UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 547.385.3:547.388(043)

POPUȘOI ANA

IZOTIOCIANATOCALCONE ȘI DERIVAȚII LOR. SINTEZĂ ȘI PROPRIETĂȚI

143.01 Chimie organică

Teză de doctor în științe chimice

Conducător ştiinţific: BARBĂ Nicanor, doctor habilitat în științe chimice, profesor universitar, Om emerit al Republicii Moldova

Consultant ştiinţific: GULEA Aurelian, academician, doctor habilitat în științe chimice, profesor universitar, Om Emerit al Republicii Moldova

Autor: POPUȘOI Ana

CHIȘINĂU, 2024

© POPUȘOI Ana, 2024

Mulțumiri

Cu plecăciune aduc sincere mulțumiri celor care m-au încurajat și mi-au oferit suport constant pentru realizarea tezei de doctor.

Mulțumesc conducătorului științific, domnului doctor habilitat în științe chimice, profesor universitar BARBĂ Nicanor, pentru îndrumarea și promovarea pe parcursul realizării tezei de doctor în științe chimice.

Î-mi exprim sincera recunoștință față de consultantul științific, domnul Academician, doctor habilitat în științe chimice, profesor universitar GULEA Aurelian, care m-a călăuzit, ghidat, susținut, ajutat și promovat în realizarea acestei teze de doctor.

Țin să le mulțumesc colegilor Facultății de Chimie și Tehnologie Chimică, colegilor Departamentului Chimie și colaboratorilor Laboratorului de cercetări științifice ,,Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică'' al Universității de Stat din Moldova.

Rezultatele cercetărilor științifice nu ar fi fost posibile fără contribuțiile valoroase ale domnului doctor în științe chimice BARBĂ Alic, pentru ajutorul acordat la înregistrarea spectrelor RMN ale substanțelor sintetizate. Exprim mulțumiri deosibite domnului doctor habilitat în medicină, profesor universitar PRISĂCARI Viorel și colaboratorilor Laboratorul științific ,,Infecții Intraspitalicești'' din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie ,,Nicolae Testemițanu'', pentru ajutorul acordat la testarea activității biologice a compușilor sintetizați, de asemenea profesorului universitar DONALD Poirier și colaboratorilor Centrului Oncologic al Universității Laval din Quebec, Canada, care m-au ajutat să cercetez proprietățile antiproliferative ale derivaților calconici sintetizați.

Mulțumesc FAMILIEI mele pentru răbdarea și dragostea cu care m-au încurajat și susținut pe parcursul anilor de studii de doctorat.

CUPRINS

ADNOTARE……..... 6
АННОТАЦИЯ…….. 7
SUMMARY 8
LISTA TABELELOR 9
LISTA FIGURILOR 10
LISTA ABREVIERILOR 14
INTRODUCERE 15
1. STUDIUL 1,3-ARIL(HETERIL)PROPENONELOR DESCRISE ÎN LITERATURA DE SPECIALITATE..... 22
1.1. Metode de sinteză a 1,3-aril(heteril)propenonelor..... 23
1.2. Proprietățile chimice ale derivaților calconici..... 38
1.3. Analiza proprietăților biologice ale derivaților calconici. Corelația structură - activitate..... 49
1.4. Concluzii la capitolul I..... 56
2. OBȚINEREA ȘI CERCETAREA DERIVAȚILOR NOI AI 1,3-ARIL(HETERIL)PROPENONELOR 57
2.1. Obținerea și cercetarea unor 1,3-aril(heteril)propenone noi cu grupări tioureice..... 57
2.2. Sinteza și cercetarea unor 1,3-aril(heteril)propenone noi cu grupări izotiocianato..... 67
2.3. Concluzii la capitolul II. 76
3. TRANSFORMĂRI CHIMICE ALE CALCONELOR CU PARTICIPAREA GRUPELOR FUNCȚIONALE DIN NUCLEELE AROMATICE..... 77
3.1. Sinteza unor calcone noi cu unități structurale tioureice în nucleul benzenic, reieșind din izotiocianatocalcone..... 77
3.2. Metode de sinteză ale 1-(aril)fenil-3-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)feniltioureelor..... 85
3.3. Transformări chimice cu participarea fragmentului propenoic și a unității structurale NCS din nucleele aromatice existente în structura derivaților calconici..... 92
3.4. Concluzii la capitolul III. 104

4. ASPECTUL APLICATIV AL NOILOR DERIVAȚI CALCONICI SINTETIZAȚI..... 105
4.1. Studiul proprietăților antibacteriene și antifungice ale derivaților calconici sintetizați. Dependența acestora de structura moleculei calconice..... 106
4.2. Cercetarea activității antiproliferative pentru derivații calconici sintetizați față de celulele HL-60..... 115
4.3. Cercetarea unor proprietăți fizico-chimice ale derivaților calconici ce conțin fragmentul 4-(dimetilamino)fenil. 125
4.4. Concluzii la capitolul IV..... 135
CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI..... 136
BIBLIOGRAFIE. 138
ANEXE..... 162
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII..... 175
CV-ul CANDIDATULUI..... 176
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘTIINȚIFICE..... 177

ADNOTARE

POPUȘOI Ana, „ Izotiocianatocalcone și derivații lor. Sinteză și proprietăți'' teza de doctor în științe chimice, mun. Chișinău, Republica Moldova, 2024

Structura tezei. Teza a fost elaborată în cadrul Facultății de Chimie și Tehnologie Chimică, Universitatea de Stat din Moldova. Teza este scrisă în limba română și constă din introducere, patru capitole, concluzii generale și recomandări, 205 referințe bibliografice, 137 pagini cu text de bază, 11 tabele, 94 figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 18 lucrări științifice.

Cuvinte–cheie: calconă, izotiocianatocalconă, tiouree, hidrazincarbotioamidă, compuși heterociclici, condensare aldolică, condensare crotonică, reacții de adiție, activitate biologică, metode spectrale.

Scopul și obiectivele lucrării constau în elaborarea şi optimizarea metodelor de sinteză a izotiocianatocalconelor și a unor derivați calconici cu fragmente tioureice, tiosemicarbazidice și tiosemicarbazonice, în baza 1,3-aril(heteril)propenonelor; cercetarea unor proprietăți fizico-chimice; testarea antimicrobiană, antifungică și antiproliferativă a produșilor izotiocianatocalconici sintetizați.

Noutatea și originalitatea științifică rezidă în elaborarea unor metode noi, eficiente și originale de sinteza a 1,3-arilheterilpropenonelor cu unități structurale tioureice, izotiocianato, tiosemicarbazidice și tiosemicarbazonice, în baza reacțiilor de condensare, eliminare sau adiție a aldehidelor aromatice și alifatice cu 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltioureile, care manifestă un potențial terapeutic promițător; noutatea lucrării include și obținerea în premieră a unor derivați calconici ce conțin fragmentul heterociclic 4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il. Studiul proprietăților antimicrobiene și antiproliferative ale celulelor leucemice HL-60.

Problema științifică importantă soluționată constă în sinteza dirijată a 1,3-arilheterilpropenonelor ce conțin inelul piridinic și heterociclul 4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il cu scopul obținerii substanțelor biologic active de interes sporit pentru aplicații în industria farmaceutică. Sinteza derivaților calconici ce conțin gruparea tiol, care pot fi aplicați la elaborarea celulelor solare organice de tip DSSC.

Semnificația teoretică. Rezultatele cercetării contribuie la extinderea informației științifice privind studiul legităților structurale în reacțiile de sinteză a izotiocianatocalconelor noi cu unități structurale tioureice, izotiocianato, tiosemicarbazidice și tiosemicarbazonice, care manifestă potențial sporit de activitate biologică.

Valoarea aplicativă. A fost testată activitatea antimicrobiană a treizeci și șase de compuși calconici pe o serie de tulpini de fungi și specii de bacterii. Pentru treizeci și șapte de compuși a fost testată activitatea antiproliferativă față de celulele leucemice HL-60. Unii dintre compușii raportați au prezentat o activitate antimicrobiană pronunțată și selectivă, iar alți produși calconici au prezentat o activitate antiproliferativă pronunțată. Au fost cercetate proprietățile fotovoltaice pentru cinci derivați calconici. Cei mai buni parametri fotovoltaici îi prezintă celula solară organică de tip DSSC ce are în calitate de absorbant calcona ce conține gruparea tiol.

Implementarea rezultatelor științifice. Au fost brevetate metodele de sinteză a doi compuși ce conțin fragment tioureic și 4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-ilic. Activitatea antiroliferativă a derivatului pirazolinic față de celulelor leucemice HL-60 a fost, de asemenea brevetată. Rezultatele obținute pot deveni în continuare obiectul cercetărilor mai detaliate, în scopul implementării în practică la tratarea leucemiei mieloide umane.

АННОТАЦИЯ

ПОПУШОИ АНА, „Изотиоцианатохалконы и их производные. Синтез и свойства'', диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук, Кишинёв, Республика Молдова, 2024

Структура диссертации. Диссертация была выполнена на Факультете Химии и Химической Технологии Молдавского Государственного Университета. Диссертация написана на румынском языке и состоит из введения, четырех глав, общих выводов и рекомендаций, 205 библиографических ссылок, 137 страниц основного текста, 11 таблиц, 94 рисунков. Полученные результаты опубликованы в 18 научных работах.

Ключевые слова: халкон, изотиоцианатохалконы, тиомочевина, гидразинкарботиоамид, гетероциклические соединения, альдольная конденсация, кротоновая конденсация, реакции присоединения, биологическая активность, спектральные методы.

Цель и задачи диссертации заключаются в разработке и оптимизации методов синтеза изотиоцианатохалконов и некоторых производных халконов с тиомочевинным, тиосемикарбазидым и тиосемикарбазонным фрагментами на основе 1,3-арил(гетерил)пропенонов; исследование некоторых физико-химических свойств; антимикробные, противогрибковое и антипролиферативное тестирование синтезированных изотиоцианатохалконовых веществ.

Научная новизна и оригинальность заключается в разработке новых и эффективных методов направленного синтеза 1,3-арил(гетерил)пропенонов с тиомочевинными, изотиоцианатными, тиосемикарбазоновыми структурными единицами, полученных на основе реакций конденсации, отщепления или присоединения ароматических и алифатических альдегидов с 3-(4-ацетилфенил)-1,1-диметилтиомочевинами с многообещающим терапевтическим потенциалом; новизна работы также заключается в получении впервые ряда производных халкона, содержащих гетероциклический фрагмент 4,5-дигидро-*1H*-пиразол-3-ил. Изучение антимикробных и антипролиферативных свойств клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека.

Решенная важная научная задача состоит в направленном синтезе 1,3-арил(гетерил)пропенонов, содержащих пиридиновое кольцо и 4,5-дигидро-1H-пиразол-3-илгетероцикл, с целью получения биологически активных веществ, представляющих повышенный интерес для применения в фармацевтической промышленности. Синтез производных халконона, содержащих тиоловую группу, которые могут быть применены для разработки органических солнеческих элементов типа DSSC.

Теоретическая значимость. Результаты исследований способствуют расширению научной информации по изучению структурных закономерностей в реакциях синтеза новых изотиоцианатохалконов с тиомочевинными, изотиоцианатными, тиосемикарбазидыми и тиосемикарбазонными структурными единицами, проявляющими повышенный потенциал биологической активности.

Практическая ценность. На ряде штаммов грибов и бактерий была изучена антимикробная активность тридцати шести халконов. Тридцать семь соединений были протестированы на антипролиферативную активность в отношении клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека. Некоторые из описанных соединений проявляли повышенную и селективную противомикробную активность, а другие вещества проявляли выраженную антипролиферативную активность. Исследованы фотоэлектрические свойства пяти производных халкона. Лучшими фотовольтаическими параметрами обладает органический солнечных элемент типа DSSC, в котором в качестве поглотителя используется халкон, содержащий группу тиол.

Внедрение научных результатов. Запатентованы методы синтеза двух соединений, содержащих тиомочевинный и 4,5-дигидро-*1H*-пиразол-3-ил фрагменты. Также запатентована антипролиферативная активность производного пиразолина в отношении лейкозных клеток HL-60 миело. Полученные результаты в дальнейшем могут стать объектом более детальных исследований, с целью практического внедрения при лечении миелоидного лейкоза человека.

SUMMARY

POPUȘOI Ana, „Isothiocyanatochalcones and their derivatives. Synthesis and properties", PhD thesis in chemical sciences, Chisinau, Republic of Moldova, 2024

Thesis structure. The thesis was developed within the Faculty of Chemistry and Chemical Technology, Moldova State University. The thesis is written in Romanian and consists of an introduction, four chapters, general conclusions and recommendations, 205 bibliographic references, 137 pages of main text, 11 tables, 94 figures. The obtained results are published in 18 scientific papers.

Keywords: chalcone, isothiocyanatochalcone, thiourea, hydrazinecarbothioamide, heterocyclic compounds, aldol condensation, crotonic condensation, addition reactions, biological activity, spectral methods.

The aim and objectives of the thesis consist in the development and optimization of methods for the synthesis of isothiocyanatochalcones and some chalcones derivatives with thiourea, thiosemicarbazide and thiosemicarbazone fragments, based on 1,3-aryl(heteryl)propenones; the research of some physico-chemical properties; antimicrobial, antifungal and antiproliferative testing of synthesized isothiocyanatochalconic products.

The scientific novelty and originality lie in the development of new, and original methods for the synthesis of 1,3-arylheterylpropenones with thiourea, isothiocyanate, thiosemicarbazide, and thiosemicarbazone structural units, based on condensation, elimination, or addition reactions of aromatic and aliphatic aldehydes with 3-(4-acetylphenyl)-1,1-dimethylthioureas, which show promising therapeutic potential; the novelty of the work also includes obtaining for the first time some chalcone derivatives containing the heterocyclic fragment 4,5-dihydro-*1H*-pyrazol-3-yl. Study of antimicrobial, and antiproliferative properties towards HL-60 leukemia cells.

The solved important scientific problem consists in the directed synthesis of 1,3-arylheterylpropenones containing the pyridine ring and the 4,5-dihydro-*1H*-pyrazol-3-yl heterocycle with the aim of obtaining biologically active substances of increased interest for applications in the pharmaceutical industry. Synthesis of chalconic derivatives containing the thiol grup, which can be applied to the development of DSSC-type organic solar cells.

Theoretical significance. The research results contribute to the expansion of scientific information regarding the study of structural laws in the synthesis reactions of new isothiocyanatochalcones with thiourea, isothiocyanate, thiosemicarbazide and thiosemicarbazone structural units, which show increased potential for biological activity.

Application value. The antimicrobial activity of thirty-six chalcone compounds was tested on a various fungal and bacterial strains. Thirty-seven compounds were tested for antiproliferative activity against HL-60 leukemia cells. Some of the reported compounds showed pronounced and selective antimicrobial activity, while others showed pronounced antiproliferative activity. The photovoltaic properties for five chalcone derivatives were investigated. The organic solar cell of the DSSC type containing chalcone with the thiol group as an absorber exhibited the best photovoltaic parameters.

Implementation of scientific results. The synthesis methods of two compounds containing thiourea and 4,5-dihydro-*1H*-pyrazol-3-yl fragments were patented. The antiproliferative activity of the pyrazoline derivative towards HL-60 leukemia cells was also patented. These results could be further studied in more detail with the aim of practical implementation in the treatment of human myeloid leukemia.

LISTA TABELELOR

Nr.	Titlul tabelelor	Pagina
2.1	Condițiile reacțiilor de interacțiune a 1-(4-aminofenil)etanonei **41** cu disulfura de tetrametiltiuram (DTMT) și randamentele reacțiilor.....	58
2.2	Condițiile de recții utilizate la sinteza tioureilor **141a-f**.....	60
2.3	Condițiile reacției de transformare a tioureilor **141a-f** în izotiocianatopropenonele **145a-f**	69
4.1	Rezultatele testării *in vitro* a activității antibacteriene.....	107
4.2	Rezultatele testării *in vitro* a activității antibacteriene pentru substanțele **152a-i** și **141d**	110
4.3	Rezultatele testării *in vitro* a activității antimicrobiene pentru derivații calconici **153a-c**, **154a**, **154b**, **155a**, **155b** și **156a-c**	114
4.4	Caracterizarea activității antiproliferative a derivaților calconici sintetizați **141a-d** și **145a-d** față de celulele leucemice HL-60.....	119
4.5	Caracterizarea activității antiproliferative a derivaților calconici sintetizați **147a-d**, **148a-d** și **149a-d** față de celulele leucemice HL-60.....	120
4.6	Caracterizarea activității antiproliferative a derivaților calconici sintetizați **141a-d**, **152e-i** față de celulele leucemice HL-60	122
4.7	Caracterizarea activității antiproliferative a hidrazincarbotioamidelor sintetizate față de celulele leucemice HL-60.....	123
4.8	Parametrii fotovoltaici ai celulelor solare organice de tip DSSC ce conțin derivații calconici **147b**, **147c** și **147e**.....	133

LISTA FIGURILOR

Nr.	Titlul figurilor	Pagina
1.1	Formula de structură a calconelor	22
1.2	Diferența structurală: 1 – calconă, 2 – flavan-4-onă, 3 – flavonă	23
1.3	Mecanismul reacției de condensare a aldehidelor și cetonelor în mediul bazic	24
1.4	Mecanismul reacției de condensare a aldehidelor și cetonelor în mediul acid după metoda *Claisen-Schmidt*	24
1.5	Metoda generală de obținere a calconelor **8a-y** ce conțin grupe hidroxil	25
1.6	Schema de sinteză a calconelor **11a-e** ce conțin inele benzenice substituite	26
1.7	Utilizarea reacției *Claisen-Schmidt* la sinteza calconelor substituite **14a-i**	26
1.8	Schema de sinteză a derivaților calconici **17a-g**	27
1.9	Schema de sinteză a derivaților calconici substituiți **20a-i** prin metoda iradierii cu microune	27
1.10	Schema de sinteză a (E)-N-(3-cinamoil-4-hidroxifenil) acetamidelor **23a-h**	28
1.11	Structura unor derivați calconici ce conțin gruparea indol	28
1.12	Metoda de sinteză a derivaților calconici **26a-u** care conțin diferiți substituenți	29
1.13	Schema metodei de sinteză a derivaților calconici **27a-g**	29
1.14	Obținerea calconelor **30a-c** la interacțiunea clorurii de cinamoil cu acizii fenilboronici substituiți	30
1.15	Obținerea calconelor **33a-e** la interacțiunea derivaților clorurii de benzoil cu acidul (E)-stirilboronic	30
1.16	Sinteza derivaților calconici **36a-d** cu utilizarea 1-fenilprop-2-in-1-olului	31
1.17	Reacția de nitrare a benzilidenacetofenonelor	31
1.18	Schema de sinteză a aminocalconelor **40a-j**	32
1.19	Structura aminocalconelor **40h** și **43a-e** ce conțin grupe metoxi	32
1.20	Metoda de sinteza pentru derivații calconici **46a-e**	33
1.21	Structura izotiocianatocalconelor **47a-i** obținute prin intermediul reacției de dezaminare a N,N- dimetiltioureidocalconelor	34
1.22	Sinteza 1,3-diaril-(substituite)-3-izotiocianatopropan-1-onelor **49a-h**	34
1.23	Structura derivaților calconici **50a** și **50b** ce conțin gruparea 4-(difenilamino)fenil	35

1.24 Sinteza derivaților calconici **53a-e** și **53f-i** prin reacția de condensare *Claisen-Schmidt* 35
1.25 Schema de sinteză compușilor **55a-i** din 1-(4-aminofenil)-3-benzo[1,3]dioxol-5-il-propenona **54** și aril-izotiocianați 36
1.26 Schema de sinteză a compușilor heterociclici din derivați calconici 36
1.27 Sinteza 1,3,5-trifenil-4,5-dihidro-*1H*-pirazolinelor substituite **63a-h** 37
1.28 Structura (*Z*)-2-((E)-1,3-difenilalilidenhidrazincarbotioamidelor **64**..... 37
1.29 Oxidarea calconelor utilizând apă oxigenată, acetonitril și baze 38
1.30 Oxidarea derivaților calconici **65a-j** cu peroxid de hidrogen și K_2CO_3 38
1.31 Epoxidarea calconelor cu tetrafluoroborat de 1-butil-3-metilimidazoliu..... 39
1.32 Epoxidarea asimetrică a calconelor în prezența catalizatorului eter azocrom chiral (EAC)…….. 39
1.33 Reacția *Michael* a calconelor cu 2-nitropropan și catalizator eter azocrom chiral (EAC) 40
1.34 Reacția *Michael* a calconelor **72** cu compușii ce conțin grupe metilenice active 40
1.35 Reacția *Michael* pentru derivații calconici **75a-d** cu uree și tiouree 41
1.36 Reacția de bromurare a derivaților calconici substituiți **76a-c** 41
1.37 Reacția de bromurare a calconei **1** în condiții de tribromură de tetrabutilamoniu la iradiere cu microunde..... 42
1.38 Reacția de substituție a calconelor **77a-c** cu morfolină și piperidină 42
1.39 Reacția *Diels-Alders* a calconelor cu ciclopentadienă 42
1.40 Structura 2,4-difenil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiazepinei **82a** și 2,3-difenil-2H-benzo[b][1,4]tiazinei **82b** 43
1.41 Reacția calconelor **83** cu *o*-fenilendiamina **84**..... 43
1.42 Sinteza 2-(2,2-bis(4-clorofenil)etil)-2-(4-clorofenil)tiazolidin-4-onei **88** 44
1.43 Reacția de alchilare selectivă a calconei **89**..... 44
1.44 Reacția calconelor cu tiocianații organici 45
1.45 Reacția de adiție a tioglicolatului de metil la calcona **1**..... 45
1.46 Reducerea calconei **98** cu acidul trifluoroacetic și trietilsilan ……..... 46
1.47 Reducerea calconelor **100a-g** cu difenildiselinidă 46
1.48 Bioreducerea calconelor cu ciuperca *Aspergillus flavus* 47
1.49 Reacția de esterificare a calconelor substituite **104** 47
1.50 Sinteza 2-amino-6-(fenil substituit)-4-(fenil substituit) nicotinonitrililor **107a-c** 47

1.51 Reacția calconei **108** cu 1,3-difeniltiourea 48
1.52 Sinteza 4-(naftalen-1-il)-6-fenil-*2H*-1,3-tiazin-2-aminelor **111a-f** 48
1.53 Calea biocatalitică pentru conversia flavanonidelor și calconelor modificate de fungii *Aspergillus Alliaceus* 49
1.54 Exemple de calcone de origine vegetală 50
1.55 Derivați calconici ce posedă proprietăți antibacteriene 51
1.56 Derivați calconici **17a-i** ce posedă proprietăți biologice 51
1.57 Structura derivaților calconici **122a-i** ce conțin sulf 52
1.58 Calcone **123a-e** ce conțin gruparea 1,3-tiazolului 52
1.59 Structura calconelor **124a-i** ce conțin gruparea 5-izopropilpirazinică..... 53
1.60 Structura calconelor **125a-g** substituite la inelul aromatic *A* calconic..... 53
1.61 Derivați calconici **126a-c** și **127a,b** ce posedă proprietăți antimicrobiene..... 54
1.62 Structura calconelor **128a-i** obținute din N-(3-acetil-4-hidroxifenil)acetamidă ... 54
1.63 Derivați noi ai calconelor ce conțin gruparea oximă 55
1.64 Structura derivaților calconici **132a-c** și **133a-e**..... 56
2.1 Sinteza 1,3-aril(heteril)propenonelor 141a-f ce conțin grupe 1,1-dimetiltioureice 57
2.2 Sinteza 3-(4-(3-(4-(dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltioureei **141a**.... 59
2.3 Structura moleculară a aminocalconei **40**j 64
2.4 Metode de sinteza a izotiocianatopropenonelor **145a-f** 67
3.1 Sinteza derivaților calconici **147a-e**, **148a-d** și **149a-e** 77
3.2 Structura derivaților calconici **150a-i** ce conțin fragmentul pridinic 85
3.3 Sinteza 1-(aril)fenil-3-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)feniltioureelor **152a-i** 85
3.4 Sinteza 1-(2-hidroxietil)-3-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)fenil)tioureei **152a** prin intermediul 1,1-dimetil-3-(4-(3-(piridin-2-il)-acriloil)-fenil)tioureei **141d** 86
3.5 Schema de interacțiune a izotiocianatocalconelor **145a** și **145d** și a tioureidocalconei **141a** cu derivații hidrazinici 92
3.6 Sinteza tiosemicarbazonelor **154a-c** 93
3.7 Schema de sinteză a 4,5-dihidro-*1H*-(pirazol-3-il)fenilhidrazincarbotioamidelor **155a** și **155b** 94
3.8 Metode de obținere pentru produșii **156a-c** 95
4.1 Structura derivaților **147a-e**, **148a-d**, **149a-d**, pentru care s-a studiat activitatea antibacteriană 106

4.2 Structura 1,3-arilpiridilpropenonelor **152a-i** pentru care a fost testată activitatea bacteriostatică și bactericidă..... 109
4.3 Structura hidrazincarbotioamidelor **153a-c** și tiosemicarbazonelor **154**, **154b** …. 112
4.4 Structura 4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il-hirdrazincarbotioamidelor **156a-c**, pentru care s-a cercetat activitatea antimicrobiană 113
4.5 Viziunea comparativă a activității antimicrobiene pentru derivații calconici **156a**, **156b** și **154b** 113
4.6 Structura N-(piridin-2-il)hidrazincarbotioamidelor **158a-g** și hidrazincarbotioamidelor **158a-c** ce conțin nucleul benzotiazolului 115
4.7. Structura chimică pentru *Doxorubicină* **160** și *Cytarabinum* **161** 116
4.8. Reducerea sărurilor de monotetrazolium (MTT) în cristale de *Formazan*..... 117
4.9 Proprietățile anticancer a unor derivați calconici sintetizați..... 121
4.10 Spectrele de fotoluminescență a tioureidochalconei **141a** (cuba 2) și izotiocianatocalconei **145a** (curba 1) la T=239 K. Excitare cu hv=3,67 eV 126
4.11 Dependenţa $\ln\left(\frac{L_0}{L}\right) = f(t)$ pentru proba nr.1 banda 2,83 eV şi 2,25 eV (a) şi pentru proba nr.2 banda 2,83 eV (b) 127
4.12 Relaxarea fotoluminescenţei pentru probele nr.1 (a) şi nr.2 (b) 127
4.13 Diagrama tranzițiilor electronice pentru probele nr.1 și nr.2 128
4.14 Structura derivaților calconici **147a-e** pentru care s-a cercetat absorbanța..... 128
4.15 Spectrul UV-Vis pentru derivații calconici **147a-e** 129
4.16 Spectrul de absorbție UV-Vis separate al compușilor **147b –e** 130
4.17 Caracteristica curentului-tensiune (J-V) al derivaților calconici **147b**, **147c** și **147e** (A) și absorbanța derivaților respectivi (B)..... 132
4.18 Spectrele de eficiență cuantică internă (IPCE) a compusului **147e** ce conține gruparea tiol (negru), absorbția în soluție (albastru) și absorbția compusului **147e** pe TiO_2 (roșu) 134

LISTA ABREVIERILOR

MOM –metoximetil
MOMCl – clorometil metil eter
MW – iradiere cu microunde
$PhB(OH)_2$ – acid fenilboronic
THF – tetrahidrofuran
$n\text{-}Bu_4N^+$, HF_2^- - tetra-n-butilamoniu florid
$BF_3\text{-}Et_2O$ – eterat de trifluorura de bor
BmimOTs – tosilat de 1-butil-3-metilimidazoliu
EmimOTs – tosilat de 1-etil-3-metilimidazoliu
$[(C_6H_5)_3P]_2PdCl_2$ – diclorură de bis(trifenilfosfin)paladiu (II)
(POM),$H_3PW_{12}O_{40}$ – Keggin polioxametalat
$BMIMBF_4$ – tetrafluoroborat de1-butil-3-metilimidazolium
terț-BuOOH – terț-butilhidroperoxid
EAC – eter-coroană azocrom chiral
LDA – litiumdiisopropilamină
$NH(CH_2\text{-}CH_2)_2O$ – morfolină
$NH(CH_2)_5$ – piperidină
$BF_3\text{-}OET_2$ – trifluorura de bor etil eter
$[Bpy]HSO_4$ – sulfat acid de 1-butilpiridiniu
$La(OTF)_3$) – trifluorometansulfonat de lantan (III)
CF_3COOH – acidul trifluoroacetic
$(CH_3CH_2)_3SiH$ – trietilsilan
PhSeSePh – difenildiselenida
DMAP – 4-dimetilaminopiridina
CMI – concentrația minimă inhibitorie
CMB – concentrația minimă bactericidă
CSS – cromatografia în strat subțire
DTMT – disulfura de tetrametiltiuram
DMF – N,N-dimetilformamidă
hν – iradiere cu lumină UV sau vizibilă
RMN – rezonanță magnetică nucleară
ν, (cm^{-1}) – număr de undă
IC_{50} – concentrația semimaximală de inhibiție
MTT - bromură de 3-(4,5-dimetiltiazolil-2)-2,5-difeniltetrazolium
DMSO – dimetilsulfoxidă
NADPH - nicotinamid adenin dinucleotid fosfat
$NOPF_6$ – hexafluorofosfat de nitrosonium
DSSC – celulă solară sensibilizată cu colorant
V_{CD} – tensiunea de circuit deschis
IPCE – eficiența cuantică internă

s – singlet
t – triplet
m – multiplet
Ph – fenil
Py – piridină
ν, (cm^{-1}) – număr de undă
THF – tetrahidrofuran
Et-OH – etanol
Et-NH – dietilamină
UV – ultraviolet
UV-Vis – ultraviolet-vizibil
J-V – curent-tensiune
J_{SC} – curent de scurt circuit
FF – factorul de umplere
η – conversia fotovoltaică

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța temei abordate

Viața oricărui dintre noi în lumea contemporană nu poate fi închipuită fără intervenția chimiei. Cercetările efectuate în domeniul chimiei sunt un factor semnificativ al progresului și un etalon al prosperității. Un domeniu al utilizării chimiei este problema stopării cancerului, tuberculozei, a bolilor infecțioase cauzate de fungi și bacterii. Prin urmare, există o necesitate stringentă de a proiecta structuri moleculare cu proprietăți antifungice și antibacteriene, care ar putea contribui la obținerea unor preparate medicinale noi și eficiente în tratamentul infecțiilor provocate de fungi și bacterii. Cercetările recente descriu informații despre existența unor agenți naturali și sintetici care pot declanșa apoptaza celulelor canceroase. Produsele naturale constituie o sursă importantă de compuși noi biologic activi. O atenție deosebită este acordată derivaților calconici care manifestă anumite proprietăți biologice [1]. Ele sunt cetone nesaturate ce conțin gruparea activă cetoetilenică. Calconele sunt precursori comuni pentru clasa largă de flavonoide.

S-a demonstrat că grupele cetonice α,β-nesaturate conferă toate proprietățile biologice active ce au fost depistate la derivații calconici, întrucât în toate moleculele bioactive, grupările propenonice sunt prezente s-au sunt transformate în alte fragmente active [2,3].

Una din problemele de bază ale chimiei calconelor este studiul posibilităților de modificare a inelelor benzenice și a fragmentului propenonic, deoarece unii dintre acești derivați manifestă un spectru larg de activitate biologică. Aceste substanțe au o activitate anticancerigenă foarte pronunțată, având o acțiune de protecție în sistemul celular. Ele prezintă interes datorită proprietăților antiinflamatorii, antioxidante, citotoxice, antihistaminice ș.a. [4]. Aceste proprietăți biologice importante stau la baza cercetărilor actuale pentru obținerea lor pe cale sintetică. În seriile 1,3-diaril- și 1,3-arilheterilpropenonelor sintetice a fost depistată o gamă largă de compuși biologic activi [5-7]. Este cunoscut faptul că această clasă de compuși se obține prin condensarea aldehidelor aromatice cu acetilarenele substituite cu grupări donore sau acceptoare de electroni. Din punct de vedere al sintezei organice, fragmentele –CH=CH-CO-, NCS din structura calconelor sunt importante pentru transformarea structurală a derivaților calconici. Deseori ele sunt utilizate ca precursori în sinteza tiosemicarbazonelor, tiosemicarbazidelor și a compușilor heterociclici. 1,3-Diaril- și 1,3-arilheterilpropenonele cu grupe tioureice sau izotiocianato, tiosemicarbazidice, tiosemicarbazonice, sau cu fragment pirazolinic, sunt puțin cercetate și au devenit obiectul nostru de studiu.

Prin urmare, în teza respectivă atenția va fi centrată pe sinteza noilor derivați calconici care sunt înzestrați cu un potențial biologic promițător.

Scopul lucrării

Elaborarea şi optimizarea metodelor de sinteză a izotiocianatocalconelor și a unor derivați calconici cu fragmente tioureice, tiosemicarbazidice și tiosemicarbazonice, în baza 1,3-aril(heteril)propenonelor; cercetarea unor proprietăți fizico-chimice; testarea antimicrobiană, antifungică și antiproliferativă a produșilor izotiocianatocalconici sintetizați.

Obiectivele cercetării

- Sinteza și cercetarea derivaților noi ai 1,3-aril(heteril)propenonelor cu grupări tioureice în baza reacției de condensare a 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltioureei cu unele aldehide alifatice sau aromatice.
- Sinteza și cercetarea derivaților noi ai 1,3-aril(heteril)propenonelor cu grupări izotiocianato, prin elaborarea metodelor eficiente de sinteză pornind de la 1,1-dimetiltioureele intermediare, ulterior transformate în izotiocianatocalcone.
- Sinteza unor noi calcone care să conțină unitatea structurală tiosemicarbazonică –NH-CS-NH-R^I în al doilea nucleu benzenic.
- Obținerea 1-(aril)fenil-3-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)feniltioureelor din 4-acetilfeniltioureei sau prin metoda alternativă din 1-(4-izotiocianatofenil-3-(piridin-2-il)prop-2-en-1-onă.
- Sinteza compușilor calconici noi prin modelarea fragmentului propenoic și a grupei izotiocianato existente în structura derivaților izotiocianatocalconici.
- Determinarea structurii compușilor noi obținuți aplicând metode fizico-chimice de analiză, cum ar fi: IR, ^{1}H, ^{13}C RMN spectroscopia, analiza elementală a elementelor și prin metoda difracției cu raze X pe monocristal.
- Testarea compușilor noi obținuți la activitatea antimicrobiană, antifungică și antiproliferativă față de celulele leucemice HL-60.
- Cercetarea unor proprietăți fizico-chimice la derivații calconici ce conțin fragmentul 4-(dimetilamino)fenil.

Ipoteza de cercetare presupune sinteza 1,3-arilheterilpropenonelor cu unități structurale tioureice, izotiocianato, tiosemicarbazidice și tiosemicarbazonice în baza reacțiilor de condensare, eliminare sau adiție. Compușii menționați sunt importanți pentru modelarea noilor produși biologic activi.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese

Pentru realizarea obiectivelor înaintate în lucrare au fost utilizate metodele de sinteză cunoscute, modificând unele condiții pentru a găsi metode optime de sinteză, favorizând obținerea produșilor calconici cu randamente de 49-95%. Pentru determinarea structurii compușilor sintetizați, au fost utilizate metode fizico-chimice moderne de cercetare.

