4-amino-4H-1,2,4,-triazol-3-tiolilor. Sintează și caracterizare fizico-chimică*, **Revista de Chimie (București)**, **2007**, 58 (7), 597-602
- 3) Ștefania-Felicia Bărbuceanu, **Gabriela Laura Almăjan**, Ioana Șaramet, Bogdan Drăghici, *Noi tiosemicarbazide obținute prin adiția nucleofilă a hidrazidei acidului 4-(4-X-fenilsulfonil)benzoic la izotiocianatul de 2-metoxifenil și ciclizarea acestora la heterociclii din clasa 1,2,4-triazolilor și 1,3,4-tiadiazolilor*, **Revista de Chimie (București)**, **2006**, 57(12), 1253-1257
- 4) Ștefania-Felicia Bărbuceanu, **Gabriela Laura Almăjan**, Ioana Șaramet, Constantin Drăghici, *Noi compuși heterociclici din clasa 1,2,4-triazolilor și a 1,3,4-tiadiazolilor cu potențială activitate biologică*, **Revista de Chimie (București)**, **2006**, 57(4), 355-360
- 5) Ștefania Bărbuceanu, **Gabriela Laura Almăjan**, Ioana Șaramet, Bogdan Drăghici, *Noi compuși din clasa 1,2,4-triazolilor și 1,3,4-tiadiazolilor obținuți prin ciclizarea unor aroiltiosemicarbazide*, **Revista de Chimie (București)**, **2005**, 56(12), 1270-1274
- 6) Maria Negoiu, Tudor Roșu, **Laura Almăjan**, Ștefania Bărbuceanu, *N^1 -(p-chlorobenzenesulfonyl)-benzoyl- N^4 -n-propyl-thiosemicarbazide complexes with some transition metal ions*, **Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering, RICCE XIV**, București, **2005**, Proceedings vol.1, pag. 95-102
- 7) Ștefania. Bărbuceanu, **Laura Almăjan**, Tudor Roșu, Maria. Negoiu, *Sinteza și caracterizarea combinațiilor complexe ale Co(II), Ni(II) și Hg(II) cu liganzi de tipul N^1 -aril- N^4 -alchil-tiosemicarbazidă*, **Revista de Chimie (București)**, **2004**, vol. 55, nr. 7, 508-511
- 8) **Laura G. Almăjan**, Claudiu T. Supuran, *Carbonic Anhydrase Inhibitors. Part 30. Complexes of 5-pivaloilamido-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide with trivalent metal ions*, **Revue Roumaine de Chimie**, **1997**, 42(7), 593-597
- 9) Claudiu. T. Supuran, **Gabriela Laura Almăjan**, *Carbonic Anhydrase Inhibitors. Part 34. Synthesis and biological activity of coordination compounds of 5-pivaloilamido-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide with divalent metal ions*, **Main Group Metal Chemistry**, **1995**, 18, 347-351

Participări la congrese, simpozioane, conferințe

- 1) Tudor Roșu, Simona Păsculescu, Maria Negoiu, **Gabriela Laura Almăjan**, *Synthesis and characterization of new complexes of Cu(II) and V(V) with potential biological activity* (poster presentation), **Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering, RICCE XV**, **19-22.09.2007**, Sinaia, România, Poster S-1-32, Volumul de rezumate, ISBN-978-973-718-785-7
- 2) Bărbuceanu Ștefania-Felicia, **Almăjan Gabriela Laura**, Șaramet Ioana, Drăghici Constantin, *New heterocyclic compounds possessing diphenylsulfone moiety with potential biological activity*, (comunicare orală), **Congresul Național de Farmacie, Ed. a XIII-a**, Cluj-Napoca, **28-30 IX 2006**
- 3) **Laura Almăjan**, Ștefania Bărbuceanu, Ioana Șaramet, Constantin Drăghici, *Noi compuși heterociclici ce conțin substituenți proveniți de la diarilsulfonă* (comunicare orală), **Simpozionul "Actualități în chimia medicamentului"-dedicat memoriei Profesorului Alexandru Mavrodin**, București, **4-5 XI 2005**
- 4) Maria Negoiu, Tudor Roșu, **Laura Almăjan**, Ștefania Bărbuceanu, *N^1 -(p-chlorobenzenesulfonyl)-benzoyl- N^4 -n-propyl-thiosemicarbazide complexes with some transition metal ions* (poster presentation), **Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering, RICCE XIV (22-24.09.2005)**, Proceedings vol.1, pag. 95-102, București, **2005**, ISBN 973-718-284-7