Determinarea punctelor de topire s-a realizat cu aparatul A. KRUSS OPTRONIC Germany KSP-1N 90-26V/Al. Înregistrarea spectrelor FT-IR a fost efectuată în cadrul laboratorului de cercetări științifice „Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică" la temperatura camerei cu spectrometrul Bruker ALPHA 4000-400 cm^{-1} și la spectrometrul SPECORD-74 IR sau PERKIN-ELMER în tetraclorură de carbon, ulei de vasilină, bromură de potasiu sau în peliculă la Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova. Spectrele RMN s-au înregistrat pe un spectrometru Bruker 400 Avance III la 400.13 MHz pentru ^{1}H, 100.62 MHz pentru ^{13}C la Institutul de Chimie. Spectrele de absorbanță UV-Vis au fost obținute cu ajutorul spectrofotometrului Hitachi U 3310. Analiza structurală prin difracție cu raze X s-a efectuat pe difractometrul X CALIBRU E CCD cu radiațiile Mo-Ka grafit-monocromat. Pentru cromatografia de eluare pe coloană s-a folosit silicagel L 40/100μ și L 100/160μ. Cromatografia în strat subțire (CSS) a fost efectuată pe plăci cu silicagel Silufol. În colaborare cu Laboratorul științific „Infecții Intraspitalicești'' din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu'' a fost efectuată cercetarea activității antibacteriene a substanțelor sintetizate. Cercetările proprietăților proliferative ale derivaților calconici sintetizați au fost efectuate în Centrul Oncologic al Universității Laval din Quebec, Canada.

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute constă în (i) aplicarea reacțiilor de condensare pentru obținerea derivaților noi calcone-3-(4-(fenil, heteril)acriloil)fenil-1,1-dimetiltioureei, nedescrise în literatura de specialitate, cu randamente de 56-91%. S-a stabilit că procesul de condensare a furan-2-carbaldehidei, 2-piridincarboxialdehidei, 2-naftalenaldehidei și antracen-9-carbaldehidei cu 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltioureea decurge mai favorabil cu catalizatori bazici. Condensarea 4-(dimetilamino)benzaldehidei și 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei cu 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltioureea decurge cu succes în cataliză acidă; (ii) elaborarea unor metode originale de sinteză dirijată a unor noi calcone-3-(aril, piridin, furan-2-il)-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-one, prin reacția de eliminare a dimetilaminei de la tioureidocalconele obținute. Această reacție este eficientă când se folosește anhidridă acetică, clorură de acetil sau acid sulfuric în dioxan; (iii) reacțiile de condensare în cataliză acidă a 4-(dimetilamino)benzaldehidei, 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei, furan-2-carbaldehidei și

2-naftaldehidei cu 1-(4-izotiocianatofenil)etanona la temperatura de 45-70^{o}C decurg lent cu formarea izotiocianatocalconelor respective, cu randamente de 49-91%; (iiii) funcționalizarea compușilor calconici, atât în catena propenonică, cât și prin substituția hidrogenilor din inelele aromatice *A* sau *B*, cu obținerea derivaților calconici ce conțin grupări 4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il, grupări tioureice sau tiosemicarbazidice ce prezintă un potențial înalt de activitate biologică, stabilirea corelației dintre structura derivaților calconici și activitatea biologică.

Valoarea aplicativă a lucrării

A fost testată activitatea antimicrobiană și antifungică pe o serie de tulpini de fungi și câteva specii de bacterii. Compușii raportați au prezentat o activitate antibacteriană moderată sau selectivă față de unele microorganisme. Unii dintre compuși manifestă acțiune antibacteriană selectivă față de microorganismele de gen *Pseudomonas aeruginosa*, iar unii produși față de macroorganismele de gen *Staphylococcus aureus*. Microorganismele de gen *Pseudomonas aeruginosa* manifestă rezistență înaltă față de antibioticele utilizate în practica medicală. Aceste substanțe pot servi în perspectivă drept bază în elaborarea produselor antibacteriene antipseudomonas. La o mare parte din derivații sintetizați au fost testate proprietățile antiproliferative față de celulele leucemice HL-60. Produșii sintetizați prezintă o activitate antiproliferativă moderată. Cele mai bune rezultate s-au obținut la derivații calconici ce conțin gruparea 4-(dimetilamino)fenil, piridin-2-il sau heterociclul pirazolului.

Implementarea rezultatelor științifice

Unii dintre derivații calconici ce conțin fragmente tioureice, izotiocianato, tiosemicabazidice și 4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il au fost obținuți în premieră, brevetați și testați în calitate de inhibitori ai leucemiei mieloide umane, și ca compuși ce posedă proprietăți antimicrobiene și pot deveni în continuare obiectul unor cercetări detaliate, în scopul implementării în practică a acestor produși la tratarea diferitor boli.

Publicații la tema tezei

Rezultatele cercetărilor științifice cuprinse în teza de doctor au fost publicate în 7 articole în reviste recenzate naționale de categoria B sau C; 1 articol în lucrările conferințelor și a altor manifestări științifice și 8 rezumate ale comunicărilor la diferite manifestații științifice naționale și internaționale; au fost obținute 2 brevete de invenție.

Volumul și structura lucrării

Materialul tezei este expus pe 137 pagini de text de bază, inclusiv 94 figuri și 11 tabele. Lucrarea este structurată în 4 capitole principale, unul cuprinzând noțiunile teoretice ale cercetării, celelalte 3 capitole de bază elucidează contribuția proprie a autorului, ce constă din rezultate obținute experimental, discuții și argumentări teoretice, concluzii generale și recomandări.

Conținutul tezei:

1. STUDIUL 1,3-ARIL(HETERIL)PROPENONELOR DESCRISE ÎN LITERATURA DE SPECIALITATE

Capitolul dat include studiul literaturii de specialitate. Sunt descrise metodele de sinteză a compușilor organici, inclusiv a 1,3-aril(heteril)propenonelor cu diverse fragmente, studiul proprietăților chimice ale derivaților calconici, analiza unor proprietăți biologice ale calconelor sintetice, domeniile de implementare a proprietăților biologice ale calconelor sintetice. Analiza datelor bibliografice existente confirmă că unele transformări ale calconelor se efectuează cu scopul de a obține derivați calconici sintetici care să manifeste diferite proprietăți biologice. Un interes deosebit prezintă derivații ureici, tioureici și izotiocianato, care au o substanțială importanță industrială, legată de o serie de proprietăți biologice care includ activitatea erbicidă, activitatea antimicrobiană, anti-HIV, antivirală, contra colesterolului HDL ridicat, analgezică, antiinflamatoare, antimalarie și anticancer.

2. OBȚINEREA ȘI CERCETAREA DERIVAȚILOR NOI AI 1,3-ARIL-(HETERIL)PROPENONELOR

Acest capitol include sinteza și descrierea a 11 compuși noi bazați pe 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltiouree, dintre care 5 sunt compuși nedescriși în literatura de specialitate ai 1,3-aril(heteril)propenonelor cu grupări tioureice și 6 compuși noi ai 1,3-aril(heteril)propenonelor cu grupări izotiocianato. 3-(4-Fenil,heteril)acriloil)fenil-1,1-dimetiltioureele s-au obținut prin reacții de condensare în cataliza bazică sau cataliza acidă a unor aldehide aromatice și alifatice cu 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltioureea. În cadrul cercetărilor efectuate s-a stabilit că procesul de condensare a furan-2-carbaldehidei, 2-piridincarboxialdehidei, 2-naftalenaldehidei și antracen-9-carbaldehidei cu 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltioureea decurge mai favorabil cu catalizatori bazici. Condensarea 4-(dimetilamino)benzaldehidei și 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei decurge cu succes în cataliză acidă. S-au cercetat și reacțiile de condensare a 4-(dimetilamino)benzaldehidei,

4-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei, furan-2-carbaldehidei și 2-naftaldehidei cu 1-(4-izotiocianatofenil)etanona în cataliză acidă. S-a constatat că la temperatura de 45-70^{o}C condensarea aldolică în mediul acid decurge lent cu formarea izotiocianatocalconelor cu randamente de 49-91%. Prin reacții de eliminare a dimetilaminei de la 3-(4-fenil, heteril)acriloil)fenil-1,1-dimetiltioureele sintetizate, sub acțiunea unor agenți cu caracter acid, s-au obținut 3-(aril(piridin-2-il)(furan-2-il)-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-one cu randamente de 53-94%. Veridicitatea rezultatelor științifice obținute a fost asigurată de utilizarea unor metode contemporane de studiu, cum ar fi spectroscopia IR, ^{1}H, și ^{13}C RMN, analiza elementelor și prin metoda difracției cu raze X pe monocristal.

3. TRANSFORMĂRI CHIMICE LA DERIVAȚII CALCONICI CU PARTICIPAREA GRUPELOR FUNCȚIONALE DIN NUCLEELE AROMATICE

Acest capitol include sinteza și descrierea a **38** compuși noi ai derivaților calconici sintetici cu grupe tioureice, tiosemicarbazidice în inelul benzenic *B* al propenonelor, inelul piridin-2-il, pirazolinic, dintre care **14** compuși au fost sintetizați prin reacția de adiție a aminelor alifatice și aromatice la izotiocianato-1,3-propen-2-onelor sintetizate în capitolul II, **10** compuși de tipul 3-(4-(3-piridin-2-il)acriloil)fenil-1-(alchil)ariltioureici au fost obținuți prin reacția de condensare în cataliză bazică a 4-acetilfeniltioureelor cu 2-piridincarboxialdehidă și **14** compuși ai hidrazincarbotioamidelor. Aceste reacții de adiție a aminelor la gruparea –NCS din structura izotiocianatocalconelor decurge la temperatura camerei sau la 30-40^{o}C, fără a se afecta gruparea propenonică. Introducerea grupărilor 4- sau 1,4-tiosemicarbazidice în molecula calconelor a fost realizată prin tratarea izotiocianato-1,3-propen-2-onelor cu hidrat de hidrazină sau cu derivații acesteia. Pentru a exclude participarea grupei carbonil în reacție cu hidratul de hidrazină și derivații ei, sinteza se efectuează la temperatura camerei în prezența acidului acetic. A fost cercetată metoda alternativă de sinteză a acestor produși din izotiocianatocalcone și hidrat de hidrazină. Procedeele de obținere a hidrazincarbotioamidelor noi, în general cuprind trei etape, dar este simplu de executat și se utilizează substanțe inițiale accesibile. Compușii noi sintetizați au fost caracterizați prin aplicarea metodelor spectrale de cercetare: IR, ^{1}H, și ^{13}C RMN și analiza elementală a elementelor.

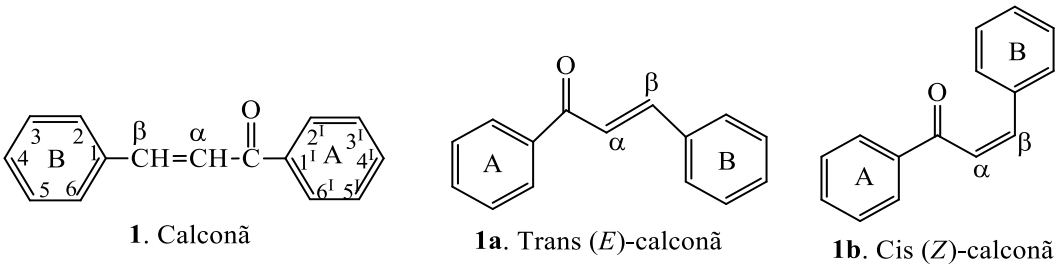
4. ASPECTUL APLICATIV AL NOILOR DERIVAȚI CALCONICI SINTETIZAȚI

Acest capitol include rezultatele testării compușilor noi sintetizați la activitate antibacteriană, antifungică și antiproliferativă față de celulele leucemice HL-60. Compușii noi sintetizați au fost testați *in vitro* pentru unele specii de fungi și bacterii. Se cunoaște că derivații calconici ce conțin fragmentele tioureice, izotiocianato, piridin-2-il, furan-2-il precum și compușii cu sisteme heterociclice ce conțin pirazol, reprezintă materiale pentru medicină și agricultură, manifestând un spectru vast de activități biologice, cum ar fi activitatea antimicrobiană, activitatea antituberculoasă, antivirală, anti-HIV, anticancer etc. Aceste cercetări au stat la baza sintezelor efectuate de noi. Cercetările noastre s-au axat pe studiul proprietăților antimicrobiene și antiproliferative în dependență de scheletul 1,3-aril(heteril)propenonelor sintetizate. În calitate de inhibitor al leucemiei umane mieloide (celule HL-60) se propune N-(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il)fenil-2-ilmetilen)hidrazincarbotioamida care are IC_{50} egal cu 0.70±0.2 μM/L și depășește caracteristicile analoage ale *Cytarabinului*.

Din studiul spectrelor de absorbție s-a constatat că derivații calconici ce conțin gruparea 4-(dimetilamino)fenil în inelul aromatic *A*, prezintă două benzi de absorbție cu maxime situate în diapazonul λ_{max} = 241-416 nm, cu intensitate maximă în banda din domeniul vizibil și coeficienții de absorbție de ordinul 10^4 cm^{-1}. În baza acestor derivați au fost realizate celule solare de tipul DSSC având ca fereastră optică electrodul de dioxid de titan (TiO_2) dopat cu fluor, cu o grosime de 2 nm, rezistența 7 $\Omega \cdot cm^2$ şi transmisie 80-82%. Analiza caracteristicilor curent-tensiune ale celulelor solare cu derivații calconici de tipul dat, indică cel mai bun randamet de conversie a energiei solare în energie electrică la celula cu derivatul calconic ce conține gruparea tiol, datorită faptului că are cea mai ridicată valoare a absobanței în banda situată în domeniul vizibil și la contacul cu TiO_2 conduce la formarea unui număr mai mare de perechi electron-gol care își aduc aportul în valoarea curentului de scurtcircuit. Pentru viitor, compusul dat poate fi folosit la obținerea celulelor solare de tipul DSSC. Gruparea tiol ne permite conjugarea cu nanoparticule, cu metale nobile, aceasta ar îmbunătăți randamentul de conversie al energiei solare în energie electrică.

1. STUDIUL 1,3-ARIL(HETERIL)PROPENONELOR DESCRISE ÎN LITERATURA DE SPECIALITATE

Calconele reprezintă compuși carbonilici α,β-nesaturați ce conțin câte un inel benzenic, deseori substituit. Locul acestuia îl poate lua orice heterociclu, cum ar fi piridin-2-il, piperidina, furan-2-il, tiofenul ș.a. În formă generală asemenea compuși se numesc propenone.



1. Calconã **1a**. Trans (*E*)-calconã **1b**. Cis (*Z*)-calconã

Fig. 1.1. Formula de structură a calconelor

Calconă este denumirea trivială pentru substanțele cu structura 1,3-difenil-prop-2-en-1-onă și fac parte din familia compușilor flavonoidici [1]. Denumirea *calconă* a fost propusă de către chimistul polonez KOSTANECKI Stanislaw. Inelele aromatice, în cele mai multe cazuri, sunt hidroxilate. Calconele **1** sunt cetone nesaturate ce conțin gruparea reactivă cetoetilenică

-C_1O-C_2H=C_3H-. Prezența grupei cromofore -C_1O-C_2H=C_3H- le acordă o colorație, care variază în funcție de alte grupe auxocrome. Calconele sunt flavonoide cu catena deschisă, din punct de vedere structural, în care două grupe fenil sunt unite printr-un sistem carbonilic de trei atomi α,β-nesaturați. Numerotarea atomilor de carbon în molecula calconelor se efectuează conform structurii prezentate în Figura 1.1.

Calconele sunt pe larg răspândite în natură, se întâlnesc în plante precum *Ruscus, Angelica keiskei, Glycyrrhiza*, etc. Ele sunt precursori biosintetici pentru diferite clase polifenolice a compușilor naturali cum ar fi flavanonele, flavonolii, flavanolonele etc. Printr-o reacție stereospecifică catalizată de enzime izomeraze, în plante ele sunt convertite în (2S) flavan-4-one. Această similitudine în structură dintre calcone și flavan-4-one explică prezența lor concomitentă în plante. Termenul de flavonoide se utilizează pentru desemnarea compușilor cu două inele aromatice, legate printr-un sistem heterociclic – 4*H*-1-benzopiran (Fig. 1.2). În natură flavonele **3** (Fig. 1.2) se găsesc în flori, fructe, frunze, lemn și scoarța copacilor, de obicei, sub formă de glicozide.

Calconele **1** și flavan-4-onele **2** naturale conțin grupări hidroxilice substituite în inelele aromatice *A*, *B* și chiar pe heterociclul *C*. Reprezentanții de tipul dat sunt taxifolina, 3-hidroxiflavan-4-ona.

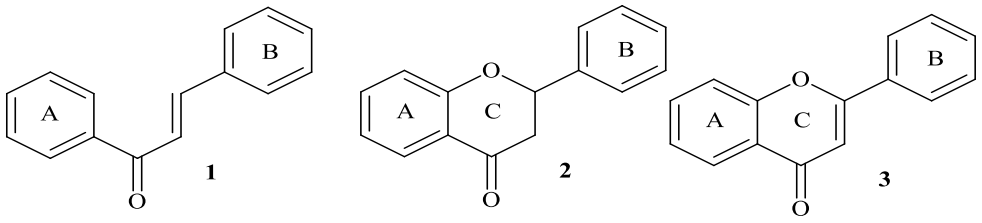


Fig. 1.2. Diferența structurală : 1 - calconă, 2 – flavan-4-onă, 3- flavonă

S-a demonstrat că grupele cetonice α,β-nesaturate conferă toate proprietățile biologice active ce au fost depistate, întrucât în toate moleculele bioactive, grupările cetonice sunt prezente, iar eliminarea lor provoacă pierderea principiului activ, sau măresc activitatea biologică [2, 3]. Aceste substanțe au o activitate anticancer foarte pronunțată, având o acțiune de protecție în sistemul celular. De asemenea, ele prezintă interes datorită proprietăților antiinflamatorii, antioxidante, citotoxice, antihistaminice ș.a. Aceste proprietăți biologice importante stau la baza cercetărilor actuale pentru a le obține pe cale sintetică. La fel, aceste caracteristici au evidențiat necesitatea alegerii compușilor pentru investigațiile noastre.

În acest capitol ne vom referi la studiul literaturii de specialitate cu privire la sinteza compușilor calconici. Datele bibliografice referitoare la sinteza și cercetarea proprietăților chimice și fizice sunt descrise într-un șir de articole de totalizare. Atenția principală este acordată metodelor de sinteză a calconelor prin: reacția de condensare, reacția *Claisen-Schmidt*, reacția *Suzuki* etc. Accentul este pus și pe proprietățile chimice ale derivaților calconici.

1.1. Metodele de sinteză a 1,3-aril(heteril)propenonelor

Condensările aldolice și crotonice. O cale cunoscută de sinteză a calconelor este reacția de condensare aldolică și crotonică (Fig. 1.3) [4, 8]. Condensările combină două sau mai multe molecule, de obicei cu eliminarea unei molecule de apa. În mediul bazic, condensarea aldolică implică adiția nucleofilă a unui ion de enolat la o altă grupă carbonil:

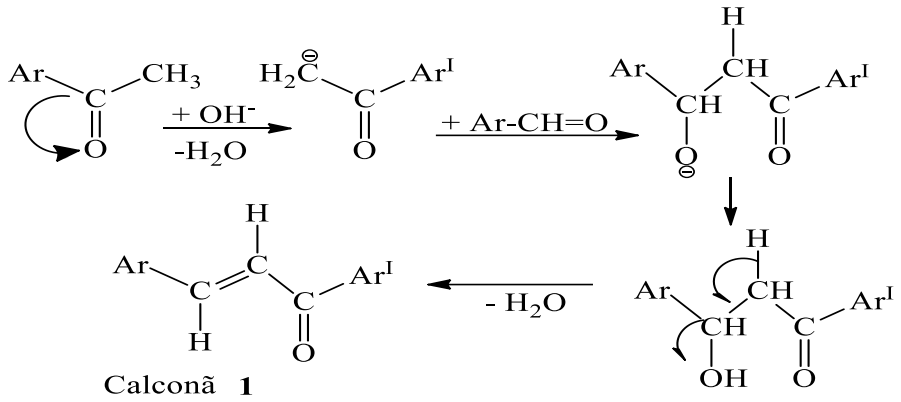


Fig. 1.3. Mecanismul reacției de condensare a aldehidelor și cetonelor în mediul bazic

Produsul, o cetonă *β*-hidroxi sau o aldehidă, care poate prin deshidratare la încălzire fie în cataliză acidă sau bazică să formeze un compus carbonilic *α,β*-nesaturat (**1**) (Fig. 1.3).

Calconele se mai obțin și prin cataliză acidă [3, 8]. În condiții acide, enolul servește ca un nucleofil slab, care atacă grupa carbonil activată (protonată):

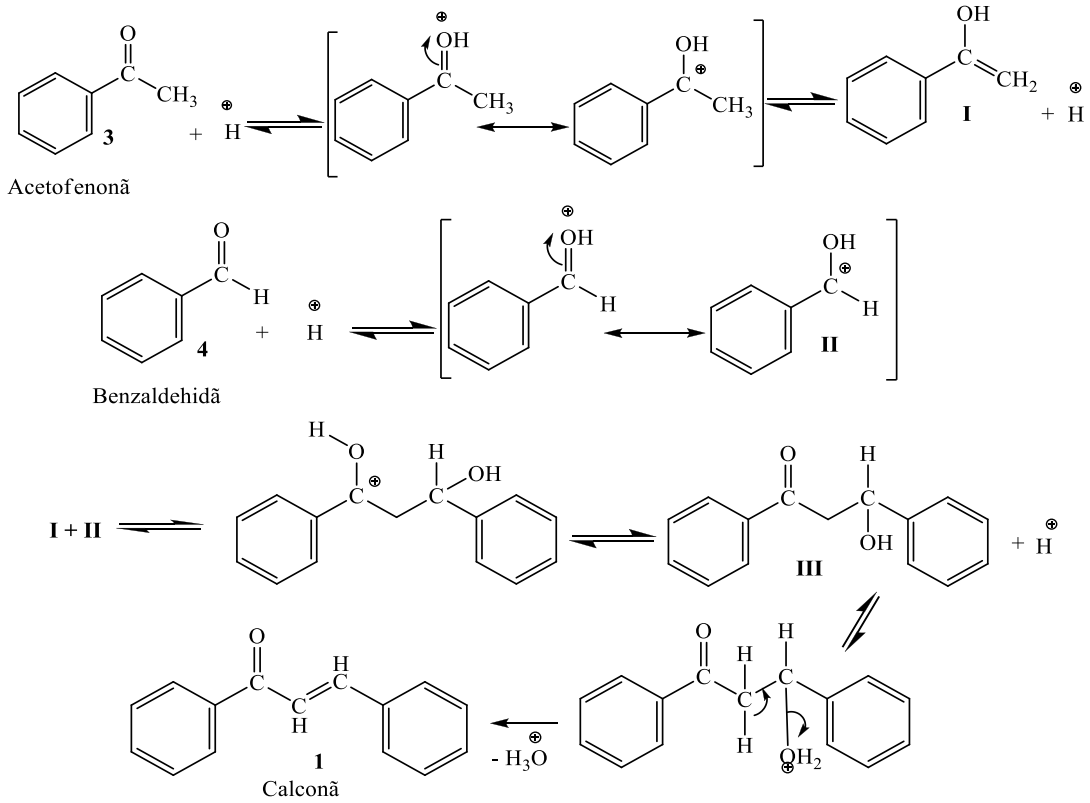
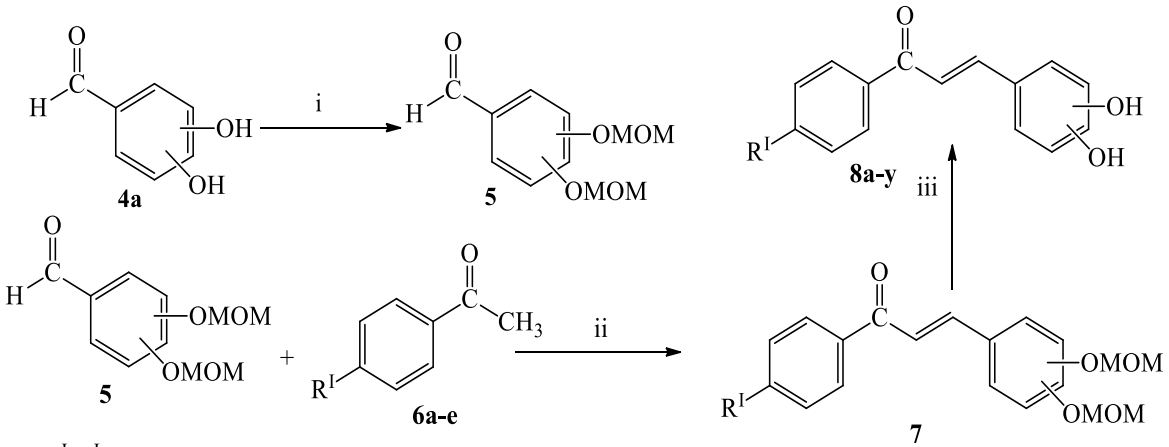


Fig. 1.4. Mecanismul reacției de condensare a aldehidelor și cetonelor în mediul acid după metoda *Claisen-Schmidt*

În cataliza acidă condensarea decurge prin intermediari protonați, care în cazul cetonelor formează enoli (I), aceștia se combină cu intermediarii (II) cu formare de hidroxicetone (III), care în mediul acid se deshidratează în calcone (**1**) (Fig. 1.4).

Catalizatorul este ales în funcție de natura substituenților legați de nucleele benzenice. În cazul în care substituenții sunt electrono-acceptori (-Cl, -NO_2, -SO_3H, -CN) se preferă cataliza bazică (NaOH, KOH), iar în cazul substituenților donori de electroni (-R, -OR, -OH, -NR_2) se utilizează cataliza acidă (HCl, H_2SO_4). Proprietățile antioxidante ale calconelor se datorează în principal celor două inele aril și ale substituenților lor. Substituentul hidroxil este unul din cei mai răspândiți în calconele din sursele naturale. Reacția *Claisen-Schmidt* are o largă aplicare în sinteza calconelor. În metodele cercetate de obținere a calconelor ce conțin grupe hidroxil se folosește metoda de protejare a lor. Benzaldehidele protejate cu grupări metoximetil (MOM) **5a-j** (Fig. 1.5), care au fost obținute prin tratarea benzaldehidelor respective **4a** cu clorometil-metil-eter (MOMCl) în condiții bazice (K_2CO_3/acetonă), au fost cu succes transformate în derivați calconici **8a-y** cu două grupe hidroxil substituite în inelul aromatic al benzaldehidei **4a**:



5a 2^I, 3^I- diMOM
5b 2^I, 4^I- diMOM
5c 2^I, 5^I- diMOM
5d 3^I, 4^I- diMOM
5e 3^I, 5^I- diMOM

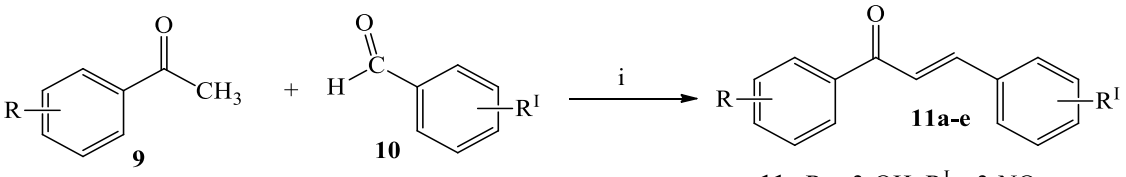
6a-e R^I = -H, -CH_3, -OCH_3, -OH, -Cl

8a, 8f, 8k, 8p, 8u R^I = -H,
8b, 8g, 8l, 8q, 8v R^I = -CH_3,
8c, 8h, 8m, 8r, 8w R^I = -OCH_3,
8d, 8i, 8n, 8s, 8x R^I = -OH,
8e, 8j, 8o, 8t, 8y R^I = -Cl

Reagenți și condiții de reacție: i) MOMCl, K_2CO_3, acetone; ii) KOH, Et-OH-H_2O; iii) H^+, H_2O, randamentul produșilor **8a-y** este de 35-91%.

Fig. 1.5. Metoda generală de obținere a calconelor 8a-y ce conțin grupe hidroxil

LAHSASNI, S., A. [9] propune sinteza unor derivați calconici **11a-e** (Fig. 1.6) cu randamente de 60-85% aplicând condensarea *Claisen-Schmidt*:



9a R = 3-OH,
9b R = 4-NO_2
9c R = 4-Br,

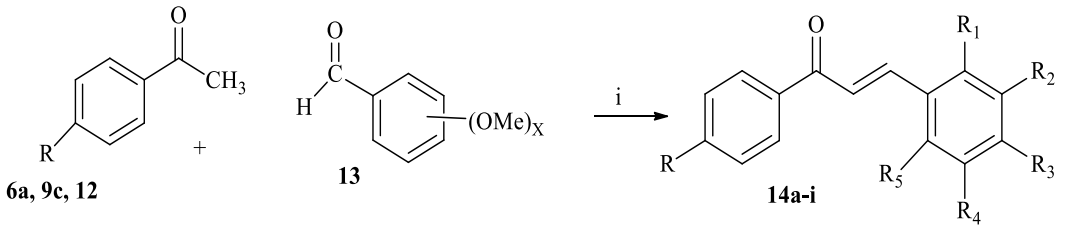
10a R^I = 3-NO_2
10b R^I = 3,5-OCH_3
10c R^I = 4-Br
10d R^I = 3-OH

11a R = 3-OH, R^I = 3-NO_2
11b R = 3-OH, R^I = 3,5-OCH_3
11c R = 3-OH, R^I = 4-Br
11d R = 4-Br, R^I = 3-OH
11e R = 4-NO_2, R^I = 3-OH

Reagenți și condiții de reacție: i) NaOH, C_2H_5OH, 25°C, 65-85%.

Fig. 1.6. Schema de sinteză a calconelor 11a-e ce conțin inele benzenice substituite

Astfel, derivații calconici **14a-i** pot fi sintetizați în condiții de laborator, având ca reactanți, acetofenona sau derivații săi **6a, 9c**, **12** și benzaldehida sau derivații săi **13**. Drept catalizator se poate o bază alcalină KOH sau NaOH într-un solvent polar [10].

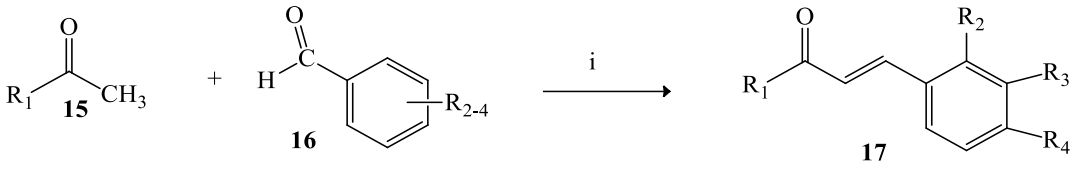


14a R = H, R_1 = OCH_3, R_2, R_3, R_4, R_5 = H
14b R = H, R_2 = OCH_3, R_1, R_3, R_4, R_5 = H
14c R = H, R_3 = OCH_3, R_1, R_2, R_4, R_5 = H
14d R = H, R_1, R_2 = OCH_3, R_3, R_4, R_5 = H
14e R = H, R_1, R_3 = OCH_3, R_2, R_4, R_5 = H
14f R = H, R_1, R_4 = OCH_3, R_2, R_3, R_5 = H
14g R = Br, R_3 = OCH_3, R_1, R_2, R_4, R_5 = H
14h R = Br, R_1, R_3 = OCH_3, R_2, R_4, R_5 = H
14i R = Br, R_1, R_4 = OCH_3, R_2, R_3, R_5 = H

Reagenți și condiții de reacție: i) NaOH sau KOH, C_2H_5OH, 25°C, 27-98%.

Fig. 1.7. Utilizarea reacției *Claisen-Schmidt* la sinteza calconelor substituite 14a-i

De menționat că SILVA, W., A. și colaboratorii săi [11], au reușit să obțină o serie de calcone **17a-g** (Fig. 1.8) utilizând de asemenea reacția *Claisen-Schmidt*:



15a R_1 = -C_6H_5
15b R_1 = 4-NO_2-C_6H_5
15c R_1 = 4-$N(CH_3)_2$-C_6H_5
15d R_1 = furan-2-il

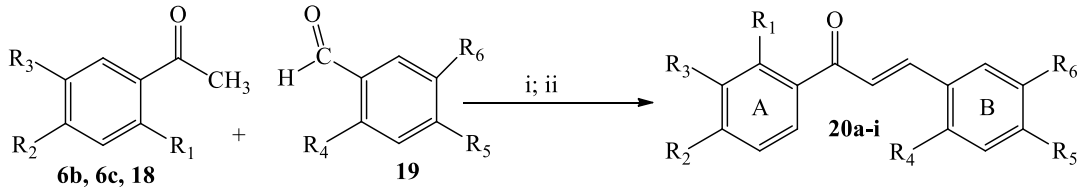
R_1 = -C_6H_5
14c R_2 = R_3 = H, R_4 = OMe
1 R_2 = R_3 = R_4 = H
17a R_2 = OH, R_3 = R_4 = H
17b R_2 = R_3 = H, R_4 = NO_2
R_1 = 4-$N(CH_3)_2$-C_6H_5
17c R_2 = R_3 = H, R_4 = NO_2

R_1 = furan-2-il
17d R_2 = R_3 = R_4 = H
17e R_2 = OH, R_3 = R_4 = H
R_1 = 4-NO_2-C_6H_5
17f R_2 = R_3 = R_4 = H
17g R_2 = R_3 = H, R_4 = NO_2

Reagenți și condiții de reacție: i) NaOH (10%), EtOH, 25ºC, 24h, 70-96%.

Fig. 1.8. Schema metodei de sinteză a derivaților calconici substituiți 17a-g

Pentru a crea condiții mai favorabile la sinteza derivaților calconici **20a-i** (Fig. 1.9) se poate de utilizat și iradierea cu microunde [12]:



6b R_1 = H, R_2 = Me, R_3 = H
6c R_1 = H, R_2 = OMe, R_3 = H

18c R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = H
18d R_1 = OH, R_2 = H, R_3 = Me

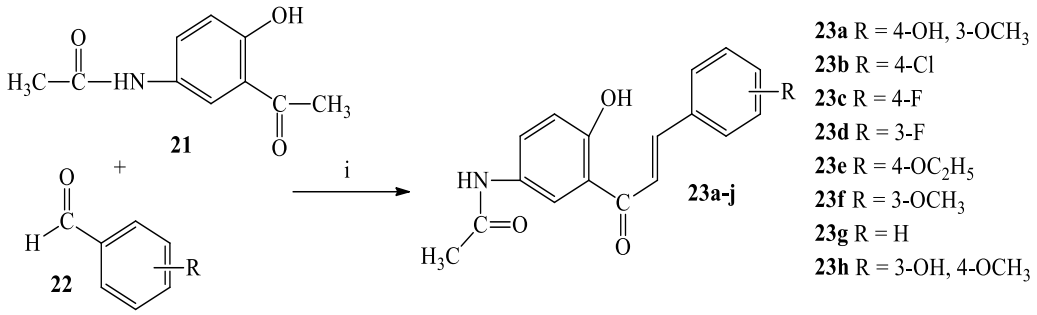
19a R_4 = OH, R_5 = H, R_6 = H
19b R_4 = H, R_5 = OMe, R_6 = H
19c R_4 = OH, R_5 = H, R_6 = H

20a R_1 = H, R_2 = Me, R_3 = H, R_4 = OH, R_5 = H, R_6 = H
20b R_1 = H, R_2 = OMe, R_3 = H, R_4 = H, R_5 = OMe, R_6 = H
20c R_1 = H, R_2 = OMe, R_3 = H, R_4 = OH, R_5 = H, R_6 = H
20d R_1 = H, R_2 = OMe, R_3 = H, R_4 = H, R_5 = OH, R_6 = Cl
20e R_1 = H, R_2 = OMe, R_3 = H, R_4 = H, R_5 = MeO, R_6 = H
20f R_1 = H, R_2 = OMe, R_3 = H, R_4 = OH, R_5 = OMe, R_6 = H
20g R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = H, R_4 = OH, R_5 = H, R_6 = H
20h R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = H, R_4 = H, R_5 = OMe, R_6 = H
20i R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = H, R_4 = OH, R_5 = H, R_6 = Cl

Reagenți și condiții de reacție: i) EtOH, NaOH soluție de 50%, 80ºC - 2-4 h; 70W – 4-7min, ii) HCl de 10%, 37-78%.

Fig. 1.9. Schema de sinteză a derivaților calconici 20a-i prin metoda iradierii cu microunde

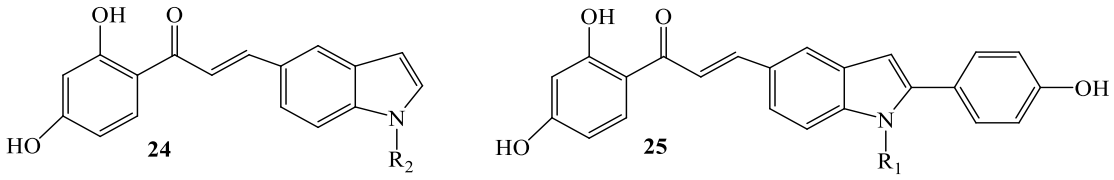
La reacția *Claisen-Schmidt* se utilizează catalizatorii, cum ar fi: $NaNO_3$ și fosfatul natural, KF și KNO_3 depus pe aluminiu etc. [13, 14]. RAO, A., S. ș.a [15] au reușit să sintetizeze o serie de calcone **23a-h** (Fig. 1.10) din N-(3-acetil-4-hidroxifenilacetamidă **21** prin reacția de condensare în mediul bazic cu diverse aldehide aromatice substituite **22** [15].



Reagenți și condiții de reacție: i) NaOH/EtOH, 25°C, 18-24h, 72-93%.

Fig. 1.10. Schema de sinteză a (E)-N-(3-cinamoil-4-hidroxifenil)acetamidelor 23a-h

În reacția *Claisen-Schmidt* se mai utilizează și diferiți catalizatori solizi. Cel mai util catalizator s-a dovedit a fi complexul-copolimer de 4-vinilpiridin-stiren cu Co(II), deoarece în urma reacției nu se obțin compuși secundari [16]. Derivații calconici ce conțin gruparea indol tot pot fi obținuți prin reacția *Claisen-Schmidt* se referă și sinteza (Fig. 1.11) **24a,b** și **25a,b**:



24a, R_2 = H 83 %
24b, R_2 = CH_3 77 %
25a, R_1 = CH_3 67 %
25b, R_1 = C_4H_7 65 %

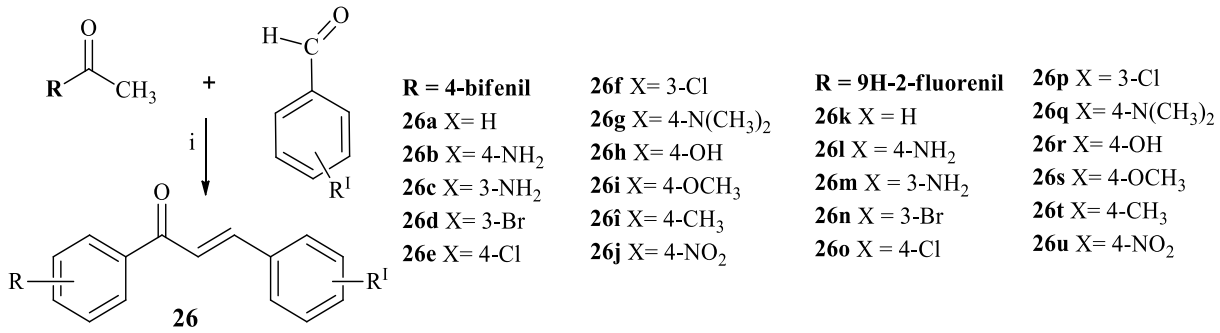
Fig. 1.11. Structura unor derivați calconici ce conțin gruparea indol

Un neajuns al metodei *Claisen-Schmidt*, utilizată la sinteza calconelor, este recuperarea dificilă a catalizatorului și obținerea produșilor secundari de reacție. Ca soluție, se pot folosi catalizatori eterogeni cu bază solidă. Asemenea tip de catalizator pot fi nanofoile de oxid de magneziu sau lichidele ionice aciclice funcționalizate cu grupe SO_3H, așa tip de catalizatori sunt reciclabili [8, 17, 18].

Putem specifica că sinteza derivaților calconici prin reacția de condensare *Claisen-Schmidt* este bine venită, este o metodă simplă, eficientă și ecologică. Importanța acestei metode de sinteză este că ne permite utilizarea diferitor catalizatori.

Reacția de condensare aldolică cu catalizatori în fază solidă a fost studiată de diferiți cercetători [8, 18-20]. În cazul reacției dintre aldehide aromatice cu cetone ciclice în prezența unei

cantități catalitice de $NH_4H_2PO_4/SiO_2$, în absență de solvenți organici, s-au obținut o serie de calcone **26a-u** (Fig. 1.12) cu randamente de 91-96%. La fel pentru metoda dată poate fi utilizat ca catalizator $Mg(HSO_4)_2$, 1,5,7-trisazabiciclo(4,4,0)-dec-5-ena sau SiO_2. [21-23].

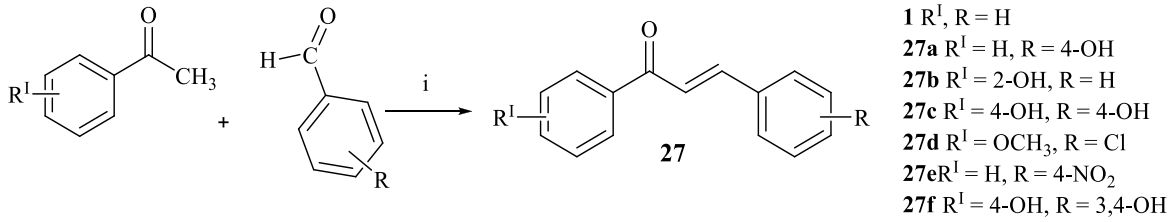


Reagenți și condiții de reacție: i) SiO_2, H_2SO_4, 80°C, 91-96%.

Fig. 1.12. Metoda de sinteză a derivaților calconici 26a-u care conțin diferiți substituenți

S-a realizat sinteza unor derivați calconici utilizând catalizatorul Zn(L-prolină)$_2$ [24], în rezultat obținându-se produși de reacție cu randamente de 79-92%. Specificul acestei metode constă în utilizarea apei ca solvent și Zn(L-prolină)$_2$ ca catalizator.

În investigațiile recente este descrisă metoda de obținere a calconelor **27a-f** (Fig. 1.13) utilizând ca catalizator iod molecular îmbibat pe oxid de aluminiu și folosind iradiere cu microunde (MW) ca sursă de energie, sinteza are loc fără utilizarea solvenților organici [25]:



Reagenți și condiții de reacție: i) I_2/Al_2O_3, 180-300W, 80-90 sec., 82-95%.

Fig. 1.13. Schema metodei de sinteză a derivaților calconici 27a-g

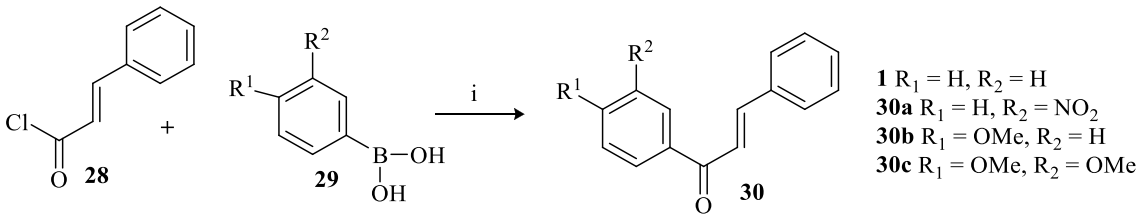
În aceste condiții sinteza polihidroxicalconelor **27a-f** (Fig. 1.13), poate fi realizată fără a utiliza protejarea grupelor funcționale, ceea ce este imposibil în reacțiile de sinteză catalizate cu baze alcaline. Iodul molecular acționează ca acid *Lewis*, care facilitează enolizarea hidroxil-aril-cetonei, activizând concomitent grupările carbonil și hidroxil din benzaldehidă. Pulberea de aluminiu neutru servește pentru a mări suprafață catalitică (Fig. 1.13).

Cercetarea reacției de obținere a calconelor ce conțin grupe hidroxil prin condensare în mediul acid, fără a proteja grupele OH, a fost realizată cu succes de către mai mulți savanți din

domeniul chimiei organice [26]. Ca catalizator a fost utilizat $SOCl_2$, iar în calitate de solvent etanol, randamentul produșilor de reacție fiind de 81-93% [27]. Combinarea acestor condiții de reacție cu refluxare continuă și tehnologie cu microunde, este o metodă relativ nouă, aplicată în sinteza organică. Această tehnică oferă multe avantaje, atât în aspectele tehnice, cât și economice. Calconele sunt obținute cu un randament de 84-91% [28].

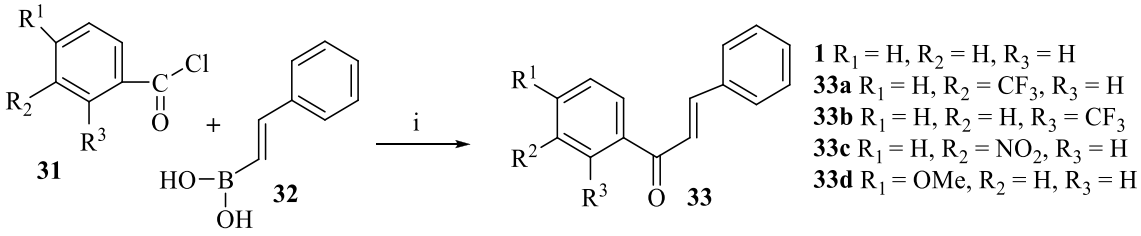
Savantul JULAKANTI, S., și echipa sa [29] au reușit să sintetizeze calcone după o nouă metodă folosind trifluorura de bor eterat (BF_3-Et_2O) și obținând randamente între 75-96%. Ei au utilizat diferite acetofenone și benzaldehide substituite folosind un echivalent de 0.5 mol de BF_3-Et_2O. Majoritatea compușilor se obțin cu legătura *trans*, cu randamente de 45-87%.

În articolele recente se indică o nouă modalitate de obținere a calconelor, folosind reacția *Suzuki*. EDDARIR, S. și alții [30] ca rezultat au reușit să obțină calconele **30a-c** și **33a-d** prin două modalități: la interacțiunea clorurii acidului cinamic activat cu acizi fenilboronici ($PhB(OH)_2$) (Fig. 1.14), sau la cuplarea clorurilor acizilor benzoici activate cu acidul (E)-stirilboronic (Fig. 1.15):



Reagenți și condiții de reacție: i) $PhB(OH)_2$, $CsCO_3$, toluen, 41-51%.

Fig. 1.14. Obținerea calconelor 30a-c la interacțiunea clorurii de cinamoil cu acizii fenilboronici substituiți

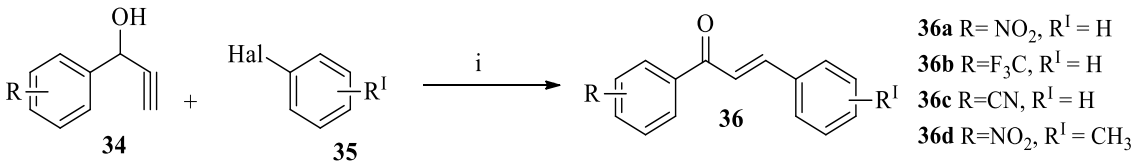


Reagenți și condiții de reacție: i) solvent – THF; catalizator – $[(C_6H_5)_3P]_2PdCl_2$ în prezență de reactiv non-bazic n-Bu_4N^+, HF_2^-, 77-93%.

Fig. 1.15. Obținerea calconelor 33a-d la interacțiunea derivaților clorurii de benzoil cu acidul (E)-stirilboronic

Primele încercări de sinteză s-au efectuat la cuplarea dintre clorura de cinamoil și diferiți acizi fenilboronici (Fig. 1.15) folosind următoarele condiții de reacție: solvent – THF; catalizator – $[(C_6H_5)_3P]_2PdCl_2$ în prezență de reactiv non-bazic fluorura de tetra-n-butilamoniu ($n\text{-}Bu_4N^+$, $HF_2^{-)}$. Această reacție este eficientă și pentru sinteza acizilor fenilboronici ce conțin substituenți electronodonori sau acceptori (Fig. 1.15).

Reacția de cuplare a alchinele aromatice cu aldehidele în soluție ionică a fost aplicată și la sinteza calconelor ce conțin substituenți în nucleele benzenice *A* și *B*. În calitate de lichid ionic s-a utilizat tosilat de 1-butil-3-metilimidazoliu (BmimOTs) și tosilat de 1-etil-3-metilimidazoliu (EmimOTs). Reagenții respectivi sunt mai eficienți și reciclabili pentru astfel de reacții. Ei favorizează formarea doar a izomerilor *E* a calconelor, care ușor pot fi purificați [31]. Studiul de optimizare a reacției de cuplare-izomerizare au demonstrat că utilizarea 1-fenilprop-2-in-1-olului substituit **34** și încălzirea cu microunde permite sinteza calconelor substituite **36a-d** (Fig. 1.16) în doar 8-25 min cu randamente de 41-80%, folosind cantități reduse de bază [32]:

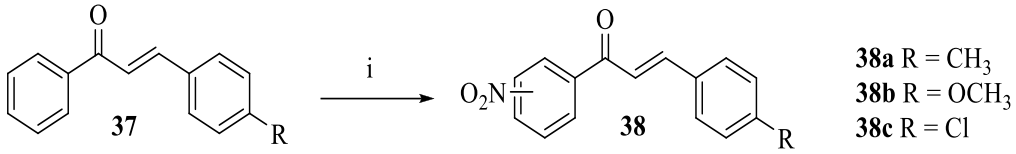


Reagenți și condiții de reacție: i) 2% $[(C_6H_5)_3P]_2PdCl_2$, 1% CuI, 5 mmol bază, THF, 120-125°C, MW, 8-25 min, 41-80%.

Fig. 1.16. Sinteza derivaților calconici 36a-d cu utilizarea 1-fenilprop-2-in-1-olului

Nitrocalconele și aminocalconele.

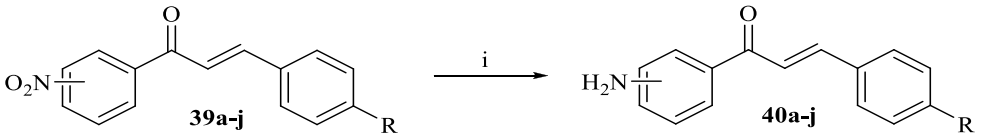
Un rol aparte în chimia calconelor îl ocupă și nitrocalconele. În literatura de specialitate [33] sunt descrise metode de obținere a nitrocalconelor. Astfel, la nitrarea derivaților calconi 4-substituiți **37** la temperaturi joase, ca solvent s-a utilizat anhidridă acetică și s-a obținut un amestec de izomeri ai 2- și 4-nitrocalconelor **38a-c** (Fig. 1.17) împreună cu produși secundari [34]. Studiul solubilității arată că solventul potrivit pentru separarea acestor izomeri **38a-c** (Fig. 1.17) poate fi eterul dietilic sau benzenul. Randamentele de reacție sunt 69-75%.



Reagenți și condiții de reacție: i) HNO_3, $(CH_3CO)_2O$, 69-75%.

Fig. 1.17. Reacția de nitrare a benzilidenacetofenonelor

Condensarea directă a aminobenzaldehidelor cu acetofenona decurge cu formarea produșilor de reacție impuri și cu randamente mici. Pentru a exclude aceste dificultăți, mai frecvent aminocalconele **40a-j** se obțin la reducerea nitrocalconelor **39a-j** (Fig. 1.18). Metoda optimă de reducere eficientă este considerată tratarea cu $SnCl_2$ sau HCl. În dependență de poziția grupei nitro, randamentul variază în limitele de 62-88% [35].



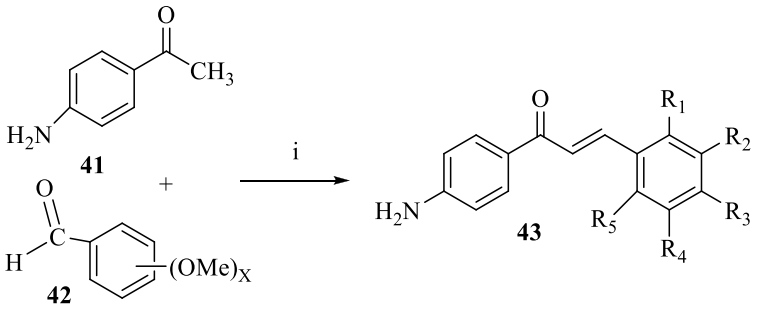
a R = CN, 4-NH_2 **d** R = Cl, 3-NH_2 **g** R = CH_3, 4-NH_2 **î** R = Br, 4-NH_2
b R = NH_2, 3-NH_2 **e** R = Br, 3-NH_2 **h** R = OCH_3, 4-NH_2 **j** R = $N(CH_3)_2$, 4-NH_2
c R = CN, 3-NH_2 **f** R = CH_3, 3-NH_2 **i** R = Cl, 4-NH_2

Reagenți și condiții de reacție: i) $SnCl_2$ sau HCl, 62-88%.

Fig. 1.18. Schema de sinteză a aminocalconele 40a-j

Gruparea nitro poate fi înlocuită cu brom. Metoda constă în tratarea nitrocalconelor cu bromură de argint la iluminare în acid acetic glacial. Prin reacția de diazotare pot fi obținute halogenocalconele din aminocalcone [36]. Mai eficient, pentru obținerea halogenocalconelor este metoda condensării directe a halogenobenzaldehidelor cu acetofenonele corespunzătoare. În cazul când se utilizează metoda obținerii halogenocalconelor prin reacția de diazotare, randamentul reacției este de 26-39%, iar prin reacția de condensare directă randametul constituie 49-89% [36].

Cercetătorii organici [10, 37-40] au realizat sinteza aminocalconelor **40h** și **43a-e** ce conțin grupe OCH_3 (Fig. 1.19), folosind reacția *Claisen-Schmidt*:



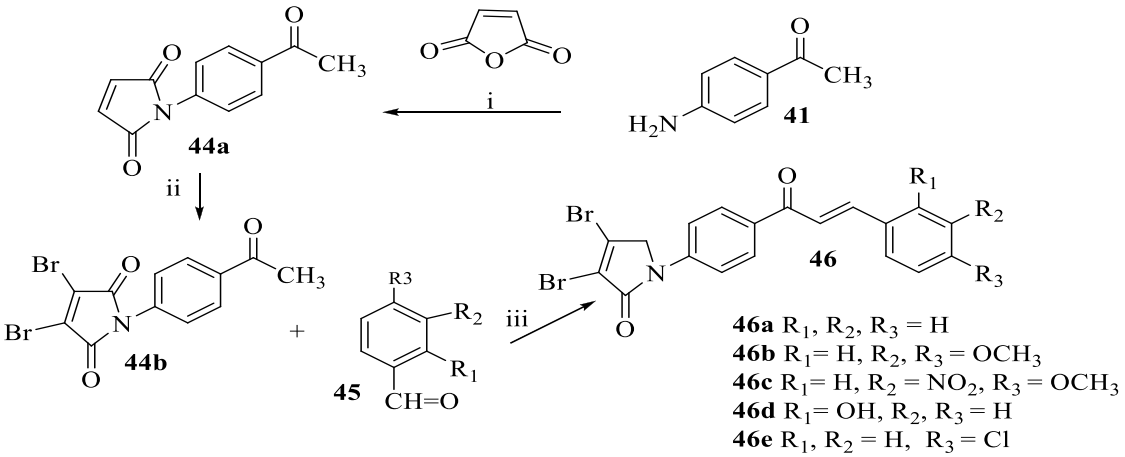
40h R_3 = OCH_3, R_1, R_2, R_4, R_5 = H
43a R_1 = OCH_3, R_2, R_3, R_4, R_5 = H
43b R_2 = OCH_3, R_1, R_3, R_4, R_5 = H
43c R_1, R_2 = OCH_3, R_3, R_4, R_5 = H
43d R_1, R_3 = OCH_3, R_2, R_4, R_5 = H
43e R_1 , R_2, R_3, R_4, R_5 = H

Reagenți și condiții de reacție: i) NaOH/EtOH, 42-98%.

Fig. 1.19. Structura aminocalconelor 40h și 43a-e ce conțin grupe metoxi

Reacția de condensare *Claisen-Schmidt* a 1-(4-acetilfenil)-3,4-dibromo-*1H*-pirol-2(*5H*)-onei cu diverse arilaldehide aromatice, în condiții de bază oferă posibilitatea obținerii derivaților **46a-e** (Fig. 1.20) utilizând ca substanțe inițiale anhidrida maleică și 1-(4-aminofenil)etanona **41**.

La început se sintetizează 1-(4-acetilfenil)-*1H*-pirol-2,5-diona **44a**, apoi 1-(4-acetilfenil)-3,4-dibromo-*1H*-pirol-2(*5H*)-ona **44b**:



Reagenți și condiții de reacție: i) 1,4-diazobiciclo[2.2.2]octan (DABCO), 96%; ii) Br_2, $AlCl_3$, 16h, 120°C, 94%; iii) KOH/HOH, 43-78%.

Fig. 1.20. Metoda de sinteză pentru derivații calconici 46a-e

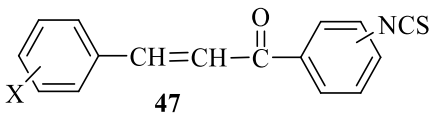
Prezenta cercetare a dezvăluit sinteza a cinci 1-(4-((*E*)-3-acriloil)fenil-3,4-dibromo-*1H*-pirol-2,5-dione **46a-e** (Fig. 1.20), care potențial servesc ca structuri-model în proiectarea unor noi medicamente antibacteriene [39, 40].

Calcone ce conțin grupări tioureice și izotiocianato. Din literatura de specialitate este cunoscut procedeul de obținere a calconelor prin condensarea aldehidelor aromatice cu acetofenona și derivații ei în prezența bazelor alcaline. Randamentul de sinteză a calconelor depinde mult de natura substituienților și poziția lor în nucleele aromatice *A* sau *B*. Acesta constituie intervalul 10-98%. În cazul substituenților electronoacceptori randametele de riacție sunt 86-70%, iar în cazul substituenților electronodonori nu depășește 60% [41-43].

Sinteza derivaților propenonici ce conțin grupe NCS și studiul activității lor biologice este un domeniu mai puțin studiat. Sunt cunoscute publicațiile științifice axate pe sinteza acestor compuși. DRUZILLA, M. și echipa sa [35, 44] propun procedeul de obținere a izotiocianatocalconelor ce conțin grupe NCS din derivați nitrocalconici. Aldehidele aromatice se condensează cu 3-nitro sau 4-nitroacetofenonele în soluție alcoolică de hidroxid de sodiu (10%) la un raport molar al reagenților 1:1:1. Randamentul nitrocalconelor constituie 76-97%. Acestea se reduc cu $SnCl_2$ în aminocalcone cu un randament de 62-82%. Aminocalconele obținute se tratează cu exces de tiofosgen în soluție de cloroform sau 1,2-dicloroetan. Se obțin izotiocianatocalcone cu

un randament de 64-85%. Dezavantajele acestui procedeu sunt utilizarea tiofosgenului la sinteză, sinteza dificilă a 4-nitroacetofenonei inițiale care se obține din stiren în patru etape, randamentul reacției fiind de 40%, cauzat de etapa de nitrare, deoarece se formează izomerii *orto-*, *meta-*, și *para-* care greu pot fi separați. [44].

Cercetătorii BARBĂ, N., LUCHIȚA, G. ș.a. [45] propun procedeul de obținere a izotiocianatocalconelor **47a-i** (Fig. 1.21) cu randamente de 80-95%. Metoda de sinteză include condensarea 1,1-dimetil-3-(3-acetilfenil)tioureelor sau 1,1-dimetil-3-(4-acetilfenil)tioureelor cu aldehide aromatice substituite ce permite la început obținerea N,N- dimetiltioureidocalconelor.



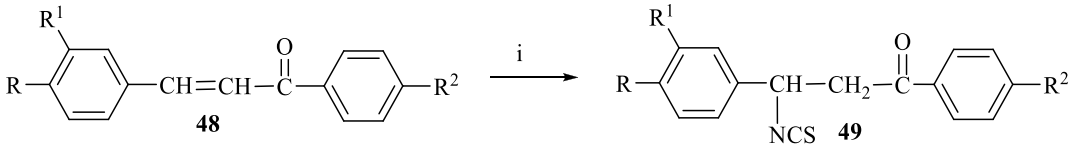
47

47a X = 4-$N(CH_3)_2$, 4-NCS
47b X = 4-OCH_3, 4-NCS
47c X = -H, 4-NCS
47d X = 3-Cl, 4-NCS
47e X = 4-Br, 4-NCS
47f X = 3-NO_2, 4-NCS
47g X = 4-NO_2, 4-NCS
47h X = 4-H, 3-NCS
47j X = 4-Br, 3-NCS
47i X = 4-NO_2, 3-NCS

Fig. 1. 21. Structura izotiocianatocalconelor 47a-i obținute prin reacția de dezaminare a N,N- dimetiltioureidocalconelor

N,N- Dimetiltioureidocalconele obținute se dezaminează într-un solvent inert la încălzire cu acizi minerali H_2SO_4 sau HCl în dioxan, în rapoarte echimolare. Se mai propune reacția de dezaminare cu anhidrida acetică în benzen sau toluen în raport echimolar. Optimizarea metodei constă în excluderea tiofosgenului nociv și mărirea randamentelor de reacție [45].

Gruparea NCS în structura calconelor poate fi prezentă și în poziția 3 la fragmentul calconic. 1,3-Diaril-substituit-3-izotiocianatopropan-1-onele **49a-h** (Fig. 1.22) sunt descrise în literatura de specialitate, care pot servi ca substanțe biologic active [46]. Se obțin prin reacția de adiție a calconelor **48** cu acidul tiocianic. Acidul tiocianic se obține din tiocianatul de amoniu și acid sulfuric diluat. În cantități mici se mai formează și 3,4-dihidro-*2H*-1,3-oxazin-2-tione ca produși secundari. Derivații calconici **49a-h** se obțin cu randamente de 40-61%.



48 **49**

49a R = H, R^1 = CH_3, R^2 = OCH_3
49b R = H, R^1 = OCH_3, R^2 = CH_3
49c R = H, R^1 = -CH_3, R^2 = CH_3
49d R = H, R^1 = H, R^2 = H
49e R = H, R^1 = H, R^2 = CH_3
49f R = H, R^1 = H, R^2 = OCH_3
49g R = OCH_3, R^1 = OCH_3, R^2 = CH_3
49h R = OCH_3, R^1 = OCH_3, R^2 = H

Reagenți și condiții de reacție: i) calconă : NH_4NCS : H_2SO_4 raport 1:6:3, 25-50°C, 1.5 h, 40-61%.

Fig. 1.22. Sinteza 1,3-diaril-substituite-3-izotiocianatopropan-1-onelor 49a-h

Se descrie în literatura de specialitate și sinteza 3-(4-(difenilamino)fenil)-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-onei **50b** (Fig. 1.23) prin reacția de eliminare a dimetilaminei din tioureidocalcona respectivă **50a** cu anhidridă acetică. Randamentul reacției este de 80% [47].

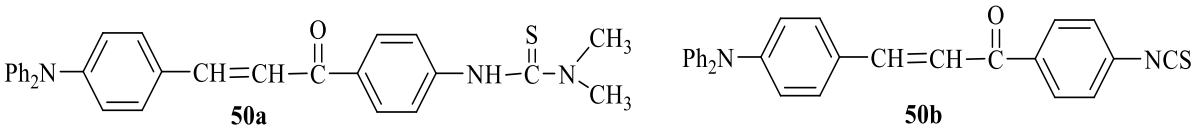
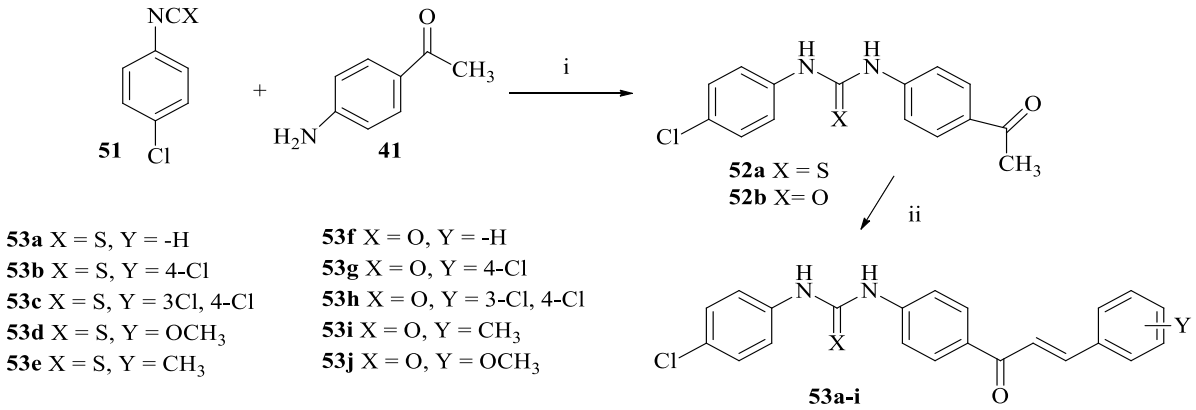


Fig. 1.23. Structura derivaților calconici 50a și 50b ce conțin gruparea 4-(difenilamino)fenil

În literatura de specialitate se evidențiază și faptul, că unele calcone cu grupe tioureice **53a-i** pot fi obținute prin condensarea *Claisen-Schmidt* compușilor **52a** și **52b** (Fig. 1.24) cu o serie de aldehide aromatice substituite [48, 49].

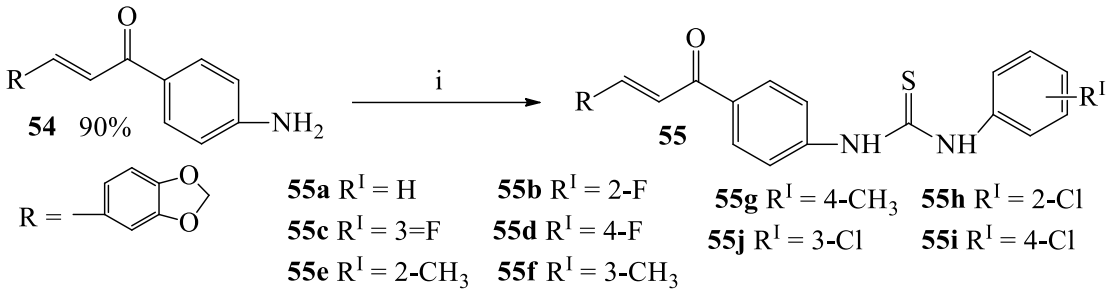


Reagenți și condiții de reacție: i) Me_2CO, 25°C, 45%; ii) aldehide aromatice substituite, NaOH/MeOH, 25°C, 37-93%.

Fig. 1. 24. Sinteza derivaților calconici 53a-e și 53f-i prin reacția de condensare *Claisen-Schmidt*

Inițial au fost obținute 1-(4-acetilfenil)-3-(4-clorofenil)tioureea **52a** și 1-(4-acetilfenil)-3-(4-clorofenil)ureea **52b**. Prin condensarea *Claisen-Schmidt* au fost obținuți ulterior derivați calconici tioureici **53a-e** și ureici **53f-i** cu randamente de 37-93%. Unii derivați calconici ce conțin grupe tioureice, ureice și acetamidice au o substanțială importanță în medicină, datorită faptului că acești produși manifestă o serie de proprietăți biologice. MERVADA, N., S. și echipa sa [50] propun obținerea compușilor **55a-i** (Fig. 1.25) din 1-(4-aminofenil)-3-benzo[1,3]dioxol-5-il-propenona **54** în reacție cu aril-izotiocianații în tetrahidrofuran (THF) la refluxare. Derivații

calconici **55a-i** se obțin cu randament de 60-80%. Ei pot fi în continuare utilizați ca compuși sintetici care manifestă proprietăți biologice [51].



Reagenți și condiții de reacție: i) Ar-NCS, THF, reflux, 5 h, 60-80%.