Cărți publicate (autor și referent)

- 1) Luminița Doicin, **Laura Almăjan**, Ștefania Bărbuceanu, Gabriel Șaramet, *Chimie organică. Teste grilă*, Edit. Bren, București, **2006**, 187 pagini, ISBN 973-648-223-5

2) Ioana Șaramet, Valeria Rădulescu, **Gabriela Laura Almăjan**, Ștefania Bărbuceanu, Laura Socea, *Tehnici experimentale în chimia organică*, Edit. Tehnoplast SRL, București, **2005**, 268 pagini, ISBN 973-86802-8-x

3) Luminița Doicin, *Chimie organică pentru examenul de bacalaureat*, Edit. Grup Editorial Art, **2005**, ISBN 973-7876-12-1 (referent)

Activitate de cercetare

1) **Contract PN II IDEI ID_226, nr. 301/2007- în derulare 2007-2010 - membru în colectivul de cercetare** *Sinteza și evaluarea activității antimicrobiene a unor noi compuși organici din clasa sistemelor heterociclice cu azot în punte*, director Prof. Dr. Ioana Șaramet, Facultatea de Farmacie, UMF București

Etapă I: 30.000 RON

2) **Contract CNCISIS nr.GR 206/2006 (cod CNCISIS 1060) - membru în colectivul de cercetare** *Noi sisteme macrociclice tridimensionale. Sinteza și caracterizarea unor noi combinații complexe ale metalelor tranziționale cu agenți lipofilici, cu posibile utilizări clinice*, director Prof. Dr. Tudor Roșu, Facultatea de Chimie, Universitatea București Valoare: 32.000 RON

3) **Contract CNCISIS nr.GR 6/2007 (cod CNCISIS 1060) - membru în colectivul de cercetare** *Noi sisteme macrociclice tridimensionale. Sinteza și caracterizarea unor noi combinații complexe ale metalelor tranziționale cu agenți lipofilici, cu posibile utilizări clinice*, director Prof. Dr. Tudor Roșu, Facultatea de Chimie, Universitatea București Valoare: 21.000 RON

-**Membru al Centrului de cercetare tip III „Sinteza și analiza organică”, acreditat de către CNCISIS din anul 2001**

Activitate didactică

-Lucrări practice de chimie organică cu studenții anului II, Facultatea de Farmacie (2002-prezent)
-Seminarii de chimie organică cu studenții anului II, Facultatea de Farmacie (2002-prezent)
-Lucrări practice și seminarii - prin convenție civilă – plata cu ora la Catedra de Chimie Organică, Facultatea de Farmacie (2000-2001, 2001-2002)

-Îndrumare „Cerc științific studențesc de Chimie Organică” (2002-prezent); 4 participări la sesiuni de comunicări științifice studențești (3 locuri I și 1 loc II)

-Îndrumare lucrări de licență

-Participări la comisii de concurs: Comisia examenului de admitere (supraveghere și corectură) – sesiunile 2003, 2004, 2005, 2006, 2007; Comisia examenului de licență (supraveghere) – sesiunea 2004, 2005, 2006; Comisia examenului de rezidențiat (supraveghere și corectură) – sesiunea 2005; Comisia concursului pentru ocuparea postului de asistent poziția 7, Catedra de Chimie Organică, Facultatea de Farmacie (secretar comisie) – sesiunea ianuarie 2003; Comisia concursului pentru ocuparea posturilor de șef lucrări pozițiile 5, 6, Catedra de Chimie Organică, Facultatea de Farmacie – sesiunea ianuarie 2007; Comisia concursului pentru ocuparea postului de asistent poziția 8, Catedra de Chimie Organică, Facultatea de Farmacie – sesiunea iunie 2007

Membră în societăți științifice

1. Membră a Societății de Științe Farmaceutice din România– filiala București
2. Membră a Societății de Chimie din România