Fig. 1.25. Schema de sinteză a derivaților calconici 55a-i din 1-(4-aminofenil)-3-benzo[1,3]dioxo-5-il-propenona 54 și aril-izotiocianați

Calconele sunt precursori în sinteza tiosemicarbazonelor, tiosemicarbazidelor, compușilor heterociclici etc. Exemple de sinteză a derivaților heterociclici pe baza calconelor (Fig. 1.26) în reacție cu hidrazinele [48]:

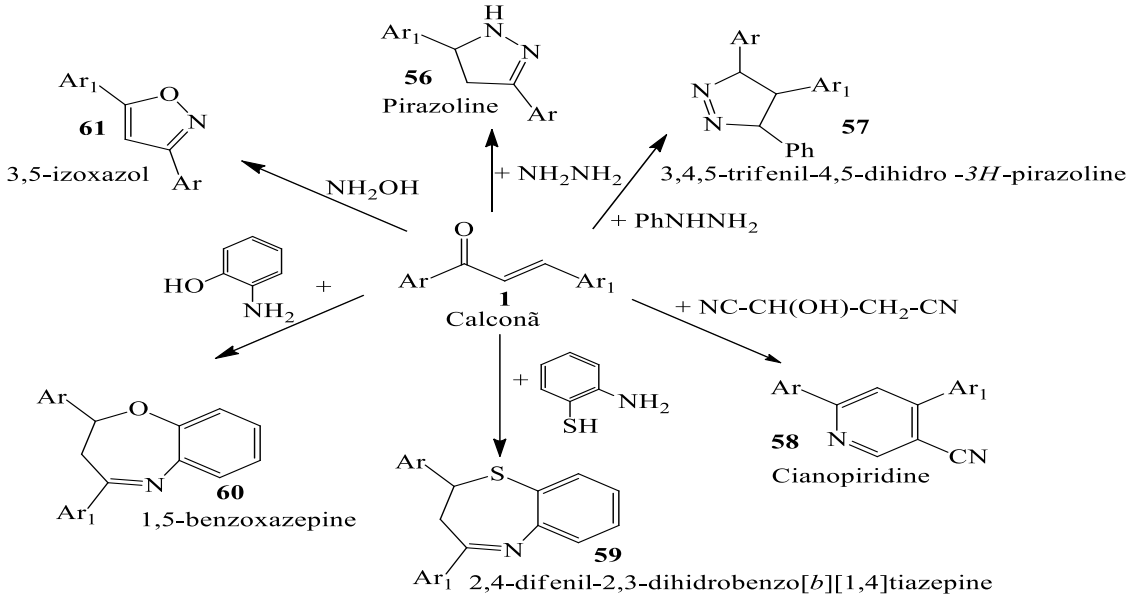
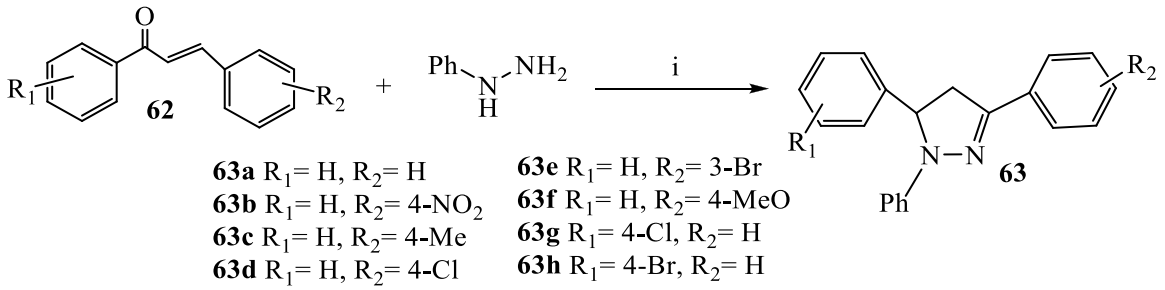


Fig. 1.26. Schema de sinteză a compușilor heterociclici din derivați calconici

Este cunoscut faptul că derivații calconici sintetici s-au dovedit a fi mai activi decât compușii naturali. În așa tip de sinteze pot fi folosiți heteropoliacizii ca catalizatori, care se regenerează și pot fi reutilizați. În literatura de specialitate [52, 53] se descrie reacția calconelor cu hidrat de hidrazină sau fenilhidrazină, catalizată de polioxometalat (POM), $H_3PW_{12}O_{40}$ (Fig. 1.27). Produșii **63a-h** se obțin cu randamente de 92-98% :



Reagenți și condiții de reacție: i) (POM), $H_3PW_{12}O_{40}$, EtOH absolut, reflux, 7-11 h, 92-98%.

Fig. 1.27. Sinteza 1,3,5-trifenil-4,5-dihidro-*1H*-pirazolinelor substituite 63a-h

În lucrarea științifică [54] a fost indicată activitatea antiproliferativă a 5 tipuri de cancer pentru o serie de calcone ce conțin diferiți substituenți cum ar fi: CH_3, OH, OCH_3, $N(CH_3)_2$, Cl în ambele nuclee aromatice (*A* sau *B*). În unele cazuri activitate antiproliferativă mai sporită manifestă calconele cu grupe OCH_3 și $N(CH_3)_2$. Tiosemicarbazonele unor calcone de tipul dat, au activitate antiproliferativă pentru celulele *Hep G2* [55-57].

Cercetările științifice recente descriu o serie de derivați calconici **64**, cu următoarea structură:

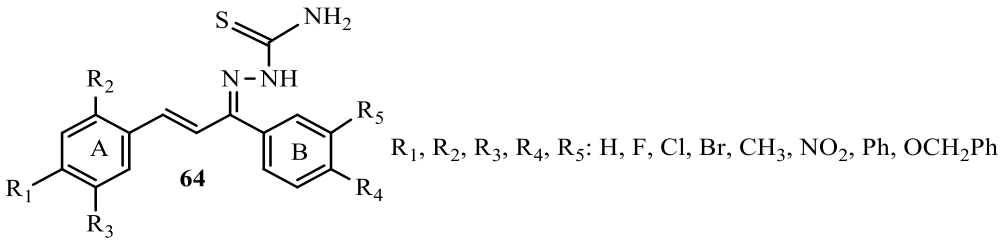


Fig. 1.28. Structura (*Z*)-2-((*E*)-1,3-difenilalilidenhidrazincarbotioamidelor 64

Acești compuși **64** (Fig. 1.28) au fost sintetizați din calconele respective în reacție cu tiosemicarbazida. Calconele sunt dizolvate în amestec de metanol, se adaugă tiosemicarbazida și acid acetic. Se refluxează timp de 24 de ore la 80°C. Se obțin produși de reacție **64** cu randamente de 75-85%. S-a studiat activitatea antiproliferativă în dependența de natura substituenților din inelele aromatice *A* și *B*, și în dependență de poziția lor în inelele aromatice, cum ar fi poziții *orto, meta* sau *para*. Relația structură-activitate în acești derivați calconici **64** a demonstrat că compușii cu substituienți în poziția *meta*- în inelul benzenic, posedă proprietăți mai pronunțate decât cei cu substituenți în poziția *orto* sau *para* în inelul aromatic *A* [57-59].

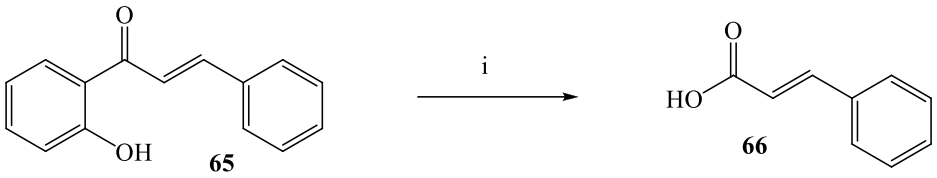
În baza studiului lieraturii de specialitate care se referă la metodele de sinteză a derivaților calconici se poate concluziona că, acest domeniu este bine cercetat. Ele prezintă interes datorită proprietăților biologice pe care le manifestă.

1.2. Proprietățile chimice ale derivaților calconici

Particularitatea structurală a calconelor este gruparea propenonică. De aici rezultă că cele mai caracteristice proprietăți ale calconelor sunt reacțiile de oxidare, de adiție și de reducere.

Oxidarea calconelor. Un interes pentru derivații calconici prezintă reacția de oxidare *Algar-Flynn-Oymada* [60]. Această reacție constă în oxidarea 2'-hidroxicalconelor cu peroxidul de hidrogen în soluții apoase. Etapele cheie în acest proces sunt ciclizarea și oxidarea calconelor [61, 62]. Peroxidul de hidrogen este un oxidant util pentru reacțiile de oxidare a calconelor **65**, deoarece în rezultat se obține doar produsul de reacție **66** și apă (Fig. 1.29).

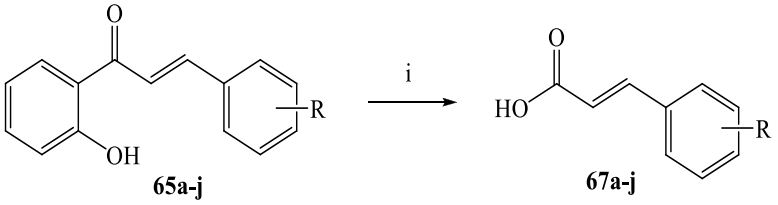
Derivații calconici pot fi oxidați cu diferiți produși de oxidare, cum ar fi peroxidul de hidrogen în amestec cu bazele:



Reagenți și condiții de reacție: H_2O_2, 25°C, 5-12 h, baze: K_2CO_3 - randament 90%, Na_2CO_3 - randament 60%, Cs_2CO_3 - randament 75%, Et_2NH - randament 45%, NaOH - randament 90%.

Fig. 1. 29. Oxidarea calconelor utilizând apă oxigenată, acetonitril și baze

WANG, P., și echipa sa de cercetători analizând rezultatele obținute [63], propune o nouă metodă de oxidare selectivă pentru a obține acizi cinamici **67a-j** (Fig. 1.30) cu peroxidul de hidrogen în acetonitril. Ca bază a fost folosit K_2CO_3:



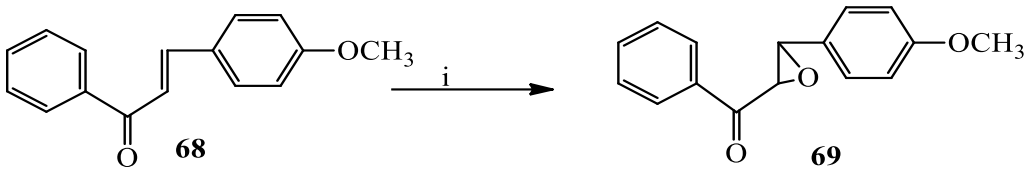
a R = 4-N(CH$_3$)$_2$, **b** R = 4-CH$_3$, **c** R = 3-CH$_3$, **d** R = 4-F, **e** R = 2,4-Cl, **f** R = 2-NO$_2$, **g** R = 3-NO$_2$, **h** R = 2-OCH$_3$, **i** R = 4-OCH$_3$, **j** R = 3,4-OCH$_3$

Reagenți și condiții de reacție: i) H_2O_2, K_2CO_3, acetonitril, 25°C, 74-91%.

Fig. 1.30. Oxidarea derivaților calconici 65a-j cu peroxid de hidrogen și K_2CO_3

Caracteristică pentru calcone este și reacția de epoxidare. BERNINI, R., și colegii săi [64] propun metoda de obținere a derivaților calconici **68** (Fig. 1.31), folosind tetrafluoroborat de 1-

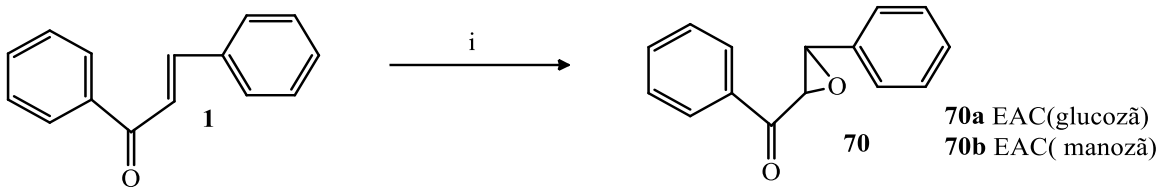
butil-3-metilimidazoliu ($BMIMBF_4$) ca oxidant, iar in calitate de solvent peroxid de hidrogen în soluție alcalină. Toate reacțiile decurg mai rapid decât în solvenți convenționali și compușii finali **69** (Fig. 1.31) se obțin cu randament de 98%.



Reagenți și condiții de reacție: i) H_2O_2/NaOH, $BMIMBF_4$, 0,5 h, 25°C, 98%.

Fig. 1.31. Epoxidarea calconelor cu tetrafluoroborat de 1-butil-3-metilimidazoliu

TOKEL, L. cu echipa sa de colaboratori [65], au cercetat aplicarea unor eteri-coroană, ca catalizatori în reacția de epoxidare a calconelor:

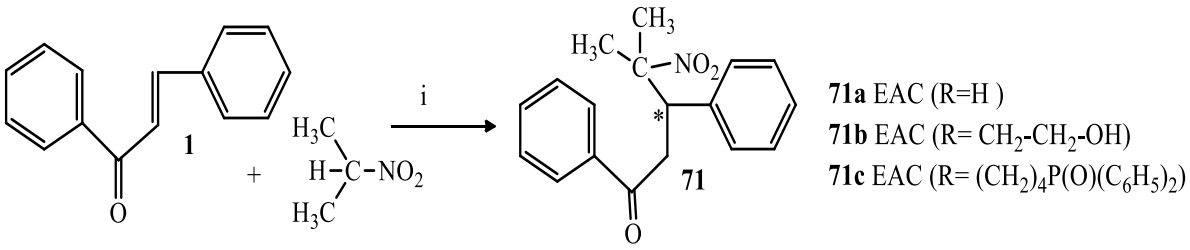


Reagenți și condiții de reacție: i) catalizator eter-coroană azocrom chiral (EAC) (*N* din eter este legat de *R* = glucoză; *R* = manoză), sol. 20% NaOH(apă), toluen, 20°C, terț-BuOOH, **70a** – 92%, **70b** – 80%.

Fig. 1.32. Epoxidarea asimetrică a calconelor în prezența catalizatorului eter azocrom chiral (EAC)

Eficiența eterilor-coroană în epoxidarea asimetrică, se presupune a fi datorită prezenței atomului de azot din EAC (Fig. 1.32), care permite complexarea cationului în sare și prin urmare se poate realiza reglarea fină între structura catalizatorului și enantioselectivitatea produșilor finali.

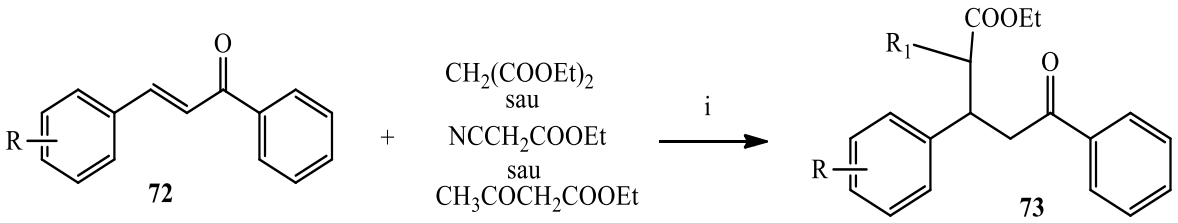
Reacțiile de adiție ale calconelor. Pentru calconele substituite reacția *Michael* se efectuiază cu 2-nitropropan în prezență de catalizator eter azocrom chiral (EAC) pentru o enantioselectivitate mai eficientă. Catalizatorul nou s-a dovedit a fi mai productiv, în funcţie de natura fragmentului R din structura eterului azocrom chiral.



Reagenți și condiții de reacție: i) catalizator eter-coroană azocrom chiral (EAC) (*N* din eter este legat de *R* = H, CH_2-CH_2-OH, $(C_6H_5)_2P(O)(CH_2)_4$, sol. 30% NaOH(apă), toluen, 20ºC, 90-95%.

Fig. 1.33. Reacția *Michael* a calconelor cu 2-nitropropan și catalizator EAC

Reacția *Michael* cu participarea calconelor se realizează, de obicei în mediul bazic [66]. Această reacție a fost cercetată și la derivați calconici ce conțin grupe metilenice, utilizând K_2CO_3 ca bază, apa ca solvent și condiții de iradiere cu microunde (MW):



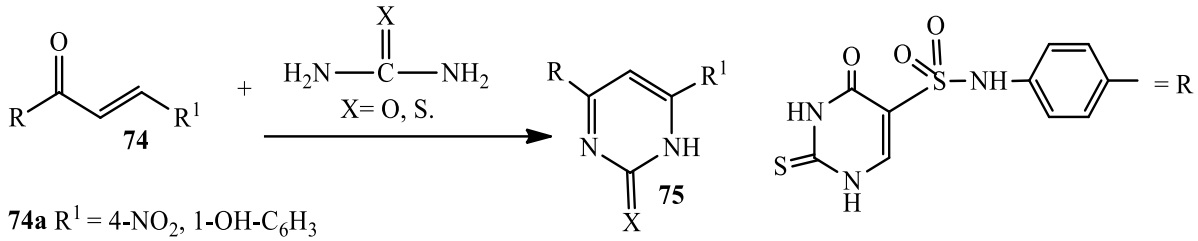
73a R= 4-OMe, R^1 = COOEt
73b R= 4-Cl, R^1 = COOEt
73c R= 3-NO_2, R^1 = COOEt
73d R= 3,4-(OCH_2O), R^1 = COOEt
73e R= 4-OMe, R^1 = CN
73f R= 4-Cl, R^1 = CN
73g R= 3-NO_2, R^1 = CN
73h R= 3-OH, 4-OH, R^1 = CN
73i R= 4-OMe, R^1 = $COCH_3$

Reagenți și condiții de reacție: i) K_2CO_3, H_2O, 480 W, 8 min, 85-95%.

Fig. 1.34. Reacția *Michael* a calconelor 72 cu compușii ce conțin grupe metilenice active

PAUL, S. ș.a. [67] au cercetat raportul molar al reactivilor și timpul de iradiere care au fost optimizate pentru a mări randamentele de reacție, respectând normele ecologice. Pentru a descrie aplicabilitatea generală a procedurii, au fost utilizate la reacție diferite calcone substituite cu grupe metilenice active. La fel au fost cercetate aceste reacții în aceleași condiții, dar simultan plasate în cuptoare cu microunde la 480 W. Această condiție favorizează mărirea randamentelor de reacție (85-95%) pentru produșii **73a-l** (Fig. 1.34) [67, 68].

Dacă derivații calconici interacționează cu uree sau tiouree, atunci după mecanismul reacției de adiție *Michael*, are loc reacția descrisă mai jos (Fig. 1.35), care favorizează obținerea derivaților **75a-d** cu randamente de 55-67% [69, 70]:



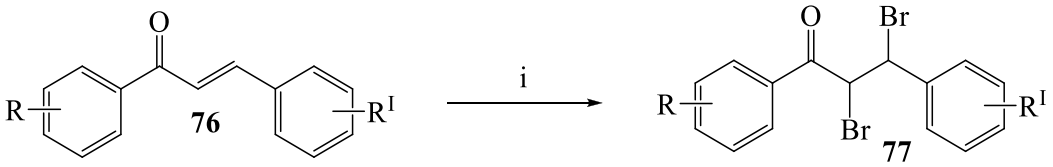
74a R^1 = 4-NO_2, 1-OH-C_6H_3
74b R^1 = 4-Cl-C_6H_4

75a R^I = 4-NO_2, 1-OH-C_6H_3, X = S 64%;
75b R^I = 4-Cl-C_6H_4, X = S 55%
75c R^I = 4-NO_2, 1-OH-C_6H_3, X = O 67%;
75d R^I = 4-Cl-C_6H_4, X = O 61%

Reagenți și condiții de reacție: i) $HCl_{(c)}$, EtOH, reflux, 6h, 55-67%.

Fig. 1.35. Reacția *Michael* pentru derivații calconici 75a-d cu uree și tiouree

Pentru calcone sunt caracteristice și alte reacții de adiție la legătura dublă. Ele pot participa la reacția de bromurare. Cercetătorii organici [9, 71] propun obținerea unor 2,3-dibromocalcone **77a-c** cu randament de 80-90% (Fig. 1.36) prin reacția de adiție electrofilă a bromului la o serie de derivați calconici **76a-c**:



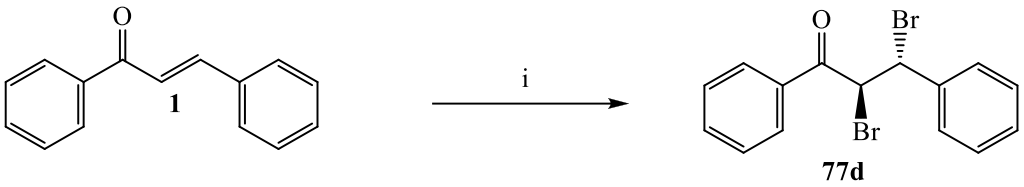
76a R = 3-OH, R^I = 3,5-OCH_3
76b R = 3-OH, R^I = 4-Br
76c R = 4-Br, R^I = 3-OH

77a R = 3-OH, R^I = 3,5-OCH_3
77b R = 3-OH, R^I = 4-Br
77c R = 4-Br, R^I = 3-OH

Reagenți și condiții de reacție: i) Br_2, $CHCl_3$, reflux, 1-4 h, 80-90%.

Fig. 1.36. Reacția de bromurare a derivaților calconici substituiți 76a-c

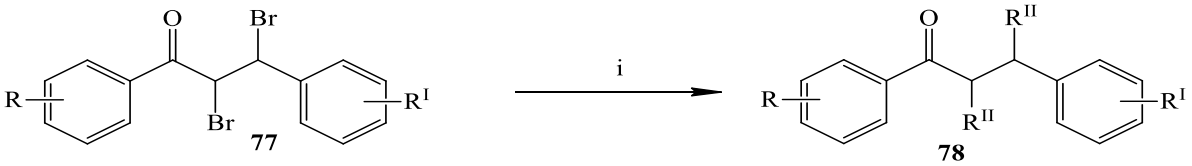
Bromul este toxic și, pentru a crea condiții ecologice mai eficiente, se propune să fie utilizată tribromura de tetrabutilamoniu. Reacția de bromurare a calconei **1** cu tribromura de tetrabutilamoniu se efectuează în anumite condiții [72], cuptor cu microunde și în absență de solvent. Produsul de reacție **77d** (Fig. 1.37), care nu conține substituienți în inele benzenice, se obține cu un randament de 87%, după schema dată:



Reagenți și condiții de reacție: i) $[N(C_4H_9)]Br_3$ / MW, Br_2, MW, 3-5 min, 87%.

Fig. 1.37. Reacția de bromurare a calconei 1 în condiții de tribromură de tetrabutilamoniu la iradiere cu microunde

Derivații dibromurați ai calconelor pot fi tratați cu morfolină ($O(CH_2\text{-}CH_2)_2NH$) sau piperidină ($(CH_2)_5NH$) [9]. Astfel, din 2,3-dibromo-3-(fenil)-1-(fenil)-propan-1-onele substituite **77a-c** (Fig. 1.38) au fost obţinuţi compuşii **78a-d**:



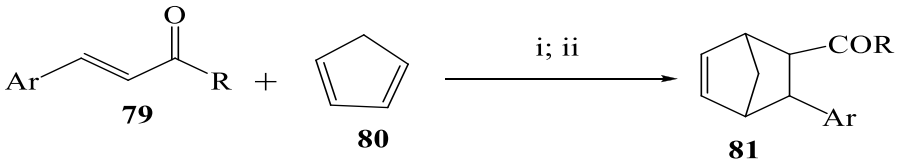
77a R = 3-OH, R^I = 3,5-OCH_3
77b R = 3-OH, R^I = 4-Br
77c R = 4-Br, R^I = 3-OH

78a R = 3-OH, R^I = 3,5-OCH_3, R^{II} = N-$O(CH_2\text{-}CH_2)_2$
78b R = 3-OH, R^I = 3,5-OCH_3, R^{II} = N-$(CH_2)_5$
78c R = 3-OH, R^I = 4-Br, R^{II} = N-$O(CH_2\text{-}CH_2)_2$
78d R = 4-Br, R^I = 3-OH, R^{II} = N-$(CH_2)_5$

Reagenți și condiții de reacție: i) morfolină ($O(CH_2\text{-}CH_2)_2NH$) sau piperidină ($(CH_2)_5NH$), Et-OH absolut, reflux 5h, 50-62%.

Fig. 1.38. Reacția de substituție a calconelor 77a-c cu morfolină și piperidină

O caracteristică deosebită a calconelor este capacitatea lor de a acționa ca dienofili într-o reacție enzimatică *Diels Alder* [73]. Se propune reacția *Diels-Alder* a calconelor **79** cu ciclopentadiena **80** (Fig. 1.39). Reacțiile date pot fi efectuate la temperatura camerei sau în condiții de iradiere cu microunde, catalizator $AlCl_3$. Randamentele produșilor **81** sunt de 78-92% la iradiere cu microunde față de rezultatele obținute la temperatura camerei, unde ranamentele sunt de 45-72%:



Reagenți și condiții de reacție: i) $AlCl_3$, 25°C, 72 h, 45-72%; ii) $AlCl_3$, 250 MW, 3 min, 78-92%.

Fig. 1.39. Reacția *Diels-Alders* a calconelor cu ciclopentadienă

Pentru calcone este caracteristică și reacția de adiție a *orto*-aminotiofenolului sau *orto*-fenilendiaminei [74]. Sunt descriși derivații 2,4-difenil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiazepina **82a** și 2,3-difenil-*2H*-benzo[b][1,4]tiazina **82b** (Fig. 1.40), care manifestă activitate biologică.

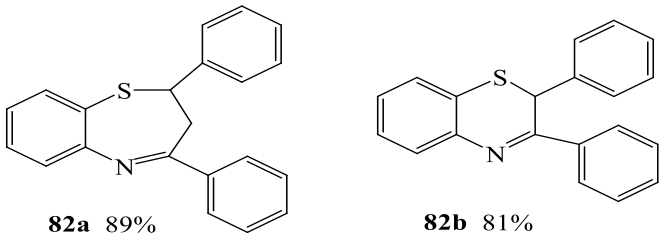
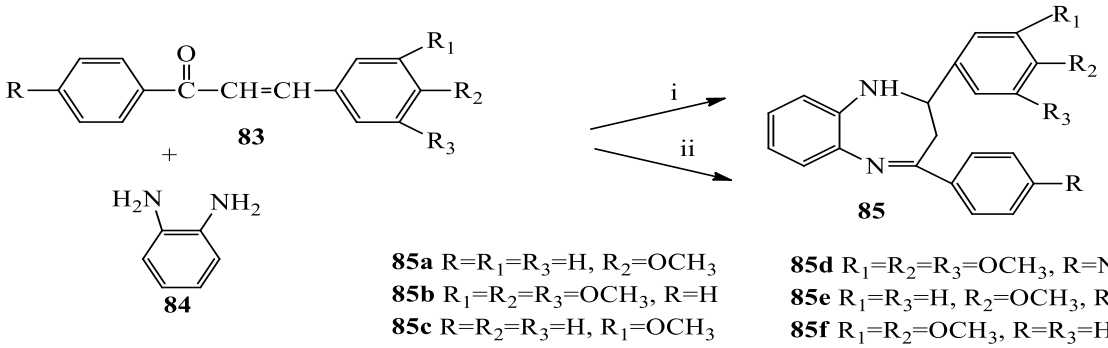


Fig. 1.40. Structura 2,4-difenil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiazepinei 82a și 2,3-difenil-2H-benzo[b][1,4]tiazinei 82b

Cea mai eficientă metodă de obținere a 2,4-difenil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiazepinei **82a** se consideră reacția *o*-aminotiofenolului cu calconele în condiții de mediu acid sau mediu bazic.

În general, 1,5-benzodiazepinele cel mai frecvent se obțin prin reacția de condensare a *o*-fenilendiaminei cu compuși carbonilici *α,β*-nesaturați. Condensările sunt realizate în prezență de BF_3-OEt_2, Al_2O_3/P_2O_5, AcOH/ MW, $[BPy]HSO_4$ ș.a. [75].

SHARMA, N., și colaboratorii săi [76] au cercetat sinteza acestor produși, având ca scop să îmbunătățească condițiile de sinteză și activitatea lor farmacologică. O nouă serie de 1,5-benzodiazepine **85a-f** a fost obținute în condiții de iradiere cu microunde (Fig. 1.41). Rezultatele obținute confirmă superioritatea metodei cu iradiere în cuptorul cu microunde față de metoda clasică – încălzirea cu reflux:



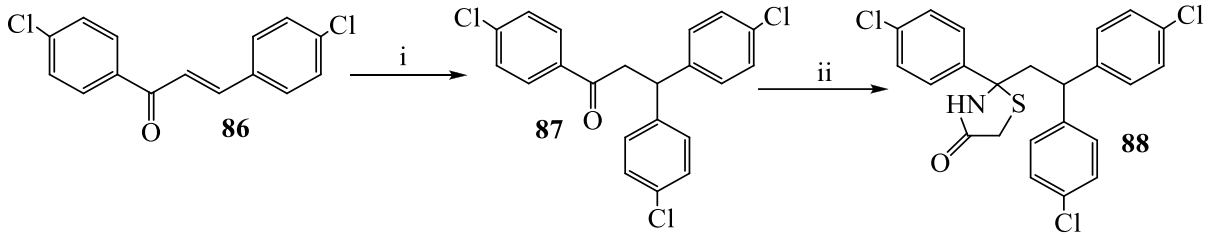
85a $R=R_1=R_3=H$, $R_2=OCH_3$
85b $R_1=R_2=R_3=OCH_3$, $R=H$
85c $R=R_2=R_3=H$, $R_1=OCH_3$
85d $R_1=R_2=R_3=OCH_3$, $R=NH_2$
85e $R_1=R_3=H$, $R_2=OCH_3$, $R=NH_2$
85f $R_1=R_2=OCH_3$, $R=R_3=H$

Reagenți și condiții de reacție: i) Al_2O_3/P_2O_5, CH_3OH, reflux, 80°C, 5-8h, 38-53%; ii) 5 min, 900 W, 58-86%.

Fig. 1.41. Reacția calconelor 83 cu *o*-fenilendiamina 84

Un studiu relevă că în ultimii ani tiazolidin-4-onele prezintă un mare interes în domeniul aplicației medicale datorită activităților biologice pronunțate. Se propune sinteza 2-(2,2-bis(4-clorofenil)etil)-2-(4-clorofenil)tiazolidin-4-onei **88** din 1,3-bis(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona **86**

prin intermediul 1,3,3-tris(4-clorofenil)propan-1-onei **87** (Fig. 1.42), folosind acidul tioglicolic în prezență de carbonat de amoniu:



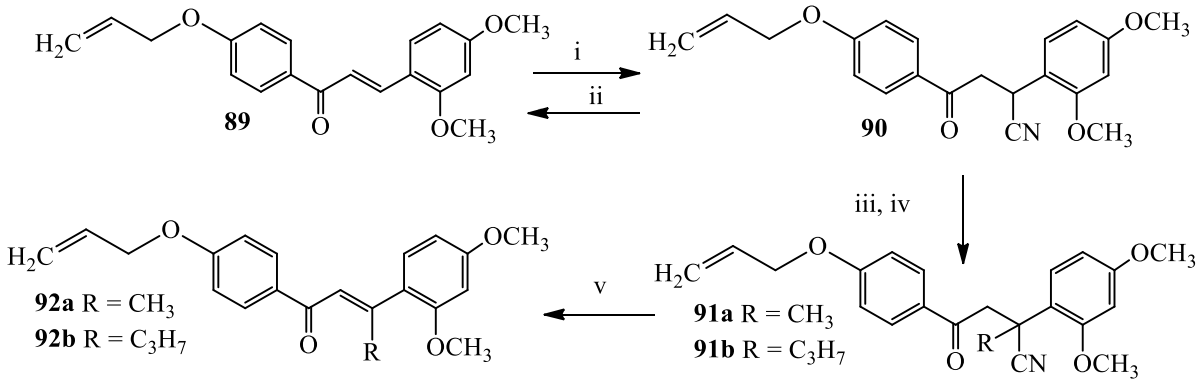
Reagenți și condiții de reacție: i) Clorobenzen, anhidridă, $AlCl_3$ anhidru, temperatura camerei, 2.5 h, 66%; ii) $HSCH_2COOH/(NH_4)_2CO_3$, reflux în benzen, 40 h, 58%.

Fig. 1.42. Sinteza 2-(2,2-bis(4-clorofenil)etil)-2-(4-clorofenil)tiazolidin-4-onei 88

2-[2,2-Bis(4-clorofenil)etil]-2-(4-clorofenil)tiazolidin-4-ona **88** (Fig. 1.42) a fost testată pentru activitatea citotoxică împotriva mai multor tipuri de cancer uman ca: leucemie, cancer pulmonar, cancer de colon, melanom, cancer ovarian, cancer renal, cancer de prostată și cancer mamar ș.a. [77].

Reacția de alchilare selectivă a calconelor la legătura dublă a fost cercetată din motiv că, sunt cunoscute cercetări științifice cu privire la importanța legăturii duble propenonice pentru activitatea biologică.

NIELSAN, S., F. și colaboratorii săi [78] propun alchilarea selectivă a calconelor (Fig. 1.43) după următoarea schemă:

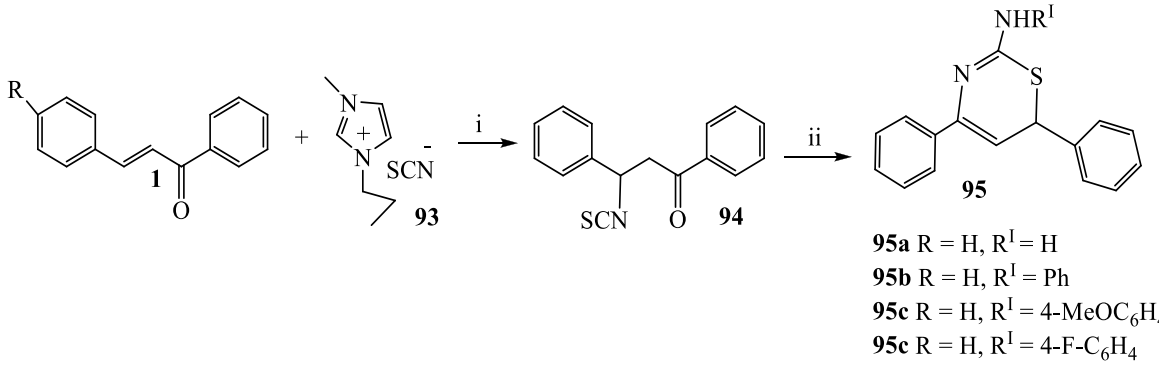


Reagenți și condiții de reacție: i): NaCN, NH_4Cl, DMF, 100°C, 20 min, 84%; ii): NaH, reflux în toluen, 20 min, 91%; iii): Litiumdiisopropilamină (LDA), THF, -78°C, 78-82%; iv): THF, -78°C, R-I, 87%; v): NaH, reflux în toluen, 20 min, **92a** - 91%, **92b** (*E*) – 18%, (*Z*) – 51%.

Fig. 1.43. Reacția de alchilare selectivă a calconei 89

Tiocianații organici sunt clasa de compuși organici cercetați științific atât din punct de vedere al proprietăților chimice, cât și al celor biologice. Ei servesc ca intermediari în sinteza unor

compuși heterociclici. Unii cercetători [79, 80] au studiat reacția de adiție a tiocianaților cu unii derivați calconici:

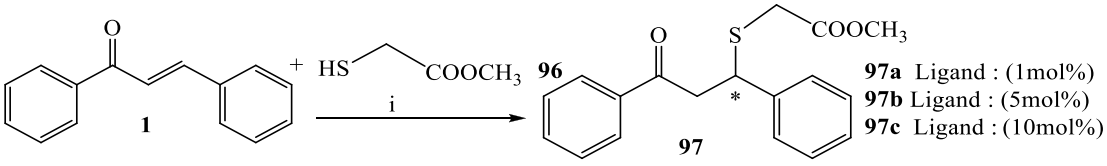


Reagenți și condiții de reacție: i) H_2O, 25°C, 91%. ii) $AcONH_4$, R-NH_2, 25°C, 82-89%.

Fig. 1.44. Reacția calconelor cu tiocianații organici

În reacțiile date s-a demonstrat că adiția tiocianatului se realizează mai eficient la carbonul -*β* din structura calconelor (Fig. 1.44). Catalizatorul tiocianatul de 1-butil-3-metilimidazoliu **93** joacă un rol important, favorizând adiția grupei NCS. Prezența acestei grupe oferă posibilitatea de a obține o serie de 2-amino-1,3-tiazine, care manifestă activități biologice [79].

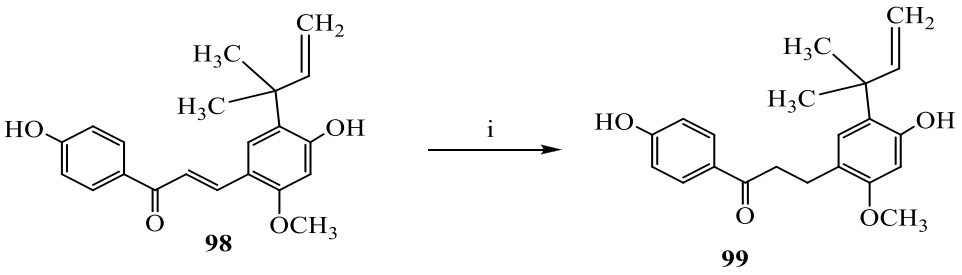
A fost cercetată și reacția de adiție a tioglicolatului de metil **96** la calcone (Fig. 1.45), catalizată de liganzi ce conțin ca metal lantanide [81]. Complexarea acestor liganzi cu diverse metale din seria lantanidelor este o condiție optimă pentru aceste reacții. Rezultatele obținute demonstrează că prezența substituienților în inelul fenil și prezența grupei amide din ligand oferă enantioselectivitatea produșilor finali. La fel, și natura solventului are un rol important în selectivitatea produșilor de reacției, solventul optim fiind diclormetanul.



Reagenți și condiții de reacție: i) Ligand: $La(OTF)_3$, diclorometan, 20-25°C, 78-95%.

Fig. 1.45. Reacția de adiție a tioglicolatului de metil la calcona 1

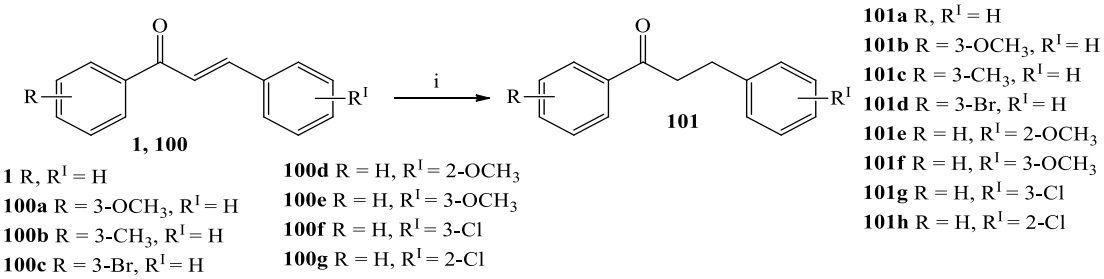
Reacțiile de reducere a calconelor. În scopul obțineri unor compuși dihidrocalconici au fost cercetate reacțiile de reducere a calconelor. Adiția hidrogenului la fragmentul propenoic al calconei **98** a fost realizată [78] prin hidrogenarea ionică, folosind acidul trifluoroacetic (CF_3COOH) ca un donor de protoni și trietilsilanul ($(CH_3CH_2)_3SiH$) ca donator de hidrură.



Reagenți și condiții de reacție: i) CF_3COOH, $(CH_3CH_2)_3SiH$, (CH_2Cl_2), 25°C, 2h, 70%.

Fig. 1.46. Reducerea calconei 98 cu acidul trifluoroacetic și trietilsilan

Este cunoscut faptul că în procesul de reducere poate participa și grupa C=O, dar pentru a preveni acest proces se utilizează reagenți și condiții speciale. La reducerea calconelor se utilizează difenildiselinida care favorizează obținerea produșilor **101a-h** (Fig. 1.47), fără reducerea grupei C=O. În reacțiile date [82] se folosește H_3PO_4 ca sistem de reducere, glicerol ca solvent și atmosferă de azot. Un avantaj este că atât glicerolul, cât și H_3PO_4 pot fi recuperați și refolosiți [82].

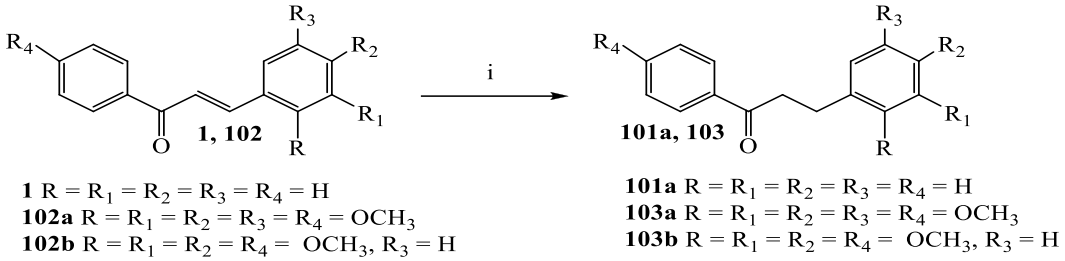


Reagenți și condiții de reacție: i) PhSeSePh 0.5 mol, H_3PO_4, glicerol, 90°C, N_2, 70-89%

Fig. 1.47. Reducerea calconelor 100a-g cu difenildiselinidă

Utilizarea acestor condiții optime oferă posibilitatea de a obține derivații dihidrocalconici **101a-h** (Fig. 1.47) cu randamente de 70-89%.

Transformarea microbiană este o metodă eficientă pentru modificarea structurală a unor compuși sintetici și naturali bioactivi incluzând și calconele. Mai mult ca atât, utilizarea microorganismelor în reacțiile de bioreducere a calconelor reduce utilizarea substanțelor chimice toxice. CORREA, M., J., C. și alții [83] propun obținerea dihidrocalconelor direct din calcone prin reacția de bioreducere:

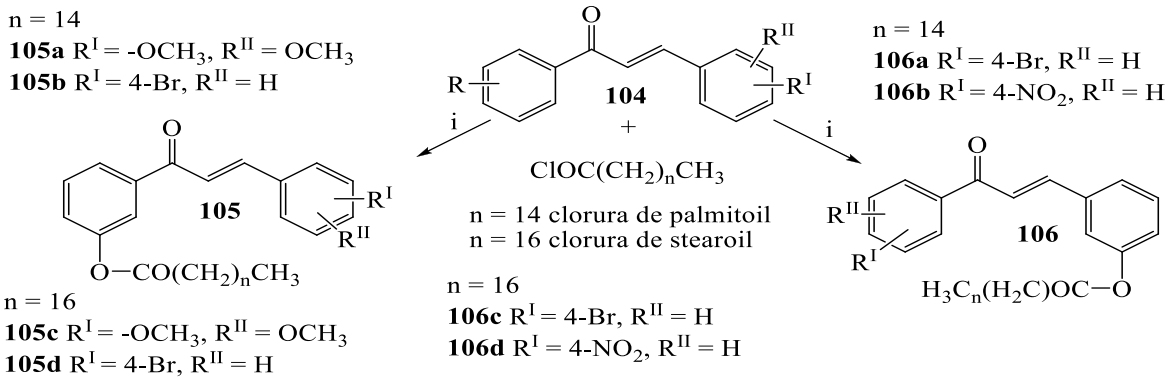


Reagenți și condiții de reacție: i) Bioreducere, 15-75%.

Fig. 1.48. Bioreducerea calconelor cu ciuperca *Aspergillus flavus*

Analiza produșilor de reacție demonstrează că reacția de bioreducere a calconelor este selectivă (Fig. 1.48), la ea participă doar legătura dublă, iar grupa cetonă rămâne neatinsă.

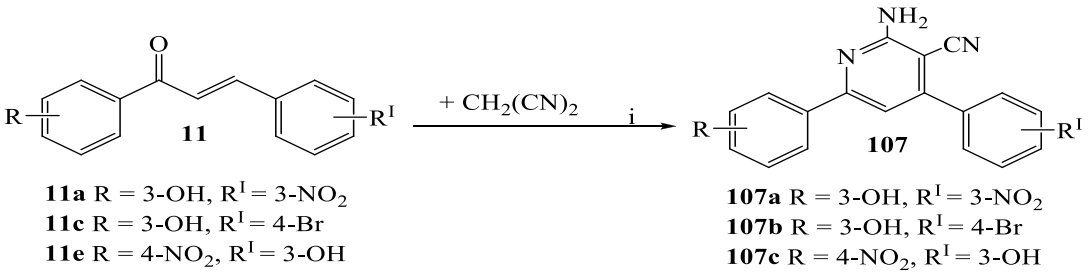
Un rol deosebit în sinteza derivaților calconici îl au și esterii calconici ai acizilor monocarboxilici superiori. LASASNI, S., A. [9] propune procedee de sinteză a unor noi esteri calconici ai acizilor monocarboxilici superiori (Fig. 1.49). Acest studiu permite de a înțelege activitatea biologică față de caracteristica structurală a acestor esteri și a calconelor în general.



Reagenți și condiții de reacție: i) DMAP, Py, **105a-d** – 34-84%, **106a-d** – 54-66%.

Fig. 1.49. Reacția de esterificare a calconelor substituite 104

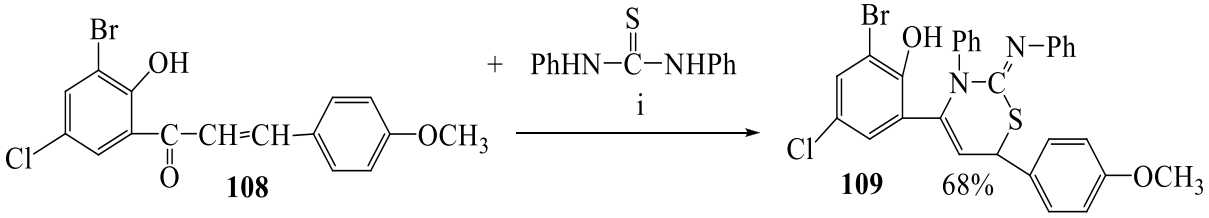
Reacția de adiție *Michael* la calcone permite sinteza unor derivați calconici **107a-c**, care se pot obține la interacțiunea calconelor **11a-e** cu malononitrilul (Fig. 1.50) [9, 71].



Reagenți și condiții de reacție: i) EtOH/AcNH4, reflux, 8h, 30-54%.

Fig. 1.50. Sinteza 2-amino-6-(fenil substituit)-4-(fenil substituit)nicotinonitrililor 107a-c

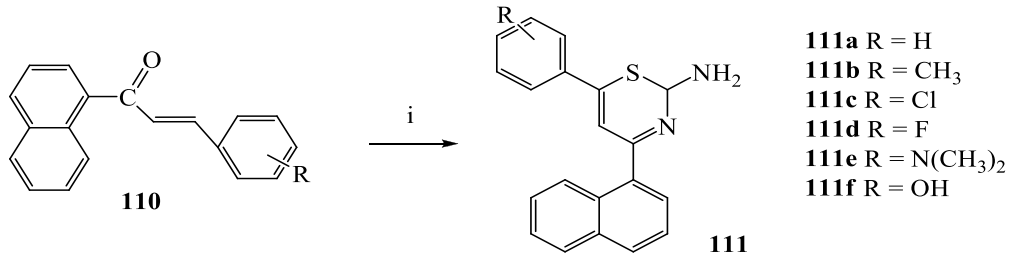
DESHMUKH, S., și echipa sa [84, 85] propun o metodă clasică de sinteză a 1,3-tiazinelor ce conțin azot și sulf din calcone. S-au efectuat aceleași reacții cu 1,3-bis(4-nitrofenil)tioureea, respectându-se aceleași condiții de reacție. Produșii de reacție în ambele cazuri se obțin cu un randament de 68% (Fig. 1.51):



Reagenți și condiții de reacție: i) EtOH/KOH, reflux, 3 h, 68%.

Fig. 1.51. Reacția calconei 108 cu 1,3-difeniltioureea

În cazul derivaților calconici ce conți fragmentul naftalenic reacția dată are loc astfel:



Reagenți și condiții de reacție: i) tiouree, etanol, KOH, reflux 5 h, 65-96%.

Fig. 1.52. Sinteza 4-(naftalen-1-il)-6-fenil-2H-1,3-tiazin-2-aminelor 111a-f

Calconele **110** (Fig. 1.52) se tratează cu tiouree în mediul bazic. Se obțin o serie de derivați calconici **111a-f** cu randamente de 65-96% [86].

Totalizând datele din literatura de specialitate, prezentate în acest subcapitol, se poate concluziona, că particularitatea structurală a calconelor este gruparea propenonică. De aici rezultă că cele mai caracteristice proprietăți ale calconelor sunt reacțiile de oxidare, de adiție și de reducere. Prezența inelelor aromatice în stuctura calconelor ne permite efectuarea reacțiilor de substituție electrofilă pentru a sintetiza derivații calconici substituiți în inelele aromatice *A* sau *B*.

1.3. Analiza proprietăților biologice ale derivaților calconici. Corelația structură – activitate

Calconele cuprind o clasă importantă de produse naturale, care prezintă activități biologice ca anti-inflamatori [87], antibacteriene [88], antioxidanți [89], antimalarie [90] și anticancer [91]. Datorită faptului, că calconele se găsesc în plante și ușor pot fi sintetizate, această clasă de compuși a generat un mare interes pentru posibile utilizări terapeutice. Ele sunt, de asemenea, eficiente *in vivo* ca celule proliferante, inhibitori și agenți de chimio-prevenire [92-97].

În prezent sunt identificate specii de bacterii care au capacitatea să efectueze unele transformări pornind de la calcone, și anume: ciclizarea, *orto*-dimetilarea și hidroxilarea [98]. Acestea prezintă niște transformări microbiene ale calconelor. În acest sens microorganismele au fost examinate pentru unele transformări microbiene ale calconelor. Spre exemplu, (*E*)-3-(2,3-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona **112** (Fig. 1.53) a fost transformată în diferiți produși de fungii *Aspergillus Alliaceus*.

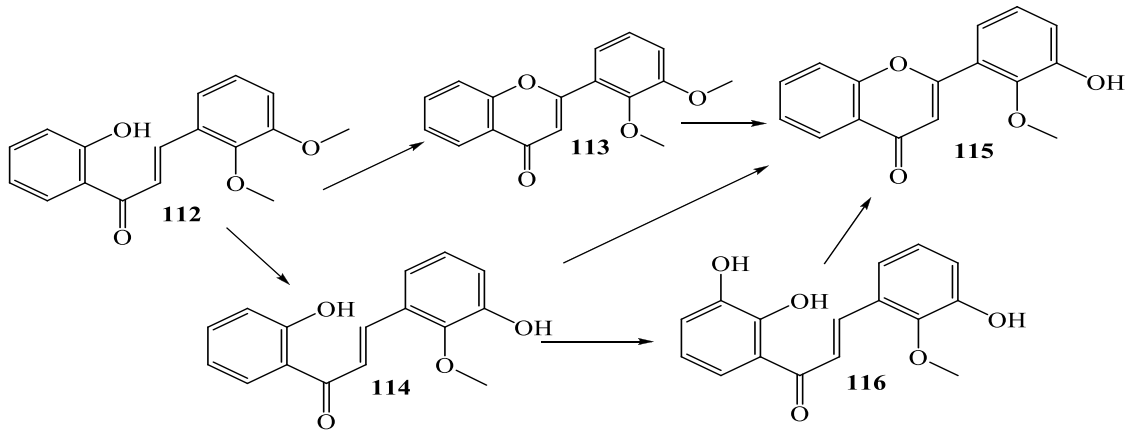


Fig. 1.53. Calea biocatalitică pentru conversia flavanonidelor și calconelor modificate de fungii *Aspergillus Alliaceus*

Sunt cunoscute calconele și derivații acestora de origine vegetală, care prezintă interes prin aplicarea lor în producerea substanțelor medicamentoase.

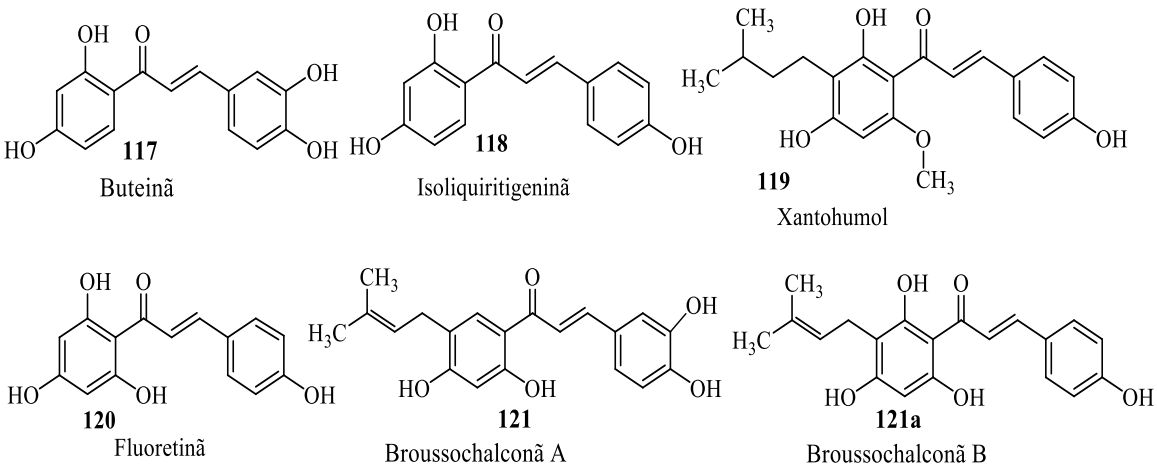
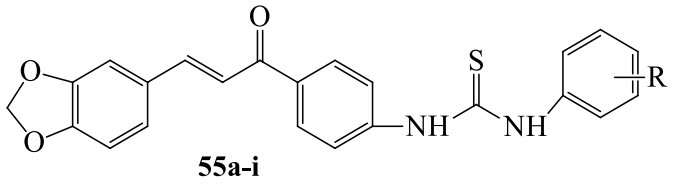


Fig. 1.54. Exemple de calcone de origine vegetală

Fluoretinul **120**, *Broussochalcona A* **121** și *Broussochalcona B* **121a** (Fig. 1.54) au fost depistate în măr și sunt printre cei mai studiați derivați ai calconelor naturale. Aceste flavonoide sunt bine cunoscute datorită rolului lor de inhibitor în procesul absorbției glucozei de către celulele intestinale și epiteliale [99]. *Fluoretinul* **120** manifestă proprietăți de inhibare a transportului de uree în celulele epiteliale, rinichi, ficat [100]. Flavonoidul *Buteinul* **117** este un puternic antioxidant și agent anti-inflamator [101]. În același timp, *Buteinul* **117** poate iniția procesul oxidativ în celulele cancerigene, prin producerea speciilor cu oxigen, având ca efect apoptaza celulelor canceroase [102, 103]. *Isoliquiritigeninul* **118** este cunoscut datorită influenței sale asupra sistemului nervos central, s-a constatat că poate avea efect nu doar calmant, dar și sedativ [104]. *Xantuhomulul* **119** și unii derivați ai lui metilați, extrași din *Hamei* și bere în concentrații mici și prezintă o activitate antioxidantă mai mare decât acidul ferulic și acidul *para*-cumaric [105].

Este cercetă activitatea biologică a derivații calconici sintetici în comparație cu cea a calconelor naturale. Un interes deosebit îl posedă derivații ureici și tioureici, care au o importanță industrială legată de o serie de activități biologice ce includ: activitatea erbicidă [106], activitatea antimicrobiană [107], anti-HIV [108], antivirală [109], contra colesterolului HDL ridicat [110], analgezice, antiinflamatorii [111, 112] și antimalarie [113].

Corelația structură proprietăți biologice a derivaților calconici. Având în vedere necesitatea de a descoperi noi agenți biologic activi, MEVADA, N., S. și echipa sa [50] propun noi calcone derivați ai tioureei:



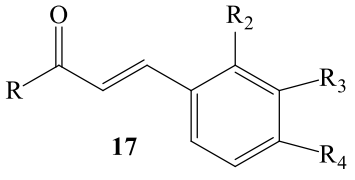
55a-i

55a R = H
55b R = 2-F
55c R = 3=F
55d R = 4-F
55e R = 2-CH_3
55f R = 3-CH_3
55g R = 4-CH_3
55h R = 2-Cl
55j R = 3-Cl
55i R = 4-Cl

Fig. 1.55. Derivați calconici 55a-e ce posedă proprietăți antibacteriene

Pentru compușilor sintetizați **55a-i** a fost testată activitatea antibacteriană față de microorganismele *Staphylococcus aureus, Staphylococcus pyogenus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa*, analizată *in vitro*. Rezultatele obținute demonstrează că produșii care conțin substituenții 4-Cl (**55i)**, 2-Cl (**55h**), 4-F (**55d**) (Fig. 1.55) au CMI de 100 µg/mL, iar pentru cel cu substituentul 2-F (**55b**) CMI este de 62.5 µg/mL. Aceste substanțe pot fi utilizate ca substanțe antibacteriene [50].

WANDER, A., S. și echipa sa de cercetători [11] propun o serie de derivați calconici **17a-i** care conțin substituienți în inelul aromatic (Fig. 1.56):



17

R = C_4H_3O (furan-2-il)
17f $R_2 = R_3 = R_4 = H$
17g $R_2 = OH, R_3 = R_4 = H$

R = -C_6H_5
1 $R_2 = R_3 = R_4 = H$
17a $R_2 = R_3 = H, R_4 = OMe$
17b $R_2 = OH, R_3 = R_4 = H$
17c $R_3 = OH, R_2 = R_4 = H$
17d $R_2 = R_3 = H, R_4 = NO_2$

R = 4-$N(CH_3)_2$-C_6H_4
17e $R_2 = R_3 = H, R_4 = NO_2$

R = 4-NO_2-C_6H_4
17h $R_2 = R_3 = R_4 = H$
17i $R_2 = R_3 = H, R_4 = NO_2$

Fig. 1.56. Derivați calconici 17a-i ce posedă proprietăți biologice

Pentru derivații calconici **17a-i** (Fig. 1.56) au fost cercetate proprietățile biologice. Cea mai pronunțată activitate asupra *Streptococcus mutans* o posedă calcona **17b**, 12.5 µg/mL. Compușii cercetați, manifestă activitate biologică doar pentru *Streptococcus mutans* 25 µg/mL [12].

NOWAKOWSKA, Z. împreună cu colaboratorii săi [114] au cercetat proprietățile biologice la o serie de calcone **122a-i** ce conțin sulf:

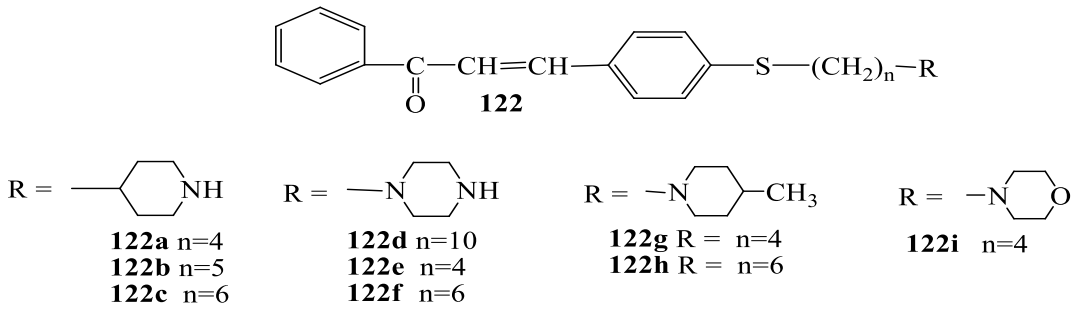
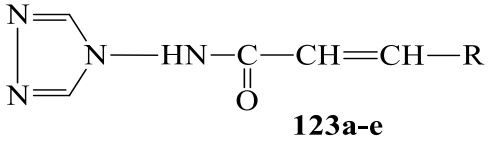


Fig. 1.57. Structura derivaților calconici 122a-i ce conțin sulf

Activitatea antimicrobiană a acestor compuși **122a-i** (Fig. 1.57) a fost testată *in vitro* pentru un spectru larg de microorganisme ca: *Staphylococcus aureus 209P FDA, Escherichia coli PZH 026 B6, Candida albicans PCM 1409 PZH, Streptococcus faecalis ATCC 8040, Bacillus subtilis ATCC* 1633, *Klebsiella pneumoniae 231, Pseudomonas aeruginosa SP1, Aspergillus fumigatus C1* și *Microsporum gypseum K1*. Rezultatele obținute demonstrează că proprietățile cele mai pronunțate au fost la calconele **122e**, **122f**, **122g**, **122h** (Fig. 1.57). S-a constatat că lungimea lanțului *n* în structura calconelor **122a-i**, influențează asupra activității antimicrobiene [114].

La derivați calconici **123a-e** (Fig. 1.58) ce conțin grupa tiazol au fost cercetate proprietățile antimicrobiene și antifungice:



123a-e

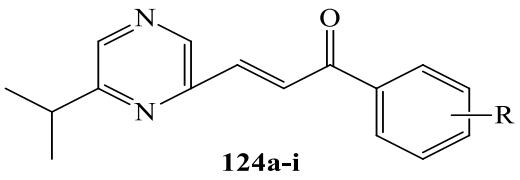
123a R = (4-Cl)-C_6H_4
123b R = (4-$N(CH_3)_2$)-C_6H_4
123c R = $C_{10}H_7$ (2-naftalen)
123d R = (3-OCH_3)-C_6H_4
123e R = (2-OH)-C_6H_4

Fig. 1.58. Calcone 123a-e ce conțin gruparea 1,3-tiazolului

Compușii **123a-e** se obțin cu randament de 65-74% și au fost testați *in vitro* pentru microorganismele *Bacillus megaterium, Bacillus subtilis, Micrococcus luteus, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Enterobacter, Proteus vulgaris* și *Pseudomonas aeruginosa.* Activitatea antibacteriană mai pronunțată este la drivații **123b**, **123d** și **123e** în comparație cu substanța martor – *Cloramfenicol*. Proprietățile antifungice au fost testate pentru microorganismele *Mucor, Aspergillus Niger* și *Penicillium,* ca substanță martor – *Fluconazol*. Activitate antifungică posedă compușii **123a**, **123c**, **123d** (Fig. 1.58) [115].

Au fost studiate proprietățile antifungice și antimicrobiene la o serie de (*E*)-1-(5-alchilpirazolin-2-il)-3-(fenil substituit)prop-2-en-1-one, în structura cărora fragmentul alchil poate

fi propil, butil, izobutil, sau terțbutil [95, 116-118]. La fel, au fost cercetați și derivații calconici care nu conțineau gruparea alchil, dar posedau o grupare neramificată în inelul pirazinic. Aceste calcone au manifestat cea mai mare activitate antifungică, însă cele cu grupa terțbutil sau nitrofenil sunt mai active pentru proprietatea antimicrobiană. Rezultate biologice comparabile au demonstrat că (*E*)-1-(5-izopropilpirazin-2-il)-3-(fenil substituit)prop-2-en-1-onele **124a-i** (Fig. 1.59) pot fi folosite ca compuşi biologic activi.



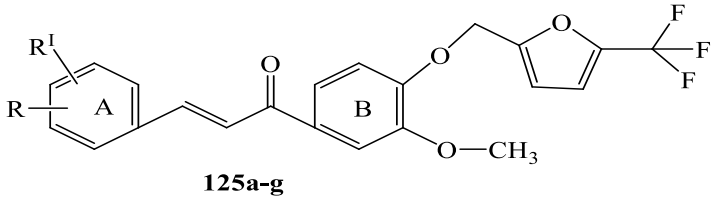
124a-i

124a R = 2-OH
124b R = 3-OH
124c R = 4-OH
124d R = 3-OCH_3
124e R = 2-OCH_3
124f R = 4-OCH_3
124g R = 2-NO_2
124h R = 3-NO_2
124j R = 4-Cl
124i R = 4-NO_2

Fig. 1.59. Structura calconelor124a-i ce conțin gruparea 5-izopropilpirazinică

Dintre toate bacteriile studiate, doar *Trichophyton mentagrophytes* a fost sensibil la compușii testați, și s-a constatat că înlocuirea fragmentului propil neramificat cu grupa izopropil ramificată nu are nici o influență asupra activității antifungice. Nici un compus din cei sintetizați (Fig. 1.59) nu posedă o eficacitate comparabilă cu cea a *Terbinafinei*. *Terbinafina* este agentul cel mai des utilizat pentru tratarea micozelor cauzate de dermatofili. Derivații **124a-i** (Fig. 1.59), substituiți cu gupe nitro manifestă cea mai mare activitate biologică, aceasta confirmă că grupele acceptoare de electroni măresc activitatea antimicrobiană [118].

RAJASEKHAR, M. și colaboratorii săi [119], propun o serie de derivați calconici **125a-g** noi, cu următoarea structură:



125a-g

a R = 4-OCH_3, R^I = H
b R = 2-OCH_3, R^I = 4-OCH_3
c R = 2-OCH_3, R^I = 3-OCH_3
d R = 3-Cl, R^I = H
e R = 2-NO_2, R^I = H
f R = 4-NO_2, R^I = H
g R = 4-$N(CH_3)_2$, R^I = H

Fig. 1.60. Structura calconelor 125a-g substituite la inelul aromatic *A* calconic

Pentru compușii dați la fel au fost testate proprietățile antibacteriene. Rezultatele obținute redau următorul fapt: fragmentul 2-trifluorometilfuranic din structura calconelor **125a-g** cercetate (Fig. 1.60) mărește activitatea antimicrobiană pentru microorganismele *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* și *Pseudomonas aeruginosa*.

Pentru derivații calconici **126a-c** și **127a,b** cu următoarea structură (Fig. 1.61) a fost cercetată activitatea antimicrobiană:

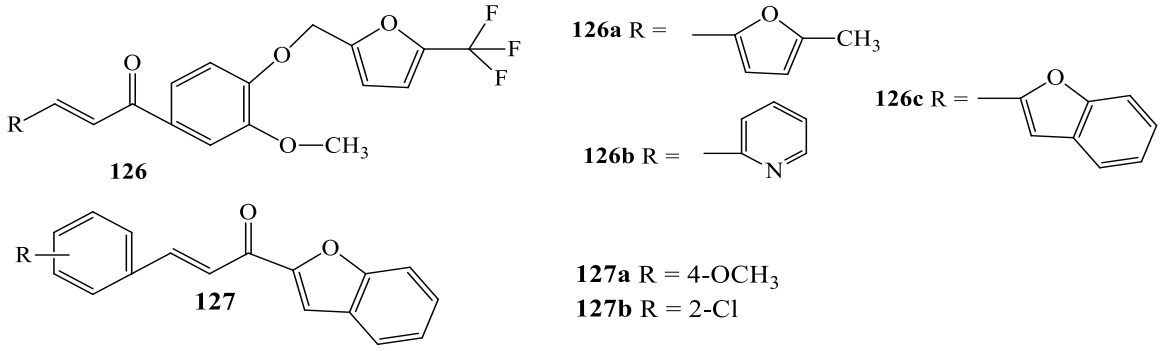


Fig. 1.61. Derivaților calconici 126a-c și 127a,b ce posedă proprietăți antimicrobiene

Fragmentele metilfuranice, piridinice și benzofuranice prezente în stuctura derivaților **125a-g** (Fig. 1.61) măresc activitatea antimicrobiană față de unele bacterii descrise mai sus. Are loc inhibarea destul de repede în comparație cu produsul martor *Ciproflaxacina* [119].

Derivații calconici **127a,b** (Fig. 1.61) indicați prezintă activitate antimicrobiană. Acești compușii pot fi utilizați la sinteza unor calcone heterociclice, care tot manifestă proprietăți biologice. Pentru obținerea acestor compuși heterociclici se utilizează hidratul de hidrazină, tiosemicarbazida, feniltiosemicarbazida ș.a. Activitatea antimicrobiană avansată poate fi explicată prin faptul că sunt prezente fragmentele heterociclice [120].

La o serie de calcone **128a-i** (Fig. 1.62), au fost cercetate proprietățile antibacteriene și antifungice, variind concentrația soluțiilor de la 1000 la 50 μg/mL.

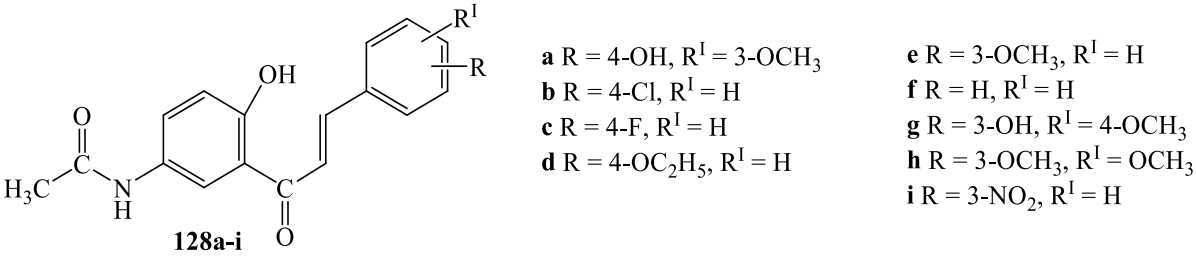


Fig. 1.62. Structura calconelor 128a-i obținute din N-(3-acetil-4-hidroxifenil)acetamidă

Rezultatele testării au demonstrat că compușii sintetizați **128a-j** manifestă proprietăți antifungice pentru *Candida albicans*. Compusul ce conține fluor prezintă o inhibare maximă de 17% la concentrația de 1000 μg/mL. Derivații calconici **128a-j** (Fig. 1.62) au fost testați și la activitatea antimicrobiană. Rezultatele obținute redau faptul că calconele de tipul dat nu manifestă

activitate asupra bacteriilor: *Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumonia* [11, 121].

În rezultatul investigării științifice recente asupra unui set de infecții virale umane și recenta boală *COVID-19* s-au dovedit a fi eficienți și unii derivați calconici. Acești produși mai întâi au fost testați pentru *SARS-CoV* [122-124]. Calconele substituite în inelele aromatice cu grupările de tipul metoxi, perhidroxi, cloropiridină, fluor, brom, s-au dovedit a fi active la inhibarea celulelor *SARS-CoV-2* [125, 126].

Pentru calconele ce conți nucleu de trimetilpirazină **129a-f**, **130a-d**, **131a-f** și **132a-d** (Fig. 1.63) a fost investigată relația structură-activitate antiproliferativă.

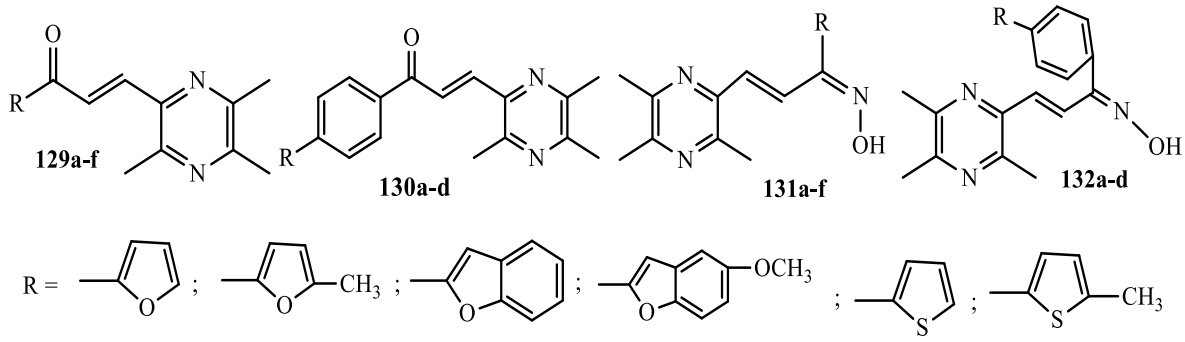


Fig. 1.63. Derivați noi ai calconelor ce conțin gruparea oximă

Derivații calconici **129a-k**, și **130a-k** (Fig. 1.63) au fost examinați pentru activitatea antiproliferativă *in vitro* utilizând o serie de celule canceroase umane cum ar fi: m*elanomul uman - A-375, cancer de sân - MCF-7, celule de adenocarcinom epitelial - A-549, cancer de colon uman - HT-29 și carcinom pulmonar uman - H-460. Foretinibul* și *Cisplatina* au fost utilizate ca martori pozitivi. Rezultatele obținute indică faptul că compușii unde este prezentă grupa oximă, manifestă activitate asemănătoare ca martorul *Foretinibul,* cei mai activi sunt compușii ce conțin în structură fragmente de 5-metoxibenzofuran [19, 48].

În prezent, o atenție deosebită se acordă studierii proprietăților fizico-chimice ale calconelor [127-131]. Derivații calconici **133a-e** (Fig. 164) se folosesc ca liganzi fluorescenți [131]. Afinitățile acestor liganzi au fost investigate la concentrații nanomolare, ceea ce, permite vizualizarea non-radioactivă în analiza farmacologică.

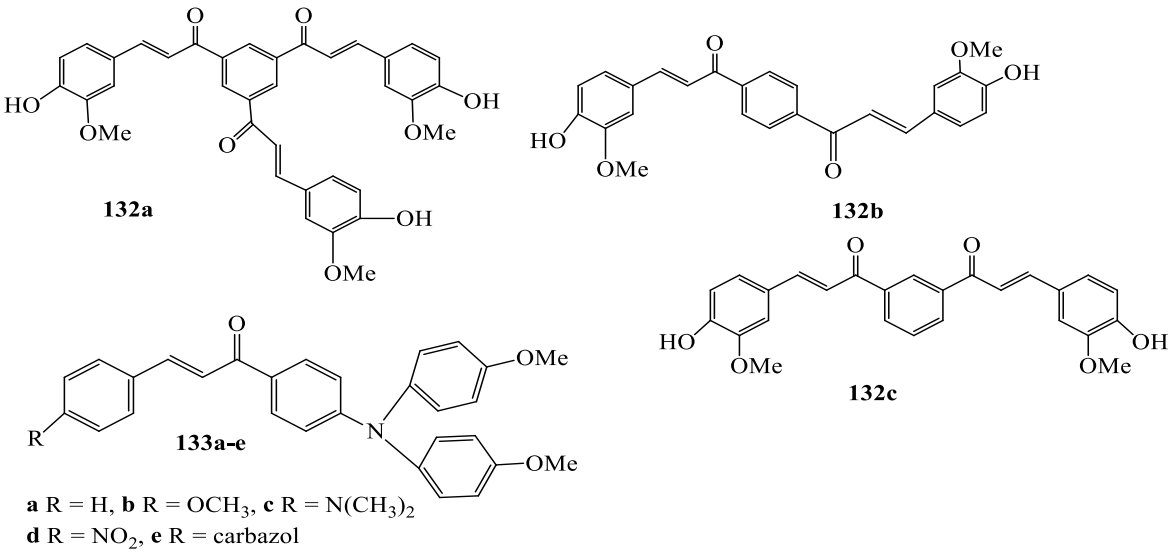


Fig. 1.64. Structura derivaților calconici 132a-c și 133a-e

Compușii **133a-e** manifestă fluorescență moderată și pot fi aplicați ca dispozitive electroluminiscente. Grupările NO_2, $N(CH_3)_2$ substituite în inelele aromatice *A* sau *B*, din scheletul calconic redau fluorescență derivaților. La fel, este cunoscut că derivații calconici care conțin fragmentul carbazolic sau naftalenic, sunt fluorescenți și pot fi folosiți la determinarea tiofenolului din apele marine [132-137].

1.4. Concluzii la capitolul I

Totalizând datele din literatură, prezentate în acest capitol se poate concluziona că, la momentul actual derivații calconici sintetici sunt un domeniu suficient de studiat. Modificarea inelelor aromatice în fragmente heterociclice, substituirea atomilor de hidrogen din inelele aromatice, modificarea grupei propenonice permite sinteza derivaților calconici sintetici noi, care să posede o gamă largă de proprietăți biologice.

Prezența atomilor de sulf și azot amplifică activitatea derivaților calconici, ceea ce îi face atractivi pentru cercetările ulterioare. Prin urmare, elaborarea metodelor noi de sinteză a derivaților calconici, inclusiv a compușilor calconici ce conțin sulf, constituie o problemă de cercetare actuală. Analiza datelor bibliografice existente confirmă că unele transformări ale calconelor se realizează cu scopul de a obține derivați calconici sintetici care să manifeste diferite proprietăți biologice.

Un interes deosebit îl posedă derivații tioureidocalconici și izotiocianatocalconici, care au o substanțială importanță industrială, legată de o serie de proprietăți biologice.

2. OBȚINEREA ȘI CERCETAREA DERIVAȚILOR NOI AI 1,3-ARIL(HETERIL)PROPENONELOR

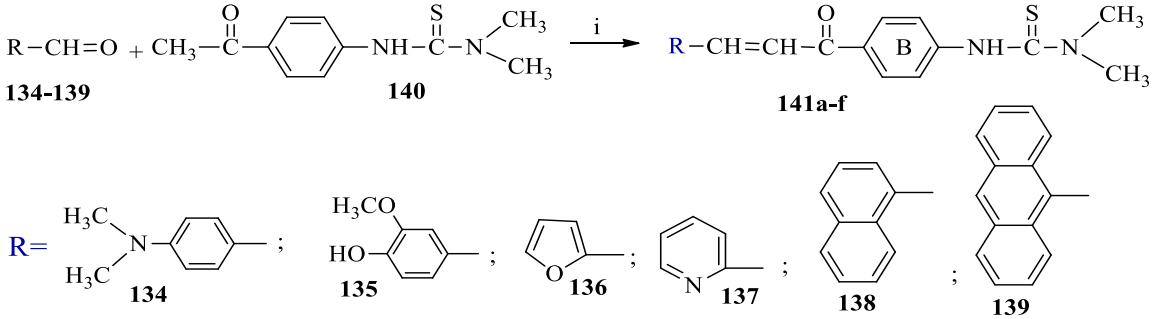
După cum s-a menționat în capitolul I, una din problemele de bază ale chimiei calconelor este studiul posibilităților de a modifica inelele benzenice *A* sau *B* și fragmentul propenonic, deoarece unii dintre acești derivați manifestă un spectru larg de activitate biologică [1-7, 138, 139].

În seriile 1,3-diaril- și 1,3-aril(heteril)propenonelor au fost depistați compuși biologic activi. Această clasă de compuși se obține prin condensarea aldehidelor aromatice cu acetilarenele substituite cu grupe donore sau acceptoare de electroni sau prin modificarea unor grupe ale compușilor funcționali. 1,3-Aril(heteril)propenonele cu grupe tioureice sau izotiocianato sunt puțin cercetate și au devenit obiectul nostru de studiu [45].

2.1. Obținerea și cercetarea unor 1,3-aril(heteril)propenone noi cu grupări tioureice

Analiza detaliată a datelor descrise în capitolul precedent a permis stabilirea direcțiilor de cercetare promițătoare în sinteza unor derivați de tip nou al calconelor. În literatura de specialitate sunt descrise metode de sinteză a diferitor izotiocianați [140, 141] din amine prin tratare cu tiofosgen. Ca metodă generala aceasta poate fi folosită și în cazul obținerii aminocalconelor. În așa mod, prin tratarea aminocalconelor cu tiofosgen pot fi obținute o serie de izotiocianatocalcone [35, 44]. În cercetările noastre noi am înlocuit utilizarea tiofosgenului cu disulfura de tetrametiltiuram (DTMT) [142]. Problema pe care o soluționează invenția este că tiuoreidoacetofenonele se obțin cu randamente de 71-83%.

În aceast subcapitol sunt propuse și cercetate unele metode de obținere a propenonelor **8a-f** cu grupe NH-CS-N$(CH_3)_2$. Pentru obținerea acestor produși s-a folosit reacția de condensare a aldehidelor **134-139** (Fig. 2.1) cu 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltioureea **140** după următoarea schemă:



Reagenți și condiții de reacție: i) condensarea în mediul acid - HCl(c) 60-70°C, 1.5h, 91% (**8a**), sau H_2SO_4(c) în dioxan, 25°C, 18h, 83% (**8c**); condensarea în mediul bazic - KOH, C_2H_5OH, 24h, 24-25°C, 56-89%; tratarea cu DTMT, DMF, 90-100°C, 2-5h, 71-83% (Tabelul 2.2).

Fig. 2.1. Sinteza 1,3-aril(heteril)propenonelor 141a-f ce conțin grupe 1,1-dimetiltioureice

3-(4-Acetilfenil)-1,1-dimetiltioureea **140** intermediară a fost obținută prin încălzirea 1-(4-aminofenil)etanonei **41** cu disulfura de tetrametiltiuram în dimetilformamidă la 90°C. S-a constatat că sulfura de carbon, adăugată la amestecul reactant, micșorează timpul de reacție până la 7 ore și majorează randamentul produsului final la 88-92% (Tabelul 2.1). Rolul catalitic al sulfurii de carbon este în deplin acord cu mecanismul de tiocarbonilare a aminelor aromatice [119-121].

Tabelul 2.1. Condițiile reacțiilor de interacțiune a 1-(4-aminofenil)etanonei 41 cu disulfura de tetrametiltiuram (DTMT) și randamentele reacțiilor

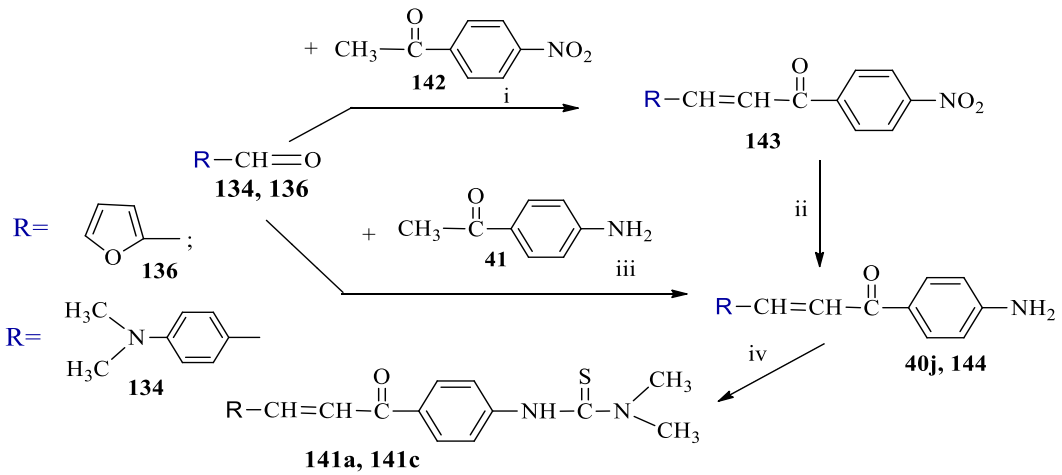
Nr. cercet.	Raportul reagenților, mol			Timpul reacției, h	Temperatura reacției, °C	Solventul	Rdt, %
	41	DTMT	CS_2				
1	1	1	-	384	45	DMF	49
2	1	1	1	384	45	DMF	56
3	1	0.5	-	18	80	DMF	50
4	1	0.5*	-	18	80	DMF	85
5	1	0.5*	-	25	80	Dioxan	70
6	1	0.5*	-	7	90	Dioxan	72
7	1	0.5*	0.5	7	90	DMF	88
8	1	0.6*	0.5	7	90	DMF	92
9	1	0.7*	0.5	6	90	DMF	92
10	1	0.6*	0.5	10	90	Dioxan	77

*DTMT se adaugă în rate mici

Un efect favorabil îl are și adăugarea disulfurii de tetrametiltiuram în rate mici, ceea ce contribuie la consumarea mai eficientă a reagentului [142, 143]. Esența invenției constă în utilizarea sulfurii de carbon ca activator, iar raportul molar al reagentului dat este de 0.5 mol. Rezultatele obținute sunt incluse în Tabelul 2.1. Cercetările respective au fost brevetate [142].

În cadrul cercetărilor efectuate s-a stabilit că procesul de condensare a furan-2-carbaldehidei **136**, a 2-piridincaboxialdehidei **137**, a 2-naftaldehidei 1**38** și antracen-9-carbaldehidei **139** cu 3-(4-acetifenil)-1,1-dimetiltioureea **140** decurge mai favorabil cu catalizatori bazici (Fig. 2.1). În urma mai multor cercetări s-a stabilit, că cel mai potrivit raport molar al reagenților - aldehidă : tiouree **140** : KOH este de 1:1:2. Randamentul 3-(4-(3-furan-2-il)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltioureei **141c** în timp de 24 h atinge 91%, randamentul 1,1-dimetil-3-(4-(3-(piridin-2-il)-acriloil)-fenil)tioureei **141d** și 3-(4-(3-(antracen-9-il)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltioureei **141f** în timp de 24 h atinge 89% și 83%. Pentru 1,1-dimetil-3-(4-(3-(naftalen-2-il)acriloil)fenil)tioureea **141e** randamentul în 24 h atinge 56% (Tabelul 2.2).

Sintezele efectuate au demonstrat faptul că cea mai eficientă și rapidă metodă de obținere a 3-(4-(3-furan-2-il)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltioureei **141c** este tratarea 1-(4-aminofenil)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-onei **143** cu DTMT, care se realizează în decurs de 5 ore la temperatura de 100°C cu un randament de 71%. Condensarea aldehidelor **134** și **135** cu 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltioureea **140** în cataliză bazică (KOH) decurge nesatisfăcător. Condensarea 4-(dimetiamino)benzaldehidei **134** cu 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltioureia **140** decurge cu succes în cataliză acidă, aldehida este activată prin protonare dublă la azot și la grupa carbonil. Prin utilizarea acidului clorhidric concentrat, reacția decurge 1.5 ore, la temperatura de 60-70°C, randament 91% (Tabelul 2.2). Propenona **141a** elimină în paralel dimetilamină și produsul finit conține impurități de izotiocianatopropenonă **145a** (Fig. 2.2). 3-(4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltioureea **141a** a fost obținută din 1-(4-aminofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona **40j** cu DTMT cu un randament de 83%.



Reagenți și condiții de reacție: i) HCl(c), 56-70°C, 87% (**143**), 4h, 87%; ii) Zn, NH_4Cl, DMF, 55-60°C, 1h, 72% (**40j**); iii) KOH, CH_3OH, 24h, 24-25°C, 65% (**40j**), 92% (**144**); iv) CS_2, DTMT, DMF, 90°C. 2h, 83% (**141a**), 71% (**141c**) (Tabelul 2.2).

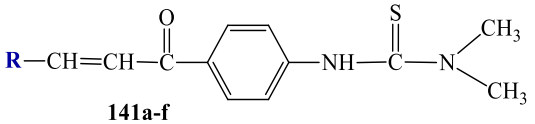
Fig. 2.2. Sinteza 3-(4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltioureei 141a

3-(4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltioureea **141a** se obține la tratarea aminocalconei **40j** cu DTMT în DMF la încălzire în prezență de sulfură de carbon. Obținerea 1-(4-aminofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-onei **40j** decurge mai eficient la reducerea nitrocalconei **143** cu praf de zinc la un pH slab acid, în prezență de clorură de amoniu în dimetilformamidă. Aceasta permite transformarea directă a aminocalconei, fără izolare din mediul de reacție în 3-(4-(dimetilamino)fenil-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-onă **145a** (Fig. 2.2).

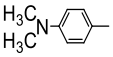
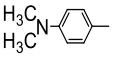
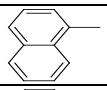
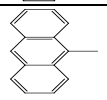
4-Hidroxi-3-metoxibenzaldehida **135,** fiind dezactivată de două grupe electronodonore se condensează cu 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltioureea **140** la încălzire (70°C) cu acid sulfuric în

dioxan. În așa condiții dure, 3-(4-(3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltioureea **141b** elimină dimetilamină și se transformă în 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-ona **145b**.

Tabelul 2.2. Condițiile de reacție utilizate la sinteza tioureelor 141a-f



141a-f

Compusul	R	Metode de obținere	Mediul de reacție și solventul utilizat	Timpul de reacție, h	Temperatura, °C	Rdt, %
141a		Metoda A Condensare în mediu acid	HCl (c)	1.5	60-70	91
141a		Metoda B Tratare cu DTMT	DMF	2	90	83
141c		Metoda A Condensare în mediu bazic	DMF, KOH, etanol	24	25	91
141c		Metoda B Condensare în mediu acid	Dioxan, H_2SO_4(c)	18	25	83
141c		Metoda C Tratare cu DTMT	DMF	5	100	71
141d		Condensare în mediu bazic	DMF, KOH, etanol	24	25	89
141e		Condensare în mediu bazic	DMF, KOH, etanol	24	25	56
141f		Condensare în mediu bazic	DMF, KOH, etanol	24	25	83

Structura compușilor sintetizați și prezența grupelor funcționale a fost confirmată prin metodele spectrale FT-IR, ^{1}H, ^{13}C RMN.

Datele *spectrale IR* ale compușilor **141a-f** evidențiază benzile de absorbție caracteristice grupării C=S (1322, 1321.9 cm^{-1}), grupării C=O (1639, 1651, 1675, 1666 cm^{-1}), NH (3320-3326 cm^{-1}). În *spectrele ^{1}H-RMN* sunt prezentate semnalele singlet ale grupărilor metil din pozițiile alifatice SC-N($\underline{CH_3}$)$_2$ (3.30, 3.31 cm^{-1}). Specifice pentru produsul **141a** sunt și semnalele singlet ale grupărilor metil din fragmentul N(CH_3)$_2$ al grupei 4-N,N-dimetilaminice din poziția C_4-fenil (3.03 cm^{-1}). Același semnal este la produșii **143** (3.09 cm^{-1}) și **40j** (3.11 cm^{-1}). Singletul pentru gruparea NH-R este în intervalul 9.23-9.36 cm^{-1} pentru **141a-f**. Sunt prezente semnalele 6.64-8.19 ppm pentru multipleții atomilor de hidrogen din inelele aromatice și ale legăturii duble

propenonice. *Spectrul ^{13}C-RMN* al produșilor **141a-f** atestă prezența grupelor C=O (187.82, 187.66, 188.79 ppm), C=S (181.39, 181.36, 179.70, 181.39, 182.09 ppm), C_4-N(CH_3)$_2$ la **141a** (152.40 ppm), $C_{4'}$-NH la toți compușii **141a-f** (144.73, 144.47, 144.40, 144.07 ppm), 122.62, 121.84, 119.30 (=C_2), 146.60, 145.75, 145.30 (C_3=). Aceste rezultatele confirmă structura compușilor obținuți.

Metode de sinteză a 1,1-dimetiltioureelor 140 și 141a-j

3-(4-Acetilfenil)-1,1-dimetiltioureea 140

Într-un balon prevăzut cu refrigerent ascendent se încălzește la 90^{o}C amestecul format din 1680 mg (12.4 mmol) 1-(4-aminofenil)etanonă **41**, 460 mg (6 mmol) sulfură de carbon și 7 mL dimetilformamidă, la care se adaugă 2000 mg (8.3 mmol) disulfură de tetrametiltiuram (DTMT) în rate a câte 500 mg timp de 4 ore. Încălzirea continuă încă 2-3 ore, până când placa cromatografică indică consumul total de DTMT. Amestecul reactant se lasă timp de 24 ore la rece, produsul de reacție se sedimentează și se filtrează. Solventul se distilează la presiune redusă la 80-85^{o}C. Astfel se obține un amestec de tiouree și sulf. Sulful se extrage cu benzen (de trei ori cu 3 ml de benzen) la 80^{o}C, iar tioureea **140** puțin solubilă se filtrează. Din filtrat se distilează benzenul, iar produsul rămas se tratează cu acid clorhidric concentrat, în care se dizolvă tioureea. Sulful insolubil se filtrează, iar soluția acidă se diluează cu apă și se răcește. Se obține tioureea **140** cu p.t. 179-180^{o}C (cu descompunere), R_f = 0.50 (eluent benzen : acetonă 2:1) [144]. Analogic 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltioureea a mai fost obținută prin aceeași metodă, modificându-se unele condiții de reacție [142]. Rezultatele obținute sunt incluse în Tabelul 2.1. Randamentul produșilor sintetizați este de 88-92%. p.t.= 179-180^{o}C.

3-(4-Acetilfenil)-1,1-dimetiltioureea **140. (**88-92%), p.t.= 179-180^{o}C Calculat %: C 59.43; H 6.35; N 12.60; $C_{11}H_{14}N_2OS$. Găsit. %: C 59.57; H 6.29; N 12.63. IR (KBr), cm^{-1}: 3324.2 (s, NH), 1639.3 (m, C=O), 1321.6 (m, C=S). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 9.30 (s, 1H, NH), 7.5-7.9 (m, 4H, -C_6H_4), 3.24 (s, 6 H, SC-N(CH_3)$_2$), 2.5 (s, 3 H, (CH_3). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 189.84 (C=O), 181.23 (C=S), 145.20 (C_4 (fenil)), 137.40 (C_1 (fenil)), 130.30 (C_2, C_6 (fenil)), 126.52 (C_3, C_5 (fenil)), 26.84 (CH_3), 40.41, 40.20 (1,1-(CH_3-N-CH_3)tiouree).

3-(4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltioureea 141a

Metoda A: Amestecul format din 750 mg (5 mmol) de 4-(dimetilamino)benzaldehidă **134**, 1100 mg (5 mmol) de 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltiouree **140** și 3 mL acid clorhidric concentrat se încălzește lent până la temperatura de 60^{o}C, apoi se menține la această temperatură 1 h.

Amestecul reactant se neutralizează, apoi precipitatul se extrage cu cloroform. Sfârșitul reacției se identifică prin cromatografia în strat subțire (CSS). Produsul cristalin se recristalizează din amestecul format din dimetilformamidă și etanol (DMF:etanol (4 : 2)). Randametul produsului este de 91%.

Metoda B: Într-un balon prevăzut cu refrigerent ascendent se încălzește la 90°C timp de 2 ore amestecul format din 530 mg (2 mmol) de 1-(4-aminofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-onă **40j**, 76 mg (1 mmol) de sulfură de carbon și 5 mL de dimetilformamidă, la care se adaugă 2000 mg (8.3 mmol) de disulfură de tetrametiltiuram. Cromatografic se controlează consumul substanțelor inițiale. După distilarea dimetilformamidei, din amestecul rămas se extrage sulful. Recristalizarea produsului de reacție **141a** este efectuată în cloroform. Randametul produsului este de 83%.

3-(4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltioureea **141a**. Randament: Metoda A – 91%. Metoda B – 83%. p.t. = 166-167°C. Calculat, %: C 67.96; H 6.56; N 11.89. $C_{20}H_{23}N_3OS$. Găsit, %: C 67.98; H 6,59; N 11.90. IR (KBr), cm^{-1}: 3324 (s, NH), 1321.9 (m, C=S), 1639.5 (m, C=O). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 9.29 (s, 1H, NH), 8.07-6.74 (m, 10H, -C_6H_4 și CH=CH), 3.03 (s, 6 H, N(CH_3)$_2$), 3.30 (s, 6 H, SC-N(CH_3)$_2$). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 187.82 (C=O), 181.39 (C=S), 152.40 (C_4 (fenil-N(CH_3)$_2$)), 145.75 (C_3=), 144.73 ($C_{4'}$ (fenil-NH)), 133.82 ($C_{1'}$ (fenil)), 123.90 (C_1 (fenil)), 112.24 (C_2, C_6 (fenil)), 123.79 (C_1 (fenil)), 131.11 ($C_{2'}$, $C_{6'}$ (fenil)), 128.84 (C_3, C_5 (fenil)), 127.24 ($C_{3'}$, $C_{5'}$ (fenil)), 122.62 (=C_2), 41.65 (CH_3-N-CH_3)), 41.61 (CH_3-N-CH_3)), 40.44, 40.23 (1,1-(CH_3-N-CH_3)tiouree).

Pentru a obține 3-(4-(3-(4-(dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltioureea **141a** prin metoda dată, mai întâi a fost obținută 1-(4-aminofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona **40j**. Această aminocalconă se obține prin metoda cunoscută, din 2980 mg (20 mmol) de 4-(dimetilamino)benzaldehidă **134** și 2700 mg (20 mmol) de 1-(4-aminofenil)etanonă **41**. La început 4-(dimetilamino)benzaldehida **134** se dizolvă în 4 mL de metanol la care se adaugă amestecul format din 112 mg (2 mmol) de KOH dizolvat în 2 mL de metanol. După 15 min cu picătura la agitare se adaugă soluția de 1-(4-aminofenil)etanonă **41** dizolvată în 2 mL de alcool metilic. Reacția decurge 24 h la temperatura de 24-25°C. Amestecul de reacție se acidulează cu HCl de 2N. Randamentul este de 65%. Rf = 0.39 (eluent benzen:etilacetat 10:2). p.t. = 178-179°C. Aminocalcona este descrisă în literatura de specialitate [132,145].

1-(4-Aminofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona **40j** a fost obținută prin metoda optimizată, din 3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-onă **143** (Fig. 2.2). Nitrocalcona **143** [132], se obține prin reacția de condensare în mediul acid a 4-

(dimetilamino)benzaldehidei **134** cu 1-(4-nitrofenil)etanona **142**. Amestecul format din 4470 mg (30 mmol) de 4-(dimetilamino)benzaldehidă **134**, 4950 mg (30 mmol) 1-(4-nitrofenil)etanonă **142** și 18 mL de HCl concentrat se agită la temperatura de 65-70°C timp de 4 ore. După neutralizarea amestecului reactant cu soluție de $NaHCO_3$, produsul de reacție se precipită, iar după uscare este recristalizat din etilacetat. Se obțin 87% de nitrocalconă **143**.

3-(4-(Dimetilamino)fenil)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona **143**. (87%), p.t. = 188-189°C. ^{1}H RMN ($CDCl_3$), ppm 8.37-6.75 (m, 10H, -C_6H_4 și -CH=CH), 3.09 (s, 6H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$), ppm:188.09 (C=O), 152.86 ($C_{4'}$ (fenil-4-NO_2)), 148.4 (C_4 (fenil)), 143.94 (C_3=), 139.7 ($C_{1'}$ (fenil)), 131.69 ($C_{2'}$ (fenil)), 128.9 (C_2 (fenil)), 126.3 ($C_{3'}$, $C_{5'}$ (fenil)), 126.1 (C_1-fenil), 124.21 (=C_2), 112.23 (C_3 (fenil)), 40.67, 40.46 (N(CH_3)$_2$). Rezultatele obținute corespund cu datele spectrale descrise în literatură [146].

În continuare, nitrocalcona **143** prin reacția de reducere cu Zn și NH_4Cl, permite să obținem 1-(4-aminofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona **40j**. La amestecul format din 5920 mg (20 mmol) de 3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-onă **143**, 10 mL de DMF, 2000 mg (30 mmol) de NH_4Cl, 10 mL de H_2O se adaugă în cantități mici 7000 mg (100 mmol) praf de Zn sub agitare continuă și se verifică ca temperatura de reacție să nu depășească 55°C. După 30 de minute amestecul se încălzește la temeratura de 60°C timp de o oră. Aminocalcona **40j** se extrage cu cloroform. Se purifică prin metoda cromatografia de coloană, eluent benzen:cloroform (10:2). Rf = 0.78. Se obține produsul final cu randament de 72%. p.t. = 178-179°C. Structura 1-(4-Aminofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-onei **40j** a fost determinată aplicând spectroscopia ^{1}H, și^{13}C RMN.

1-(4-Aminofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona **40j**. (72%), p.t. = 178-179°C. ^{1}H NMR (DMSO-d_6), ppm: 4.082 (s, 2H, NH_2), 3.03 (s, 6H, N(CH_3)$_2$), 7.93-6.68 (m, 10H, -C_6H_4 și CH=CH), 3.30 (s, 6H, SC-N(CH_3)$_2$). ^{13}C NMR (DMSO-d_6), ppm: 186.6 (C=O), 153.5 ($C_{4'}$ (fenil-4-NH_2)), 151.9 (C_4 (fenil)), 143.6 (C_3=), 131.0 ($C_{2'}$ (fenil)), 130.7 (C_2, C_6 (fenil)), 126.3 ($C_{1'}$ (fenil)), 122.9 (=C_2), 116.2 $C_{5'}$ (fenil)), 114.1 ($C_{3'}$ (fenil)), 111.3 (C_3, C_5 (fenil)), 40.46, 40.1 (N(CH_3)$_2$).

Confirmarea structurii moleculare a fost efectuată cu ajutorul difracției razelor X pe monocristal (Fig. 2.3).

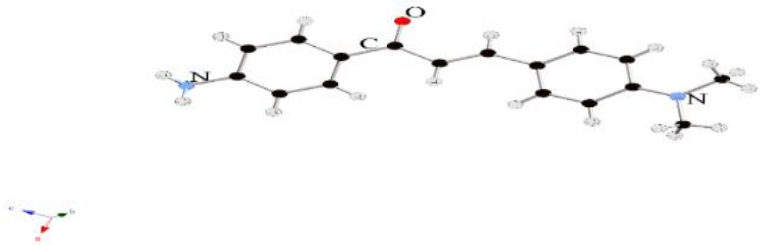


Fig. 2.3. Structura moleculară a aminocalconei 40j

3-(4-(3-Furan-2-il)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltioureea 141c

Metoda A: La soluția formată din 2220 mg (10 mmol) de 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltiouree **140** și 6 mL de dimetilformamidă se adaugă la agitare 1000 mg (12 mmol) de hidroxid de potasiu, dizolvat în 4 mL de etanol, apoi se picură 1150 mg (12 mmol) de furan-2-carbaldehidă **136**, dizolvată în 4 mL de etanol, la temperatura de 5-10ºC. Amestecul reactant se lasă la temperatura camerei timp de 12 h, apoi soluția se filtrează de impurități și se tratează cu acid clorhidric până la mediul slab acid. Se obține propenona **141c** cu un randament de 91%.

Metoda B: La 6 mL de dioxan, prin agitare la temperatura de 10-28ºC, se introduc 500 mg (5 mmol) de H_2SO_4(c). În continuare se adaugă 480 g (5 mmol) de furan-2-carbaldehidă **136** și 1100 mg (5 mmol) de 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltiouree **140**. Amestecul este lăsat timp de 18 ore la temperatura camerei. Mediul de reacție se neutralizează cu soluție de $NaHCO_3$ și se extrage cu benzen. Solventul se distilează, iar produsul **141c** se purifică cromatografic pe silicagel (eluent: benzen-acetonă 6: 1). Randament 83%.

Metoda C: Produsul **141c** a fost obținut și din 1-(4-aminofenil)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona **144**. Aminocalcona **144** respectivă este descrisă în literatură [147]. Derivatul calconic **144** se obține prin reacția de condensare în mediul bazic a 1-(4-aminofenil)etanonei **41** cu furan-2-carbaldehida **136**. La soluția formată din 560 mg (10 mmol) de KOH și 1 mL de etanol se adaugă 1490 mg (11 mmol) de 1-(4-aminofenil)etanonă **41** dizolvată în 3 mL de etanol. Amestecul respectiv se menține în baia cu gheață, și prin picurare se adaugă soluția formată din 960 mg (10 mmol) de furan-2-carbaldehida **136** dizolvată în 2 mL de etanol. Reacția decurge la temperatura de 24-25ºC timp de 24 h. La diluție cu apă distilată produsul de reacție se sedimentează. Se obține produsul **144** cu un randament de 92%.

Amestecul format din 640 mg (3 mmol) de 1-(4-aminofenil)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-onă **144**, 860 mg (3.6 mmol) de DTMT, 76 mg (1 mmol) de sulfură de carbon, 4 mL de DMF se încălzește la 100ºC timp de 5h. Cromatografic se verifică consumul substanțelor inițiale. Randamentul produsului **141c** sintetizat este de 71%.

3-*(4-(3Furan-2-il)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltioureea* **141c**. Randament: Metoda A – 91%. Metoda B – 83%. Metoda C – 71%. p.t.=163-165ºC. Calculat, %: C 63.98; H 5.37; N 9.33. $C_{16}H_{16}N_2O_2S$. Găsit, %: C 64.01; H 5,33; N 9.38. IR (KBr), cm^{-1}: 3326 (m, NH), 1322 (p, C=S), 1651 (m, C=O). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 9.33 (s, 1H, NH), 8.04-6.70 (m, 9H, -C_6H_4, furan-2-il și CH=CH), 3.30 (s, 6H, -N(CH_3)$_2$). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 187.66 (C=O), 181.36 (C=S), 151.73 (C_2 (furan-2-il)), 146.31 ($C_{4'}$ (fenil-NH)), 146.49 (C_5 (furan-2-il)), 113.58 (C_3 furan-2-il)), 112.32 (C_4 furan-2-il)), 132.87 ($C_{2'}$ (fenil)), 130.34 ($C_{3'}$ (fenil)), 127.80 (C_3 (fenil)), 129.02 ($C_{6'}$ (fenil)), 119.30 (=C_2), 41.64, 41.65 (1,1-(CH_3-N-CH_3)tiouree).

1,1-Dimetil-3-(4-(3-(piridin-2-il)-acriloil)-fenil)tioureea 141d

La soluția formată din 2220 mg (10 mmol) de 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltiouree **140** și 6 mL de dimetilformamidă se adaugă sub agitare 1120 mg (20 mmol) de hidroxid de potasiu, dizolvat în 4 mL de etanol, apoi se picură 1280 mg (11.96 mmol) de 2-piridincarboxialdehidă **137**, dizolvată în 4 mL de etanol, la temperatura de 5-10ºC. Amestecul reactant se lasă la temperatura camerei timp de 24 h, apoi soluția se filtrează de impurități și se neutralizează până la pH= 7-8. Se obține produsul **141d** cu un randament de 89%, p.t.=180-182ºC.

1,1-Dimetil-3-(4-(3-(piridin-2-il)-acriloil)-fenil)tioureea **141d**. (89%), p.t.=180-182ºC. Calculat %: C 65.57; H 5.50; N 13.49. $C_{17}H_{17}N_3OS$. Găsit. %: C 65.62; H 5.52; N 13.48. IR (KBr), cm^{-1}: 1314.9 (p, C=S), 1660.8 (m, C=O), 3326 (m, NH). IR FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3140 N-H, 1659.92 C=O, ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 9,36 (s, 1H, NH), 8.19-7.43 (m, 10H, =CH, -C_6H_4, (2-Py)), 3.30 (s, 6H, N(CH_3)$_2$. ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 187.82 (C=O), 181.39 (C=S), 147.93 (C_5 (2-Py)), 144.73 (C_3**=)**, 144.47 ($C_{4'}$ (fenil-NH)), 126.97 (=C_2), 154.79 (C_1 (2-Py)), 136.82 (C_3 (2-Py)), 133.37 ($C_{1'}$ (fenil)), 131.11 ($C_{2'}$ (fenil)), 128.84 ($C_{4'}$ (fenil)), 40.44, 40.23 (1,1-(CH_3-N-CH_3)tiouree).

1,1-Dimetil-3-(4-(3-(naftalen-2-il)acriloil)fenil)tioureea 141e

La soluția formată din 2220 mg (10 mmol) de 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltiouree **140** și 4 mL de etanol se adaugă soluția formată din 1.12 g de KOH și 2 mL de etanol. După 15 min la amestecul dat se adaugă cu picătura sub agitare continuă 1.4 ml (0.01 mol) de 2-naftaldehidă **138** dizolvată în 2 mL de etanol. Reacția decurge la temperatura de 24-25ºC. După 24 h amestecul se acidulează cu HCl (1M) până amestecul are pH=7. Se obțin 1.95 g de produs **141e**. R_f = 0.24 (eluent benzen:etilacetat 10:2). Randament 56%. p.t.=183-185ºC.

1,1-Dimetil-3-(4-(3-(naftalen-2-il)acriloil)fenil)tioureea **141e**. (56%), p.t.=183-185ºC. Calculat %: C 73.30; H 5.59; N 7.77; $C_{26}H_{22}N_2OS$. Găsit. %: C 73.23; H 5.48; N 7.65. FT-IR

(ν_{max}, cm^{-1}): 1309.24 (C=S), 1675.09 (m, C=O), 3147.4 (m, NH). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 9.23 (s, 1H, NH), 8.08-6.64 (m, 10H, -C_6H_4 şi CH=CH), 3.31 (s, 6 H, N(CH_3)$_2$). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 188.79 (C=O), 182.09 (C=S), 145.3 (C_3=), 144.07 ($C_{4'}$ (fenil-NH)), 133.60 (C_2 (2-naftalen)**)**, 133.92 ($C_{1'}$ (fenil)), 128.08 (C_1, C_5 (naftalen-2-il)), 127.71 (C_4, C_8 (naftalen-2-il)), 126.30 (C_7, C_6 (naftalen-2-il)), 126.02 (C_3 (naftalen-2-il)), 125.98 ($C_{2'}$ (fenil)), 121.84 (=C_2), 41.06, 41.10. (1,1-(CH_3-N-CH_3)tiouree).

3-(4-(3-(Antracen-9-il)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltioureea 141f

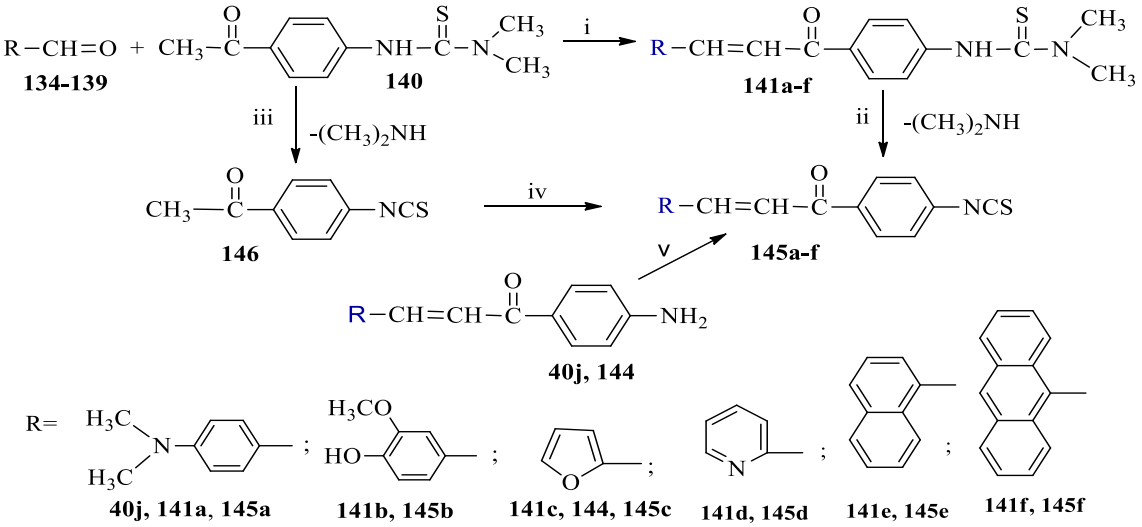
La soluţia formată din 2220 mg (10 mmol) de 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltiouree **140** şi 6 mL de dimetilformamidă se adaugă sub agitare 1120 mg (20 mmol) de hidroxid de potasiu, dizvolvat în 4 mL de etanol, apoi se picură 2470 mg (12 mmol) de antracen-9-carbaldehidă **139**, dizolvată în 4 mL de dimetilformamidă, la temperatura de 5-10^{o}C. Amestecul reactant se lasă la temperatura camerei timp de 24 h, apoi soluţia se filtrează de impurităţi şi se acidulează cu acid clorhidric până la mediul slab acid (pH=6). R_f = 0.31 (eluent benzen:acetonă 2:1). Se obţine tioureidocalcona **141f** cu p.t.=169-170^{o}C.

3-(4-(3-(Antracen-9-il)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltioureea **141f**. (83%), p.t.=169-170^{o}C. Calculat %: C 76.07; H 5.40; N 6.82; $C_{26}H_{22}N_2OS$. Găsit. %: C 76.79; H 5.29; N 6.63. FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 1651.70 (p, C=O), 1314.63 (p, C=S), 3320 (m, NH). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 3.30 (s, 6 H, N(CH_3)$_2$), 8.07-6.74 (m, 15H, antracen-9-il, -C_6H_4 şi CH=CH), 9.29 (s, 1H, NH). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 187.82 (C=O), 181.39 (C=S), 146.60 (C_3=**)**, 144.40 ($C_{4'}$ (fenil)), 135.67 ($C_{1'}$ (fenil)), 132.63 (C_9 (antracen-9-il)), 131.75 ($C_{2'}$ (fenil)), 128.96 (C_4, C_8 (antracen-9-il)), 128.78 (C_5 (antracen-9-il)), 127.22 ($C_{3'}$ (fenil)), 125.91 (C_1 (antracen-9-il)), 125.53 (C_2, C_6 (antracen-9-il)), 125.53 (C_3, C_7 (antracen-9-il)), 123.80 (C_{10} (antracen-9-il)), 123.47 (=C_2), 41.67, 40.66 (1,1-(CH_3-N-CH_3)tiouree).

Astfel, a fost demonstrată utilitatea metodei de sinteză a 1,3-aril(heteril)propenonelor cu grupări tioureice. 3-(4-Fenil, heteril)acriloil)fenil-1,1-dimetiltioureele s-au obținut prin reacții de condensare în cataliza bazică sau cataliza acidă a unor aldehide aromatice și alifatice cu 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltioureea. În cadru cercetărilor efectuate s-a stabilit că procesul de condensare a furan-2-carbaldehidei, 2-piridincarboxialdehidei, 2-naftalenaldehidei și antracen-9-carbaldehidei cu 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltioureea decurge mai favorabil cu catalizatori bazici. Condensarea 4-(dimetilamino)benzaldehidei și 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei cu 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltioureea decurge cu succes în cataliză acidă.

2.2. Sinteza și cercetarea unor 1,3-aril(heteril)propenone noi cu grupări izotiocianato

În scopul obținerii derivaților calconici ce conțin un inel benzenic substituit cu grupa izotiocianato, noi am elaborat metode eficiente de sinteză a izotiocianatopropenonelor **145a-f**, pornind de la 1,1-dimetiltioureele **141a-f** sintetizate anterior conform schemei:



Reagenți și condiții de reacție: i) condensarea în mediul acid - HCl(c) 60-70ºC, 1.5h, 91% (**141a**), sau H_2SO_4(c) în dioxan, 25ºC, 18h, 83% (**141c**); condensarea în mediul bazic - KOH, C_2H_5OH, 24h, 24-25ºC, 56-89%; tratarea cu DTMT, DMF, 90-100ºC, 2-5h, 71-83% (Tabelul 2.2); ii) reacții de dezaminare: HCl(g), H_2SO_4 (c) în dioxan, 60-80ºC, 1-2h, 54-88%; CO_2, *para*-xilen, 125-135ºC, 3h, 63-72%; CH_3COCl, $(CH_3CO)_2O$, solvent benzen, cloroform sau etilacetat, reflux, 2-3h, 53-94%; iii) H_2SO_4 (c), dioxan, 80ºC, 2-3h, 86%; iv) HCl(c) sau H_2SO_4(c), cloroform sau dioxan, 25-70ºC, 1.5-2h, 49-91%, (Tabelul 2.3); v) $CSCl_2$, cloroform, $NaHCO_3$ sau $CaCO_3$, H_2O, 2h, 86% (**145a**), 83% (**145b**).

Fig. 2.4. Metode de sinteză a izotiocianatopropenonelor 145a-f

4-Hidroxi-3-metoxibenzaldehida **135**, fiind dezactivată de două grupe electronodonore, se condensează cu 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltioureea **140** la încălzire (60-70ºC) cu acid sulfuric în dioxan. În asemenea condiții propenona **141b** elimină dimetilamina și se transformă în 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-onă **145b**. Randamentul reacției constituie 54% (Tabelul 2.3).

Dar este posibilă și dezaminarea 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltioureei **140** în 1-(4-izotiocianatofenil)etanonă **146** și condensarea ei cu 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehida **135**. Această posibilitate a fost confirmată prin condensarea directă a 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei **135** cu 1-(4-izotiocianatofenil)etanona **146**, când propenona **145b** se obține cu un randament de 72% (Fig.2.4). Randamentul redus al izotiocianatopropenonei **145b** este cauzat de reacția secundară

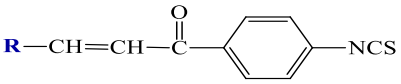
dintre grupele NCS și CH=O ale reagenților, care devine principală atunci când amestecul reactant se încălzește la reflux. Izotiocianatocalconele **145a**, **145c** la fel au fost obținute prin metoda dată. Avantajul acestei metode este că izotiocianatocalcona **145a** se obține într-o singură etapă cu un randament de 91% [143]. Metoda clasică de transformare a aminocalconei **40j** în izotiocianatocalcona **145a** cu utilizarea sulfurii de carbon și trietilaminei dă rezultate insuficiente. La temperatura de 5-20^{o}C, timp de 48 ore conținutul produsului **145a** este dificil de izolat din amestecul de reacție. Dacă amestecul reactant se tratează în continuare cu clorformiat de etil, se obțin numai urme de izotiocianatocalconă **145a**.

O cale de obținere a izotiocianatocalconelor **145a**, **145c** cuprinde pe primul plan obținerea 1-(4-aminofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-onei **40j** și a 1-(4-aminofenil)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-onei **144** apoi tratarea ulterioară a acestora cu tiofosgen. Izotiocianatocalcona **145a** se obține cu un randament de 86%, iar izotiocianatocalcona **145c** se obține cu randament de 83% (Fig. 2.4). Pentru a exclude utilizarea tiofogenului s-au cercetat și alte metode care sunt descrise în acest capitol și expuse în Tabelul 2.3.

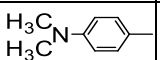
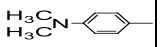
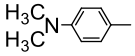
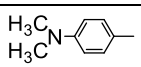
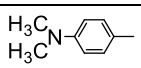
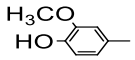
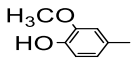
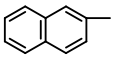
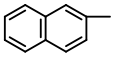
Pentru 3-(4-(dimetilamino)fenil-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-ona **145a**, 3-(furan-2-il)-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-ona **145c**, 1-(4-izotiocianatofenil)-3-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona **145e** și 3-(antracen-9-il)-1-(4-izotiocianatofenil)-prop-2-en-1-ona **145f** au fost cercetate căi de sinteză, care includ eliminarea dimetilaminei de la propenonele **141a**, **141c**, **141e** și **141f** respective la acțiunea unor agenți cu caracter acid (Fig. 2.4). La sinteza 3-(4-(dimetilamino)fenil-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-onei **145a**, 1-(4-izotiocianatofenil)-3-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-onei **145e** și 3-(antracen-9-il)-1-(4-izotiocianatofenil)-prop-2-en-1-onei **145f** cel mai potrivit reagent este anhidrida acetică (Tabelul 2.3), iar în cazul obținerii 3-(furan-2-il)-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-onei **145c**, condiția optimală este dezaminarea 3-(4-(3-furan-2-il)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltioureei **141c**. Această reacție este mai eficientă pentru condiția când dezaminarea se face cu acid sulfuric în dioxan. Tioureile **141a** și **141c** la încălzire (125-135^{o}C) în *para*-xilen elimină lent dimetilamină, transformîndu-se în izotiocianatopropenonele **145a**, **145c** [148-151]. Randamentul acestora crește, dacă prin amestecul reactant se trece un curent de dioxid de carbon, dar este mai mic decât în cazul altor reagenți (Tabelul 2.3). Efectul dat se explică prin acțiunea favorabilă de utilizare a curentului de CO_2, care scoate dimetilamina din mediul reactant și este posibilă de asemenea accelerarea reacției prin formarea unui complex activ dintre substrat și CO_2 (Fig. 2.4). Toți produșii de reacție sunt compuși cristalini colorați (galben-oranj), culoarea produșilor **145a-f** diferă în dependență de ce fragment aldehidic sau grupe cromofore conțin.

Sfârșitul reacțiilor și puritatea intermediară a compușilor individuali a fost identificată cromatografic în strat subțire (CSS), utilizându-se sisteme de solvenți organici.

Tabelul 2.3. Condițiile reacției de transformare a tioureelor 141a-f în izotiocianatopropenonele 145a-f



145a-f

Compus	**R**	**Reagenți**	**Solvent**	**Timpul de reacție, h**	**Temperatura °C**	**Rdt, %**
145a		Metoda A $(CH_3CO)_2O$	benzen	2	Reflux	92
145a		Metoda B CH_3COCl	benzen	3	70	91
145a		Metoda C CO_2	*para*-xilen	3	125-135	72
145a		Metoda D HCl(g)	cloroform	3	70	88
145a		Metoda E HCl(c), **146**	cloroform	2	45	91
145b		Metoda A H_2SO_4(c)	dioxan	1.5	60-70	54
145b		Metoda B H_2SO_4(c), **146**	dioxan	1.5	60-70	72
145c		Metoda A $(CH_3CO)_2O$	benzen	1	Reflux	68
145c		Metoda B H_2SO_4(c)	dioxan	2	80	82
145c		Metoda C HCl(g)	dioxan	2	90	76
145c		Metoda D CH_3COCl	benzen	2	Reflux	70
145c		Metoda E CO_2	xilen	3	125-135	63
145c		Metoda F H_2SO_4(c), **146**	dioxan	2	25	49
145d		$(CH_3CO)_2O$	etilacetat	3	Reflux	53
145e		Metoda A HCl(c), **146**	cloroform	2	Reflux	70
145e		Metoda B $(CH_3CO)_2O$	cloroform	2	Reflux	72
145f		Metoda A CH_3COCl	cloroform	6	Reflux	80
145f		Metoda B $(CH_3CO)_2O$	cloroform	4	Reflux	94

Structura izotiocianatocalconelor **145a-f** sintetizate (Fig. 2.4). a fost studiată și confirmată cu ajutorul spectrelor ^{1}H RMN, ^{13}C RMN și IR.

Datele *spectrelor IR* ale compușilor **145a-f** evidențiază benzile de absorbție caracteristice grupării NCS la 2049, 2048, 2116, 2115.60 cm^{-1} și a grupării C=O la 1641, 1652, 1659 cm^{-1}. Dispar benzile de absorbție NH (3320-3326 cm^{-1}) caracteristice pentru tioureile **141a-f**.

În *spectrele ^{1}H RMN* sunt prezente semnalele 6.74-8.20 ppm pentru multipleții atomilor de hidrogen din inele aromatice și a legăturii duble propenonice. Pentru 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-ona **145b** sunt caracteristice semnalele singlet pentru gruparea metil din OCH_3 la 3.88 ppm. Semnalul pentru singlet caracteristic grupării metil din $N(CH_3)_2$ apare și la produsul **145a** la 3.02 ppm. *Spectrele ^{13}C RMN* atestă prezența grupei C=S (181.39, 180.69, 179.49 ppm), semnalul atomilor de carbon din gruparea C=O (188.07, 187.82, 187.99, 187.62, ppm), semnalul atomilor de carbon din inelul benzenic de care este legată gruparea NCS (137.20 – 137.11 ppm). Legătura dublă propenonică carcteristică pentru toți derivații **145a-f** este la 145.68 – 145.00 ppm (C_3=) și 122.59 – 121/06 ppm (=C_2). Diferit pentru compusul **145b** este semnalul la 56.31 ppm pentru carbonul metilic din grupa OCH_3. La fel aceleași semnale sunt la derivatul calconic **145a**, la 40.65, 40.44 ppm ($(CH_3)_2N$). Pentru izotiocianatocalconele **145d** se deosebesc semnalele atomilor de carbon din inelul piridin-2-il 153.39 (C_2 (2-Py)), 148.78 (C_6 (2-Py)), 137.66 (C_3 (2-Py)), iar pentru compusul **145e** se deosebesc semnalele atomilor de carbon din gruparea naftalen-2-il, 133.62 ppm (C_2 (naftalen-2-il)), 128.4 ppm (C_4 (naftalen-2-il)), 127.02 ppm (C_1 (naftalen-2-il)), 125.12 ppm (C_3 (naftalen-2-il)) sau din gruparea antracen-9-il, 133.41 ppm (C_9 (antracen-9-il)), 131.20 ppm (C_2 (antracen-9-il)), 129.28 ppm (C_4 (antracen-9-il)), 125.83 ppm (C_3 (antracen-9-il)), 121.49 ppm (C_{10} (antracen-9-il)) la compusul **145f**.

Variante de sinteză a izotiocianatopropenonelor 145a-f și a 1-(4-izotiocianatofenil) - etanonei 146 pentru elucidarea condițiilor optimale

3-(4-(Dimetilamino)fenil-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-ona 145a

Metoda A: Amestecul format din 1770 mg (5 mmol) de 3-(4-(3-(4-(dimetilamino)fenil)acriloil)-fenil)-1,1-dimetiltiouree **141a**, 250 mg (5 mmol) de anhidridă acetică și 6 mL de benzen se refluxează 2 ore. Soluția benzenică se spală cu soluție apoasă de hidrogenocarbonat de sodiu și se usucă cu Na_2SO_4 anhidru. Se distilează o parte din benzen, se adaugă hexan (1:1) și soluția se purifică prin cromatografie pe coloană (SiO_2, 60 g; eluent benzen:hexan 1:1). Produsul de reacție se obține cu un randament de 92%, p.t. =136-138ºC.

Metoda B: Soluția formată din 1770 mg (5 mmol) 3-(4-(3-(4-(dimetilamino)fenil)acriloil)-fenil)-1,1-dimetiltiouree **141a**, 390 mg (5 mmol) de clorură de acetil și 8 mL de dioxan se

încălzeşte într-o fiolă închisă timp de 3 ore la temperatura de 70°C. Produsul final se purifică cromatografic ca în metoda A, randament 91%.

Metoda C: Într-un balon cu trei gâturi se introduc 353 mg (1 mmol) de 3-(4-(3-(4-(dimetilamino)-fenil)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltioureea **141a** și 30 mL de *para*-xilen. Prin soluția, încălzită la 125-135°C, se trece un curent de CO_2 și se distilează solventul (3/4 din volumul inițial). Sfârșitul eliminării dimetilaminei se determină cu ajutorul indicatorului universal. Restul de solvent se distilează la presiune redusă. Produsul rămas se dizolvă în benzen și se purifică prin cromatografia pe coloană, randament 72%.

Metoda D: Într-o fiolă se introduc 706 mg (2 mmol) de 3-(4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)-acriloil)fenil)-1,1-dimetiltiouree **141a**, 6 mL de cloroform, apoi soluția se răcește și se trece prin ea un curent de clorură de hidrogen. După ce masa amestecului se majorează cu 150 mg (4 mmol), fiola se sudează și se încălzește la temperatura de 70°C timp de 3 ore. Conținutul fiolei se neutralizează până la pH=7, iar soluția organică se usucă cu Na_2SO_4 anhidru și se distilează o parte din solvent. Produsul se supune separării și se purifică la fel ca în metoda A. Randamentul 88%.

Metoda E: Amestecul format din 750 mg (5 mmol) de 4-(dimetilamino)benzaldehidă **135**, 890 mg (5 mmol) de 1-(4-izotiocianatofenil)etanonă **146**, 2 mL de cloroform și 1 mL de acid clorhidric concentrat se agită la temperatura de 45°C timp de 2 ore. După neutralizare, separare și uscare, din stratul organic se distilează solventul, apoi produsul se purifică cromatografic. Se obține izotiocianatocalcona **145a** cu un randament de 91%.

3-(4-(Dimetilamino)fenil-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-ona **145a**. Randament: Metoda A – 92%. Metoda B – 91%. Metoda C – 72%. Metoda D – 88%. Metoda E – 91%. p.t.=136-138°C. Calculat, %: C 70.10; H 5.23; N 9.08. $C_{18}H_{16}N_2OS$. Găsit, %: C 70.26; H 5,28; N 9.26. IR (KBr), cm^{-1}: 1321.44 (m, C=S), 1645.07 (m, C=O), 2049.6 (p, NCS). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 8.20-6.74 (m, 10H, CH=CH și C_6H_4), 3.019 (s, 6H, $N(CH_3)_2$). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 187.82 (C=O), 152.42 (C_4 ($N(CH_3)_2$)), 145.14 (C_3=), 137.11 (N=C=S), 131.45 ($C_{2'}$ (fenil)), 131.15 (C_2 (fenil)), 129.46 (C_6 (fenil)), 126.67 ($C_{3'}$ (fenil)), 122.59 (=C_2), 111.54 (C_3 (fenil)), 40.65, 40.44 ($(CH_3)_2N$).

3-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-ona 145b

Metoda A: La soluția obținută la rece din 30 mL de dioxan și 2000 mg (20 mmol) de acid sulfuric se adaugă 4440 mg (20 mmol) de 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltiouree **140**, 3040 mg (20 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehidă **135**, apoi amestecul se încălzește la temperatura de 60-70°C timp de 1.5 ore. În continuare se distilează 2/3 din volumul dioxanului la presiune redusă, amestecul reactant se neutralizează cu soluție saturată de $NaHCO_3$, iar produsul se extrage cu

benzen și se purifică prin cromatografie pe coloană (silicagel 68 g; eluent hexan:benzen, 1:5). Randamentul produsului **145b** este de 54%.

Metoda B: La soluția obținută din dioxan (15 mL) și 1000 mg (10 mmol) de acid sulfuric se adaugă 1770 mg (10 mmol) de 1-(4-izotiocianatofenil)etanonă **146** și 1520 mg (10 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehidă **135**, apoi amestecul de reacție se tratează ca în metoda A. Randamentul produsului **145b** este de 72%.

3-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-ona **145b**. Randament: Metoda A – 54%. Metoda B – 72%. p.t.=124-126^{o}C. Calculat, %: C 65.58; H 4.21; N 4.50. $C_{17}H_{13}NO_3S$. Găsit, %: C 65.64; H 4,26; N 4.68. IR (KBr) cm^{-1}: 1652 (p, C=O), 2116 (p, NCS), 3162 (m, OH), 3455 (m, OH). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 9.78 (s, 1H, OH), 8.22-6.84 (m, 9H, CH=CH și C_6H_4), 3.88 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 187.99 (C=O), 135.82 (N=C=S), 150.43 (C_3 (fenil)), 146.00 (C_3=), 148.48 (C_4 (fenil)), 137.17 ($C_{4'}$ (fenil)), 135.82 ($C_{1'}$ (fenil)), 130.51 ($C_{2'}$ (fenil)), 126.73 ($C_{3'}$ (fenil)), 124.88 (C_6 (fenil)), 116.08 (C_5 (fenil)), 112.28 (C_2 (fenil)), 118.72 (C_3=), 56.31 (OCH_3).

3-(Furan-2-il)-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-ona 145c

Metoda A: Amestecul de 3000 mg (10 mmol***)*** de 3-(4-(3-furan-2-il)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltiouree **141c**, 1020 mg (10 mmol) de anhidridă acetică și 20 mL de benzen se încălzește la reflux o oră, apoi se tratează cu soluție de hidrogenocarbonat de sodiu. Stratul organic se usucă cu Na_2SO_4 anhidru, se distilează solventul, iar produsul de reacție se purifică cromatografic pe coloană (silicagel 40g; eluent, benzen:hexan 1:1), randament 68%.

Metoda B: La 6 mL de dioxan se adaugă la rece, prin agitare, 200 mg (2 mmol) de acid sulfuric concentrat, apoi 600 mg (2 mmol) de 3-(4-(3-furan-2-il)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltiouree **141c** și amestecul se încălzeste la 80^{o}C timp de o oră. Dioxanul se distilează sub presiune redusă, produsul de reacție se extrage cu benzen, se distilează solventul, iar 3-(furan-2-il)-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-ona **145c** se purifică la fel ca în metoda A, randament 82%.

Metoda C: Într-o fiolă se introduc 1500 mg (5 mmol) de 3-(4-(3-furan-2-il)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltiouree **141c** și 5 mL de dioxan, apoi soluția se răcește și se trece prin ea un curent de clorură de hidrogen. După ce masa amestecului se majorează cu 280 mg (7.6 mmol), fiola se sudează și se încălzește la temperatura de 90^{o}C timp de 2 ore. Conținutul fiolei se neutralizează la pH=7, iar soluția organică se usucă cu Na_2SO_4 anhidru și se distilează o parte din solvent. Produsul **145c** se purifică cromatografic pe coloană, randament 76%.

Metoda D: Amestecul format din 3000 mg (10 mmol) de 3-(4-(3-furan-2-il)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltiouree **141c**, 780 g (10 mol) de clorură de acetil și 20 mL de benzen se refluxează timp de 2 ore, apoi se tratează ca în metoda A. Produsul **141c** se obține cu un randament de 70%.

Metoda E: Într-un balon cu trei gâturi se introduc 300 mg (1 mmol) de 3-(4-(3-furan-2-il)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltiouree **141c** și 15 mL de *para*-xilen. Prin soluția încălzită la 125-135°C se trece un curent de CO_2 și se distilează lent solventul (3/4 din volumul inițial). Sfârșitul eliminării dimetilaminei se determină cu ajutorul indicatorului universal. Restul de solvent se distilează la presiune redusă. Produsul rămas se dizolvă în benzen și se purifică cromatografic pe coloană (vezi metoda A), randament 63%.

Metoda F: La amestecul format din 2 mL de dioxan și 98 mg (1 mmol) de acid sulfuric, la rece, sub agitare, se adaugă 100 mg (1 mmol) de furan-2-carbaldehidă **136**. La compoziția dată, la temperatura camerei se adaugă soluția formată din 2 mL de dioxan și 180 mg (1 mmol) de 1-(4-izotiocianatofenil)etanonă **146**. Reacția are loc la temperatura 25°C timp de 2 ore. Dioxanul se distilează sub presiune redusă, produsul de reacție se extrage cu benzen, se distilează solventul, iar produsul reacției se purifică cromatografic pe silicagel (eluent: benzen:hexan, 1:1). Produsul **145c** se obține cu randament de 49%.

3-(Furan-2-il)-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-ona **145c**. Randament: Metoda A – 68%. Metoda B – 82%. Metoda C – 76%. Metoda D – 70%. Metoda E – 63%, Metoda F – 49%. p.t.=82-83°C. Calculat, %: C 65.87; H 3.55; N 5.49. $C_{14}H_9NO_2S$. Găsit, %: C 65.98; H 3,64; N 5.58. IR (KBr), cm^{-1}: 1659 (p, C=O), 2048 (p, NCS), 3122 (s, =CH, C_4H_3 (furan-2-il)). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 8.15-6.34 (m, 9H, CH=CH și -C_4H_3 (furan-2-il)). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 187.62 (C=O), 151.69 (C_2- C_4H_3 (furan-2-il)), 136.99 (N-C=S), 119.18 (C_3=), 144.35 (C_5 (C_4H_3)), 133.50 ($C_{1'}$ (fenil)), 131.38 ($C_{2'}$ (fenil)), 126.84 (=C_2), 113.58 (C_2 (C_4H_3)).

1-(4-Isotiocianatofenil)-3-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona 145d

Amestecul format din 600 mg (2 mmol) de 1,1-dimetil-3-(4-(3-(piridin-2-il)-acriloil)-fenil)tiouree **141d**, 200 mg (2 mmol) de anhidridă acetică și 7 mL de etilacetat se încălzește la temperatura de 60-65°C timp de 3 ore. Se controlează sfârșitul reacţiei după consumul tioureei **141d**. Amestecul reactant se spală cu soluție de $NaHCO_3$, apoi se usucă cu Na_2SO_4 anhidru. Stratul organic se diluează cu hexan (2:1) și se cromatografiază pe coloana cu silicagel, 40 g; eluent hexan-benzen 1:1). Izotiocianatocalcona **145d** se obține cu un randament de 53%, p.t.= 125-126°C.

1-(4-Izotiocianatofenil)-3-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona **145d**. Calculat, %: C 67.65; H 3.78; N 10.52. $C_{15}H_{10}N_2OS$. Găsit, %: C 65.98; H 3,64; N 5.58. ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 8.39-7.31 (4H, (2-Py)), 8.21-8.09 (2H, CH=CH), 7.80-7.43 (m, 4H, -C_6H_4). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 189.34

(C=O), 143.06 (C_3=), 153.39 (C_2 (2-Py)), 148.78 (C_6 (2 Py)), 137.72 (N=C=S), 137.66 (C_3 (2-Py)), 136.88 ($C_{1'}$ (fenil)), 130.98 ($C_{2'}$ (fenil)) , 126.89 (=C_2), 126.63 ($C_{3'}$ (fenil)), 124.61 (C_3 (2-Py)), 122.51 (C_5 (2-Py)).

1-(4-Izotiocianatofenil)-3-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona 145e

Metoda A: Amestecul format din 2268 mg (14.54 mmol) de 2-naftaldehidă **138**, 1770 mg (10 mmol) de 1-(4-izotiocianatofenil)etanonă **146**, 2 mL de HCl concentrat, 4 ml de cloroform se refluxează la temperatura de 45°C timp de 2 ore. Amestecul reactant se neutralizează cu Na_2CO_3 până la pH=7. Produsul de reacție are p.t. = 96-98°C. R_f = 0.82 (eluent benzen:etilacetat (10:2)). Randamentul produsului **145e** este de 70%.

Metoda B: La 36 g (10 mmol) de 1,1-dimetil-3- (4- (3- (naftalen-2-il) acriloil) fenil)tiouree **141e** se adaugă 1020 mg (10 mmol) de anhidridă acetică și cloroform (8 mL). Amestecul format se refluxează timp de 2h. Sfârșitul reacției se determină cu ajutorul cromatografiei în strat subțire. După neutralizare, separare și uscare, din stratul organic se distilează solventul, apoi produsul se purifică cromatografic pe coloana de silicagel. Se obține 1-(4-izotiocianatofenil)-3-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona **145e** cu un randament de 72%, p.t.=96-98°C, R_f=0.92 (eluent benzen:etilacetat 10:2).

1-(4-Izotiocianatofenil)-3-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona **145e**. (72%), p.t.=96-98°C. Calculat, %: C 76.16; H 4.15; N 4.44. $C_{24}H_{15}NOS$. Găsit, %: C 75.98; H 4,31; N 4.24. IR (KBr), cm^{-1}: 1651.72 (p, C=O), 2099.30 (p, NCS). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 7.52-8.10 (m, 7H, (2-naftalen), 8.07-7.84 (m, 6H, -C_6H_4 şi CH=CH). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 189.02 (C=O), 145.68 (C_3=**)**, 138.08 ($C_{4'}$ ((fenil)-NCS)), 137.65 (N=C=S), 136.49 ($C_{1'}$ (fenil)), 133.62 (C_2 (2-naftalen)), 132.51($C_{2'}$ (fenil)), 128.4 (C_4-C_8 (2-naftalen)), 127.02 (C_1 (2-naftalen)), 126.30 ($C_{3'}$ (fenil)), 125.12 (C_7-C_6 (2-naftalen)), 125.03 (C_3-C_5 (2- naftalen)), 122.03 (=C_2).

3-(Antracen-9-il)-1-(4-izotiocianatofenil)-prop-2-en-1-ona 145f

Metoda A: Într-un balon prevăzut cu refrigerent cu reflux continuu se introduce amestecul format din 410 mg (1 mmol) de 3-(4-(3-(antracen-9-il)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltioureea **141f** şi 120 mg (1 mmol) de clorură de acetil. Amestecul se încălzeşte timp de 6 ore în cloroform (6 mL) la 60°C. Sfârşitul reacţiei se determină cromatografic după consumul tioureirdocalconei **141f**. Izotiocianatocalcona se extrage cu cloroform, și se usucă cu sulfat de sodiu anhidru. Produsul de reacție **145f** se recristalizează din etilacetat. R_f= 0.5 (eluent benzen:acetonă 3:1), p.t.= 145-147°C, randament 80%.

Metoda B: Într-un balon prevăzut cu refrigerent cu reflux continuu se introduce amestecul format din 410 mg (1 mmol) de 3-(4-(3-(antracen-9-il)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltioureea **145f** şi

100 mg (1 mmol) de anhidridă acetică. Amestecul se încălzeşte timp de 4 ore în cloroform (6 mL) la 60°C. Sfârşitul reacţiei se determină cromatografic. După neutralizare, separare şi uscare, din stratul organic se distilă solventul, apoi produsul **145f** se purifică cromatografic pe coloană (SiO_2, 60 g; etuent benzen: acetonă 3:1). Randamentul produsului obținut este de 94%.

3-(Antracen-9-il)-1-(4-izotiocianatofenil)-prop-2-en-1-ona **145f**. Randament: Metoda A – 80%. Metoda B – 94%. p.t.=145-147°C. Calculat, %: C 78.88; H 4.14; N 3.83. $C_{24}H_{15}NOS$. Găsit, %: C 78.98; H 4,34; N 3.91. IR (KBr), cm^{-1}: 1659.48 (p, C=O), 2110.06 (p, NCS). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 8.19-7.39 (9H, antracen-9-il), 8.09-7.56 (2H, CH=CH) 7.44-7.14 (m, 4H, -C_6H_4). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 180.82 (C=O), 145.40 (C_3=), 139.75 (N=C=S), 137.34 ($C_{4'}$ (fenil)), 135.92 ($C_{1'}$ (fenil)), 133.41 (C_9 (antracen-9-il)), 131.20 (C_1 (antracen-9-il)), 129.28 (C_4-C_5 (antracen-9-il)), 126.42 ($C_{2'}$-$C_{6'}$ (fenil)), 125.83 (C_2-C_7-C_8 (antracen-9-il)), 125.31 (C_3-C_6 (antracen-9-il)), 121.49 (C_{10} (antracen-9-il)), 121.06 (=C_2).

1-(4-izotiocianatofenil)etanona 146

Reacția se efectuează într-un balon prevăzut cu refrigerent ascendent. În balon se introduce amestecul format din 88 mg (0.4 mmol) de tiouree **140** și soluție de acid sulfuric (2mmol) în dioxan (6 mL) (5-10°C). Amestecul se menține la temperatura de 80°C timp de 2-3 ore până se consumă total tioureea **140**, care se verifică prin cromatografia pe placă. Soluția se neutralizează, 1-(4-izotiocianatofenil)etanona **146** se extrage cu benzen, iar apoi se recristalizează din benzen:hexan 4:1. Se obține produs **146** cu un randament de 86%, cu p.t. = 76-78°C [152].

1-(4-izotiocianatofenil)etanona **146**. (86%). Calculat, %: C 60.99; H 3.98; N 7.90. C_9H_7NOS. Găsit, %: C 60.69; H 3.82; N 7.87. IR (KBr), cm^{-1}: 3435, 2197, 2124, 1598, 1492, 1277, 933, 836. ^{1}H RMN ($CDCl_3$), ppm: 7.95-7.29 (m, 4H, -C_6H_4), 2.60 (s 3H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$), ppm: 197.08 (C=O), 138.0 (C=S), 136.07 (C_4 (fenil)), 135.86 (C_1(fenil)), 129.9 (C_2 (fenil)), 126.0 (C_3 (fenil)), 26.98 (CH_3).

Astfel, s-a demonstrat că reacțiile de eliminare a dimetilaminei de la tioureidocalconele **141a-f** permit obținerea izotiocianatocalconelor **145a-f** cu randamente de 49-94% (Tabelul 2.3). Această reacție este eficientă pentru derivații **145b** și **145c** când se folosește acid sulfuric în dioxan, randamentul este de 54-82%. O altă metodă optimă de sinteză a izotiocianatocalconelor **145a-f** este reacția de condensare directă a aldehidelor aromatice și alifatice cu 1-(4-izotiocianatofenil)etanona **146**, produșii dați se obțin cu randamente de 49-91%. Randamentul se micșorează la 49% în cazul derivatului calconic **145c**. Descompunerea termică a tioureidocalconelor **141a-f** în *para*-xilen la temperatura de fierbere a solventului permite obținerea produșilor cu randamente de 63-72% (Tabelul 2.3).

2.3. Concluzii la capitolul II

1. Au fost obținuți 15 derivați calconici ce conțin sulf nedescriși în literatura de specialitate, dintre care **5** calcone-3-(4-(fenil, heteril)acriloil)fenil-1,1-dimetiltiourei și **6** calcone-3-(aril, piridin-2-il, furan-2-il)-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-one, cu randamente de 49-94%.

2. S-a stabilit că procesul de condensare a furan-2-carbaldehidei, 2-piridincarboxialdehidei, 2-naftalenaldehidei și antracen-9-carbaldehidei cu 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltioureea decurge mai favorabil cu catalizatori bazici. Randamentele reacției sunt de 56-91%.

3. Condensarea 4-(dimetilamino)benzaldehidei și 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei cu 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltioureea decurge cu succes în cataliză acidă, iar randamentele de reacție constituie 54-91%.

4. Au fost cercetate reacțiile de condensare a 4-(dimetilamino)benzaldehidei, 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei, furan-2-carbaldehidei și 2-naftaldehidei cu 1-(4-izotiocianatofenil)etanona **146** în cataliză acidă. S-a constatat că la temperatura de 45-70^{o}C condensarea aldolică în mediul acid decurge lent cu formarea izotiocianatocalconelor **145a**, **145b**, și **145e** cu randamente de 72-91%. La creșterea temperaturii de reacție, în cazurile respective, prevalează reacțiile secundare cu participarea grupelor funcționale NCS și CH=O. Pentru izotiocianatocalcona **145c** temperatura favorabilă de reacție este de 25^{o}C, iar randamentul reacției este de 49%.

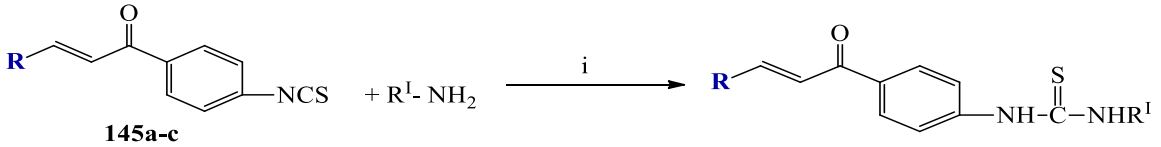
5. La tratarea tioureidocalconelor obținute cu anhidridă acetică, clorură de acetil sau acid sulfuric în dioxan au fost obținute calcone-3-(aril, piridin-2-il, furan-2-il)-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-one cu randamente de 53-94%.

3. TRANSFORMĂRI CHIMICE ALE CALCONELOR CU PARTICIPAREA GRUPELOR FUNCȚIONALE DIN NUCLEELE AROMATICE

Din datele literare descrise în capitolul I, se evidențiază faptul că unele calcone cu grupe tioureice au fost obținute prin condensarea *Clainsen-Schmidt* a 1-(4-acetilfenil)-3-(4-substituit fenil)tiourei cu o serie de aldehide aromatice [49]. Așa tip de calcone pot fi obținute mai simplu și cu randamente mai mari, din izotiocianatocalcone. Cercetările descrise în capitolul II redau metodele optime de sinteză a tioureidocalconelor și izotiocianatocalconelor. Prezența grupei NCS ne permite să modificăm structura derivaților calconici prin reacții de adiție.

3.1. Sinteza unor noi calcone cu unități structurale tioureice în nucleul benzenic reieșind din izotiocianatocalcone

În baza investigațiilor [150, 153-156], noi am obținut și am cercetat derivații calconici ce conțin grupe tioureice (Fig. 3.1) prin adiția aminelor alifatice și aromatice la izotiocianatocalconele **145a-c**:



145a-c

145a R = -C_6H_4-4-N$(CH_3)_2$,
145b R = 4-OH -C_6H_3-3-OMe
145c R = - furan-2-il

147a-e, **148a-d**, **149a-e**

149a R = furan-2-il, R^I = -CH_2-CH_2-OH (88%)
149b R = furan-2-il, R^I = 3-OH-C_6H_4 (85%)
149c R = furan-2-il, R^I = 4-OH- C_6H_4 (82%)
149d R = furan-2-il, R^I = 4-OMe- C_6H_4 (81%)
149e R = furan-2-il, R^I = 4-SH- C_6H_4 (83%)

147a R = -C_6H_4-4-N$(CH_3)_2$, R^I = -CH_2-CH_2-OH (95%)
147b R = -C_6H_4-4-N$(CH_3)_2$, R^I = 3-OH-C_6H_4 (91%)
147c R = -C_6H_4-4-N$(CH_3)_2$, R^I = 4-OH-C_6H_4 (86%)
147d R = -C_6H_4-4-N$(CH_3)_2$, R^I = 4-OMe-C_6H_4 (92%)
147e R = -C_6H_4-4-N$(CH_3)_2$, R^I = 4-SH-C_6H_4 (87 %)
148a R = 4-OH-C_6H_3-3-OMe R^I = -CH_2-CH_2-OH (95%)
148b R = 4-OH-C_6H_3-3-OMe, R^I = 3-OH-C_6H_4 (84%)
148c R = 4-OH-C_6H_3-3-OMe, R^I = 4-OH-C_6H_4 (82%)
148d R = 4-OH-C_6H_3-3-OMe, R^I = 4-OMe-C_6H_4 (87%)

Reagenți și condiții de reacție: i) amină alifatică sau aromatică, solvent organic - acetonă, eter dietilic, 24^{o}C, apoi încălzire 5-10 min la 30-50^{o}C.

Fig. 3.1. Sinteza derivaților calconici 147a-e, 148a-d și 149a-e

Reacția de adiție a aminelor aromatice sau alifatice la grupa NCS decurge la temperatura camerei sau la 30-50^{o}C, fără a se afecta gruparea propenonică (Fig. 3.1). Sfârșitul reacției se determină prin metoda cromatografică pe strat subțire, urmărind consumul

izotiocianatopropenonelor **145a-c**. În așa mod a fost efectuată sinteza derivaților tioureici **147a-e**, **148a-d** și **149a-e** prin adiția aminelor la izotiocianatocalconele **145a-c**.

Structura compușilor a fost confirmată prin metode spectrale ^{1}H RMN, ^{13}C RMN, IR și analiza elementală.

În *spectrele IR* se evidențiază bine diferența dintre izotiocianatocalconele **145a-c** și derivații calconici **147a-e**, **148a-d** și **149a-e**. La 1642.0 și 1642.9 cm^{-1} sunt benzile caracteristice vibrației C=C probabil de la partea cetonică *α,β*-nesaturată. La toate tioureele sintetizate se evidențiază benzile de absorbție caracteristice grupării NH (3317, 3319, 3323 cm^{-1}). Acest fapt ne demonstrează că s-a format derivații tioureici **147a-e**, **148a-d** și **149a-e**.

Spectrele ^{1}H RMN confirmă numărul de protoni la fiecare compus. La produșii **148a-d** se observă protonii de la grupele OCH_3 de la fragmentul aldehidic (3.81 și 3.94 ppm) sub formă de singlet, iar la fragmentul alifatic apar la 3.77 ppm ca triplete. Protonul de la compusul **148a** apare la 3.85 ppm caracteristic grupării $N(CH_3)_2$. Prezența grupelor >C=S în moleculele compușilor **147a-e**, **148a-d** și **149a-e** este confirmată și de *spectrele ^{13}C RMN* prin semnalele de la 181.39-179.43 ppm, iar prezența semnalelor la 187.11-187.11 ppm indică prezența grupelor >C=O. Legătura dublă de la gruparea propenonică are semnalele 145.63 – 144.65 ppm (C_3=) și 122.59 – 122.17 ppm (=C_2). La toți produșii **147a-e, 148a-d și 149a-e** este prezent semnalul de $C_{4'}$ (fenil) legat de NH la 145.39, 144.84, 144.27, 134.6, 133.96 ppm, aceste semnale sunt specifice pentru tioureidocalcone. Rezultatele obținute redau dispariția grupării NCS. Semnalul pentru $C_{3''}$ (fenil), $C_{4''}$ (fenil) (157.99, 155.52, ppm) este caracteristic pentru atomii de carbon substituiți ai aminelor aromatice utilizate la sinteză. Atomii de carbon alifatici au semnalele 46.96 ppm ($\underline{C}H_2$-OH), 59.52 ppm ($\underline{C}H_2$-CH_2-OH) la compusul **147a**, 59.92 ppm (CH_2-$\underline{CH_2}$-OH), 56.42 ppm (-O-CH_3) la compusul **148a**, și 60.02 ppm (-CH_2-$\underline{CH_2}$-OH), 46.93 ppm (-$\underline{CH_2}$-CH_2-OH) la compusul **149a**.

Sinteza calconelor 147-149 prin adiția aminelor alifatice și aromatice la izotiocianatocalconele 145a-c

1-(4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-3-(2-hidroxietil)tioureea 147a. La soluția obținută din 616 mg (2 mmol) de 3-(4-(dimetilamino)fenil-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-ona **145a** și 2 mL de eter dietilic se adaugă prin agitare la temperatura camerei 134 mg (2.2 mmol) de monoetanolamină în metanol (1 mL). Reacția decurge la temperatura camerei. Se observă formarea unui produs cristalin; sfârșitul reacției și compusul individual au fost identificat cromatografic în strat subțire (CSS), utilizându-se sistemul benzen:acetonă 4:2. Dacă placa cromatografică redă prezența produsului **145a**, amestecul se fierbe 5-10 minute la o temperatură

de 40-50°C. Cristalele se filtrează, se spală cu o cantitate minima de etanol și se usucă la temperatura camerei. Recristalizarea se efectuează din etanol, p.t. = 178-179°C, randament 95%.

1-(4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-3-(2-hidroxietil)tioureea **147a** (95%), p.t.=178-179°C. Calculat, %: C 65.01; H 6.27; N 11.37. $C_{20}H_{23}N_3O_2S$. Găsit, %: C 65.12; H 6.31; N 11.47. IR (KBr), cm^{-1}: 3319 (m, NH), 1324 (m, C=S), 1636 (s, C=O), 1229 (p, C-N), 1041 (m, C-O). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 10.0 (s, 1H, N<u>H</u>-C_6C_4), 8.32 (s, 1H, N<u>H</u>-CH_2), 8.10-6.74 (m, 10H, CH=CH și -C_6H_4), 4.87 (s, 1H, O<u>H</u>), 3.58 (s, 4H, N-CH_2-CH_2O), 3.01 (s, 6H, N(CH_3)$_2$. ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 187.62 (C=O), 180.69 (C=S), 152.39 (C_4 (fenil)), 144.96 (C_3=), 144.27 ($C_{4'}$ (fenil)), 133.57 ($C_{1'}$ (fenil)), 131.11 ($C_{2'}$ (fenil)), 129.54 (C_2 (fenil)), 128.79 (C_6 (fenil)), 121.18 (=C_2), 112.24 (C_3 (fenil)), 46.96 (<u>C</u>H_2-OH), 59.52 (<u>C</u>H_2-CH_2-OH), 40.63, 40.43 ((CH_3)$_2$N).

1-(4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-3-(3-hidroxifenil)tioureea 147b. La soluția obținută din 616 mg (2 mmol) 3-(4-(dimetilamino)fenil-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-ona **145a** și 2 mL de acetonă se adaugă agitând 220 mg (2 mmol) de 3-aminofenol dizolvat în cantitatea de 1 mL de acetonă. Amestecul reactant se încălzește la temperatura de 50°C timp de 10 min. Sfârșitul reacției se determină cromatografic CSS. Produsul de reacție **147b** se recristalizează din etanol, p.t. = 175-176°C, randamentul reacției este de 91%.

Analogic, din 3-(4-(dimetilamino)fenil-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-ona **145a** și 4-aminofenol se obține **1-(4-(3-(4-(dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-3-(4-hidroxifenil)tioureea 147c** cu un randament de 86%, p.t. = 164-165°C.

1-(4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-3-(3-hidroxifenil)tioureea **147b** (91%), p.t.=175-176°C. Calculat, %: C 69.04; H 5.55; N 10.06. $C_{24}H_{23}N_3O_2S$. Găsit, %: C 69.18; H 5,46; N 10.23. IR (KBr), cm^{-1}: 1215.5 (m, C-O), 1326.3 (m, C=S), 1641 (s, C=O), 1601 (m, C-O), 3317 (m, NH), 1522.8 (p, C-N). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 10.00 (s, 1H, N<u>H</u>-C_6H_4), 9.99 (s, 1H, N<u>H</u>-C_6H_4), 8.10-6.53 (m, 14H, CH=CH și -C_6H_4), 3.01 (s, 6H, N(CH_3)$_2$). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 187.73 (C=O), 180.03 (C=S), 157.21 ($C_{3''}$ (fenil)), 152.43 (C_4 (fenil)), 145.02 (C_3=), 144.26 (C_1 (fenil)), 133.96 ($C_{4'}$ (fenil)), 131.12 ($C_{2'}$ (fenil)), 129.36 (C_2 (fenil)), 126.40 ($C_{3'}$ (fenil)), 122.61 ($C_{6''}$ (fenil)), 122.16 (=C_2) 116.56 ($C_{5'}$ (fenil)), 114.26 ($C_{4''}$ (fenil)), 112.26 (C_3 (fenil)), .40.66, 40.45 ((CH_3)$_2$N).

1-(4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-3-(4-hidroxifenil)tioureea **147c** (87%), p.t.=164-165°C. Calculat, %: C 69.04; H 5.55; N 10.06. $C_{24}H_{23}N_3O_2S$. Găsit, %: C 69.12; H 5,49; N 10.28. IR (KBr), cm^{-1}: 3280 (m, NH), 1628 (m, C=O), 1514.3 (p, C-N), 1354.4 (p, C=S), 1222 (p, C-O). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 9.42 (s, 1H, O<u>H</u>), 9.09 (s, 1H, N<u>H</u>-C_6H_4), 9.08 (s, 1H, N<u>H</u>-C_6H_4), 8.09-6.73 (m, 14H, CH=CH, -C_6H_4), 3.01 (s, 6H, N(CH_3)$_2$). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm:

187.73 (C=O), 179.99 (C=S), 155.52 ($C_{4''}$ (fenil)), 152.42 (C_4 (fenil)), 144.97 (C_3=), 144.35 ($C_{4'}$ (fenil)), 133.89 ($C_{1'}$ (fenil)), 131.1 ($C_{1''}$ (fenil)), 130.77 ($C_{2'}$ (fenil)), 129.31 (C_2 (fenil)), 126.61 ($C_{2'}$ (fenil)), 126.53 ($C_{2''}$ (fenil)), 122.22 (=C_2), 116.63 ($C_{5''}$ (fenil)), 115.57 ($C_{3''}$ (fenil)), 112.26 (C_3 (fenil)), 40.67, 40.46 ($(CH_3)_2N$).

1-(4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-3-(4-metoxifenil)tioureea 147d. Amestecul obținut din 616 mg (2 mmol) de 3-(4-(dimetilamino)fenil-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-ona **145a**, 250 mg (2 mmol) de 4-metoxianilină și 3 mL de acetonă se încălzește 20 min la temperatura de 50°C, apoi se răcește. Produsul **147d** cristalin se izolează și se recristalizează din acetat de etil, p.t. = 154-155°C, randament 92%.

1-(4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-3-(4-metoxifenil)tioureea **147d (**92%), p.t.=154-155°C. Calculat, %: C 69.58; H 5.84; N 9.74. $C_{25}H_{25}N_3O_2S$. Găsit, %: C 69.52; H 5,94; N 9.83. IR (KBr), cm^{-1}: 3323 (m, NH), 1635 (m, C=O), 1520.7 (p, C-N), 1348 (p, C=S), 1231 (p, C-O). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 10.08 (s, 1H, N<u>H</u>-C_6H_4), 10.01 (s, 1H, N<u>H</u>-C_6H_4), 8.12-6.55 (m, 14H,-C_6H_4 și CH=CH), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 3.01 (s, 6H, $N(CH_3)_2$). ^{13}C RMN (DMSO, d_6), ppm: 187.72 (C=O), 179.43 (C=S), 157.99 ($C_{4''}$ (fenil)), 152.41 (C_4 (fenil)), 145.07 (C_3=), 144.23 ($C_{4'}$ (fenil)), 134.02 ($C_{1'}$ (fenil)), 131.15 ($C_{1''}$ (fenil)), 129.77 (C_2 (fenil)), 128.79 ($C_{2''}$ (fenil)), 122.59 (=C_2), 114.40 ($C_{5''}$ (fenil)), 110.76 (C_3 (fenil)), 54.88 (-O-CH_3), 40.62, 40.42 ($(CH_3)_2N$).

1-(4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-3-(4-mercaptofenil)tioureea 147e. Soluția ce conține 616 mg (2 mmol) de 3-(4-(dimetilamino)fenil-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-ona **145a** în 4 mL de acetonă și 250 mg (2 mmol) de 4-aminobenzentiol se agită la 25°C timp de 30 min. Produsul cristalin **147e** se filtrează și se recristalizează din acetat de etil. Puritatea sa se determină prin cromatografia CSS: silufol, benzen-acetonă (5:3), Rf = 0.57, p.t. = 140-142°C. Randamentul produsului **147e** este de 87%.

1-(4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-3-(4-mercaptofenil)tioureea **147e** (87%), p.t.= 140-142°C. Calculat, %: C 66.48; H 5.35; N 9.69. $C_{24}H_{23}N_3OS_2$. Găsit, %: C 66.74; H 5.48; N 9.77. IR (KBr), cm^{-1}: 3307 (m, NH), 1342.4 (p, C=S), 1632.7 (m, C=O), 1518.6 (p, C-N), 1228.3 (p, C-O).^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 9.3 (s, 1H, NH), 9.06 (s, 1H, NH), 8.07-6.67 (m, 10H, -C_6H_4 și CH=CH), 3.41 (s, 1H, SH), 3.06 (s, 6 H, $N(CH_3)_2$). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 187.98 (C=O), 180.09 (C=S), 151.03 (C_4 (fenil)), 145.63 (=C_3), 144.03 ($C_{4'}$ (fenil))), 135.72 ($C_{1''}$ (fenil)), 134.02 (C_1 (fenil)), 130.87 ($C_{2'}$ (fenil)), 129.7 (C_2 (fenil)), 128.79 ($C_{3''}$ (fenil)), 127.28 ($C_{4''}$ (fenil)), 125.34 ($C_{2''}$ (fenil)), 121.62 (=C_2), 41.65, 41.67 ($(CH_3)_2N$).

1-(4-(3-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)acriloil)fenil)3-(2-hidroxietil)tioureea 148a. La soluția obținută din 622 mg (2 mmol) de 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-ona **145b** și 2 mL de eter dietilic se adaugă sub agitare la temperatura camerei 134.2 mg (2.2 mmol) de monoetanolamină în metanol (1 mL), apoi se încălzește 5 min. La răcire produsul de reacție **148a** se precipită, se recristalizează din etanol, p.t. = 153-154ºC, randament 95%.

1-(4-(3-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)acriloil)fenil)3-(2-hidroxiletil)tioureea **148a** (95%), p.t.=153-154ºC. Calculat, %: C 61.27; H 5.41; N 7.52. $C_{19}H_{20}N_2O_4S$. Găsit, %: C 61.23; H 5,44; N 7.66. IR (KBr), cm^{-1}: 3294 (p, NH, OH), 1315 (m, C=O), 1033 (p, C-O). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 9.51 (s, 1H, N<u>H</u>-CH_2), 9.39 (s, 1H, N<u>H</u>-C_6H_4), 8.27-6.89 (m, 9H, -C_6H_3 și CH=CH), 4.07 (s, 1H, O<u>H</u>), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 4H, N-CH_2O). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 187.82 (C=O), 181.39 (C=S), 150.17 (C_3 (fenil)), 148.48 (C_4 (fenil)), 145.20 (C_3=), 144.73 ($C_{4'}$ (fenil)), 134.65 ($C_{4''}$ (fenil)), 133.44 ($C_{1'}$ (fenil)), 130.74 ($C_{2'}$ (fenil)), 128.78 (C_6 (fenil)), 122.10 (=C_2), 112.06(C_2 (fenil)), 59.92 (-CH_2-O), 56.42 (-O-CH_3).

1-(4-(3-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)acriloil)fenil)3-(3-hidroxifenil)tioureea 148b și **1-(4-(3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acriloil)fenil)3-(4-hidroxifenil)tioureea 148c**. Amestecul format din 622 mg (2 mmol) de 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-onă **145b**, 220 mg (2 mmol) de 3-aminofenol sau 4-aminofenol și 3 mL de acetonă se încălzește 10 min. Produșii obținuți **148b** și **148c** se filtrează și se purifică prin recristalizare din etanol. 1-(4-(3-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)acriloil)fenil)3-(3-hidroxifenil)tioureea **148b** se obține cu un randament de 84%, p.t. = 176-177ºC. 1-(4-(3-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)acriloil)fenil)3-(4-hidroxifenil)tiourea **148c** se obține cu un randament de 82%, p.t. = 154-155ºC.

1-(4-(3-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)acriloil)fenil)3-(3-hidroxifenil)tioureea **148b (**84%), p.t.=176-177ºC. Calculat, %: C 65.70; H 4.79; N 6.66. $C_{23}H_{20}N_2O_4S$. Găsit, %: C 65.74; H 4.82; N 6.78. IR (KBr), cm^{-1}: 3328 (m, NH), 3247 (m, OH...OCH_3), 1331 (m, C=S), 1644 (m, C=O), 1213 (p, C-O), 1212.6 (p, C-N). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 9.92 (s, 1H, OH), 9.69 (s, 1H, N<u>H</u>-C_6H_4), 9.43 (s, 1H, N<u>H</u>-C_6H_4), 8.14-6.76 (m, 13H, -C_6H_3 și CH=CH), 3.88 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 187.95 (C=O), 179.97 (C=S), 155.53 ($C_{3''}$ (fenil)), 150.09 (C_3 (fenil)), 148.48 (C_4 (fenil)), 144,73 (C_3=) 144.65 ($C_{4'}$ (fenil)), 133.44 ($C_{1'}$ (fenil)) 130.74 ($C_{1''}$ (fenil)), 129.53 ($C_{5''}$ (fenil)), 126.87 (C_1 (fenil)), 126.62 ($C_{3'}$ (fenil)), 122.17 (=C_2), 119.11 ($C_{6''}$ (fenil)), 116.07 (C_5 (fenil)), 115.58 ($C_{5''}$ (fenil)), 112.06 (C_2 (fenil)), 56.32 (-O-CH_3).

1-(4-(3-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)acriloil)fenil)3-(4-hidroxifenil)tioureea **148c** (82%), p.t.=154-155ºC. Calculat, %: C 65.70; H 4.79; N 6.66. $C_{23}H_{20}N_2O_4S$. Găsit, %: C 65.68; H 4.84; N 6.76. IR (KBr), cm^{-1}: 3314 (m, NH), 3248 (m, OH și OCH_3), 1643 (m, C=O), 1327 (m, C=S),

1248 (p, C-N), 1216 (p, C-O). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 10.02 (s, 1H, OH), 9.71 (s, 1H, N<u>H</u>-C_6H_4), 9.51 (s, 1H, N<u>H</u>-C_6H_4), 8.15-6.54 (m, 13H, -C_6H_3 și CH=CH), 3.88 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C RMN (DMSO, d_6), ppm: 187.96 (C=O), 179.45 (C=S), 157.99 ($C_{4''}$ (fenil)), 150.11 (C_3 (fenil)), 148.49 (C_4 (fenil)), 144.78 (C_3=), 144.53 ($C_{4'}$ (fenil)), 133.60 ($C_{1'}$ (fenil)), 129.77 ($C_{2'}$ (fenil)), 126.87 (C_1 (fenil)), 122.22 (=C_2) 116.07 (C_5 (fenil)), 112.01 (C_2 (fenil)), 110.76 (C_2 (fenil)), 56.33 (-O-CH_3).

1-(4-(3-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)acriloil)fenil)3-(4-metoxifenil)tioureea 148d. Amestecul obținut din 622 mg (2 mmol) de 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-ona **145b**, 250 mg (2 mmol) de 4-metoxianilină și 3 mL de acetonă se încălzește 10 min., apoi se răcește. Precipitatul se filtrează și se purifică prin recristalizare din etanol. Randament 87%, p.t.=158-159^{o}C.

1-(4-(3-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)acriloil)fenil)3-(4-metoxifenil)tioureea **148d** (87%). Calculat, %: C 66.34; H 5.10; N 6.45. $C_{24}H_{22}N_2O_4S$. Găsit, %: C 66.26; H 5.18; N 6.56. IR (KBr), cm^{-1}: 3324 (m, NH), 1212 (p, C-O), 3232 (m, OH...OCH_3), 1642 (m, C=O), 1509.4 (p, C-N), 1329 (m, C=S), 1240.9 (p, C-N). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 9.21 (s, 1H, N<u>H</u>-C_6H_4), 9.17 (s, 1H, N<u>H</u>-C_6H_4), 8.26-6.89 (m, 13H, -C_6H_3 și CH=CH), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C RMN (DMSO, d_6), ppm: 187.82 (C=O), 181.39 (C=S), 160.01 ($C_{4''}$ (fenil)), 150.20 (C_3 (fenil)), 144.50 (C_3=), 144.35 ($C_{4'}$ (fenil)), 133.76 ($C_{1'}$ (fenil)), 132.61 ($C_{2'}$ (fenil)), 129.82 ($C_{1''}$ (fenil)), 128.61 (C_1 (fenil)), 122.39 (=C_2), 116.38 (C_5 (fenil)), 115.04 ($C_{3''}$ (fenil)), 112.29 (C_2 (fenil)) , 56.20 (C_3 (fenil-O-CH_3), 54.94 ($C_{4''}$ (fenil-O-CH_3)).

1-(4-(3-(Furan-2-il)acriloil)fenil)-3-(2-hidroxietil)tioureea 149a. La soluția obținută din 510 mg (2 mmol) de 3-(furan-2-il)-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-ona **145c** și 2 mL eter dietilic se adaugă la temperatura camerei sub agitare 134 mg (2.2 mmol) de monoetanolamină dizolvată în metanol (1 mL). Amestecul se încălzește la 30^{o}C 10 min la temperatura de 40-50^{o}C. Produsul de reacție **149a** se filtrează și se recristalizează din etanol, randament 88%, p.t.=172-173^{o}C.

1-(4-(3-(Furan-2-il)acriloil)fenil)-3-(2-hidroxietil)tioureea **149a (**88%), Calculat, %: C 60.74; H 5.10; N 8.85. $C_{16}H_{16}N_2O_3S$. Găsit, %: C 60.85; H 5.12; N 8.98. IR (KBr), cm^{-1}: 3322 (p, NH, OH...OH), 1325 (m, C=S), 1644 (p, C=O), 1233 (p, C-N), 1018 (m, C-O). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 9.63 (s, 1H, N<u>H</u>-C_6H_4), 9.37 (s, 1H, N<u>H</u>-CH_2), 8.10-6.65 (m, 9H, -C_6H_4, -C_4H_3 (furan-2-il) și CH=CH), 3.71 (s, 4H, NH-CH_2-CH_2-O). ^{13}C RMN (DMSO, d_6), ppm: 187.11 (C=O), 180.44 (C=S), 151.89 (C_1 (furan-2-il)), 145.35 ($C_{4'}$ (fenil)), 144.09 (C_4 (furan-2-il)), 133.47 ($C_{1'}$

(fenil)), 129.24 ($C_{2'}$ (fenil)), 121.48 (=C_2), 119.93 (C_3=), 115.83 (C_3 (furan-2-il)), 112.69 (C_3 (furan-2il)), 60.02 (-CH_2-$\underline{CH_2}$-OH), 46.93 (-$\underline{CH_2}$-CH_2-OH).

1-(4-(3-(Furan-2-il)acriloil)fenil)-3-(3-hidroxifenil)tioureea 149b. Amestecul obținut din 0.51 g (2 mmol) de 3-(furan-2-il)-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-ona **145c**, 220 mg (2 mmol) de 3-aminofenol și 3 mL de eter dietilic se încălzește 5-10 min. Produsul **149b** obținut se filtrează și se recristalizează din etanol, p.t. = 169-170ºC, randament 85%.

Analogic, din 3-(furan-2-il)-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-ona **145c** și 4-aminofenol se obține **1-(4-(3-(furan-2-il)acriloil)fenil)-3-(4-hidroxifenil)tioureea 149c** cu un randament de 82%.

1-(4-(3-(Furan-2-il)acriloil)fenil)-3-(3-hidroxifenil)tioureea **149b (**85%), p.t.=169-170ºC. Calculat, %: C 65.92; H 4.43; N 7.69. $C_{20}H_{16}N_2O_3S$. Găsit, %: C 65.98; H 4.47; N 7.82. IR (KBr), cm^{-1}: 3344 (m, NH), 3207 (m, OH...OH), 1649 (p, C=O), 1327 (m, C=S), 1233 (p, C-N), 1018 (m, C-O). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 10.13 (s, 1H, N$\underline{H}$-C_6H_4), 10.05 (s,1H, N$\underline{H}$-C_6H_4), 8.07-6.55 (m, 13H, -C_6H_4, -C_6H_3 (furan-2-il) și CH=CH). ^{13}C RMN (DMSO, d_6), ppm: 187.82 (C=O), 181.39 (C=S), 158.53 ($C_{3''}$ (fenil)), 151.71 (C_1 (furan-2il)), 144.84 ($C_{4'}$ (fenil)), 137.23 ($C_{1''}$ (fenil)), 133.01 ($C_{1'}$ (fenil)), 132.96 ($C_{2'}$ (fenil)), 130.04 ($C_{2'}$ (fenil)), 129.55 ($C_{5''}$ (fenil)), 128.31 (=C_2), 126.41 ($C_{3'}$ (fenil)), 119.25 (C_3=), 117.23 ($C_{6''}$ (fenil)), 115.26 ($C_{4''}$ (fenil)), 114.26 (C_2 (furan-2-il)), 113.57 (C_3 (furan-2-il)).

1-(4-(3-(Furan-2-il)acriloil)fenil)-3-(4-hidroxifenil)tioureea **149c (**82%), p.t.=152-153ºC. Calculat, %: C 65.92; H 4.43; N 7.69. $C_{20}H_{16}N_2O_3S$. Găsit, %: C 65.80; H 4.49; N 7.81. IR (KBr), cm^{-1}: 1332 (m, C=S), 3203 (p, NH, OH...OH), 1655 (m, C=O), 1222 (p, C-O). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 10.05 (s, 1H, N$\underline{H}$-C_6H_4), 9.94 (s, 1H, N$\underline{H}$-C_6H_4), 8.07-6.69 (m, 13H, -C_6H_4, -C_6H_3 (furan-2-il) și CH=CH), ^{13}C RMN (DMSO, d_6), ppm: 187.23 (C=O), 180.44 (C=S), 157.23 ($C_{4''}$ (fenil-OH)), 151.82 (C_1 (furan-2-il)), 144.08 ($C_{4'}$ (fenil)), 142.72 (C_4 (furan-2-il)), 133.78 ($C_{1'}$ (fenil)), 131.45 ($C_{6'}$ (fenil)), 129.86, ($C_{2'}$ (fenil)), 126.72 (=C_2), 126.64 ($C_{3'}$ (fenil)), 119.21 (C_3=), 115.92 ($C_{5''}$ (fenil)), 113.48 (C_2 (furan-2-il)), 112.78 (C_3 (furan-2-il)).

1-(4-(3-(Furan-2-il)acriloil)fenil)-3-(4-metoxifenil)tioureea 149d. Amestecul format din 0.51 g (2 mmol) de 3-(furan-2-il)-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-ona **145c**, 250 mg (2 mmol) de 4-metoxianilină și 3 mL de eter dietilic se încălzește 5 min la 30ºC. La răcire produsul de reacție se cristalizează. Produsul cristalin **149d** se filtrează și se recristalizează din etanol, p.t. = 179-180ºC. Randamentul 81%.

1-(4-(3-(Furan-2-il)acriloil)fenil)-3-(4-metoxifenil)tioureea **149d (**81%), p.t.=179-180ºC. Calculat, %: C 66.65; H 4.79; N 7.40. $C_{21}H_{18}N_2O_3S$. Găsit, %: C 66.78; H 4.89; N 7.57. IR (KBr), cm^{-1}: 3310 (m, NH), 1655 (m, C=O), 1327 (m, C=S), 1221 (p, C-O). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 9.25 (s, 1H, N<u>H</u>-C_6H_4), 9.22 (s, 1H, N<u>H</u>-C_6H_4), 8.09-6.65 (m, 14H, -C_6H_4, -C_4H_3 (furan-2-il) și CH=CH), 3.94 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 187.23 (C=O), 180.44 (C=S), 157.95 ($C_{4''}$ (fenil)), 151.86 (C_1 (furan-2-il)), 145.39 ($C_{4'}$ (fenil)), 144.08 (C_4 (furan-2-il)), 133.86 ($C_{1'}$ (fenil)), 131.45 ($C_{2'}$ (fenil)), 129.95 ($C_{1''}$ (fenil)), 128.95 ($C_{3'}$ (fenil)), 126.72 (=C_2), 122.53 ($C_{3'}$ (fenil)), 126.64 ($C_{3''}$ (fenil)), 119.38 (C_3=), 115.93 ($C_{5''}$ (fenil)), 114.08 (C_3 (furan-2-il)), 112.72 (C_3 (furan-2-il)), 54.88 (-O-CH_3).

1-(4-(3-(Furan-2-il)acriloil)fenil)-3-(4-mercaptofenil)tioureea 149e. Soluția formată din 0.51 g (2 mmol) de 3-(furan-2-il)-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-ona **145c** în 4 mL de acetonă și 250 mg (2 mmol) de 4-aminobenzentiol s-a agitat la 25ºC timp de 1 h. Amestecul reactant a fost cromatografiat pe coloana cu silicagel (9.4 g, 1:20). La eluarea cu hexan-benzen 1:1 s-a obținut produsul cristalin. Conform cromatografiei CSS, silufol, benzen-acetonă (3:1), prdusul cristalin posedă R_f 0.68, se recristalizează din etanol.

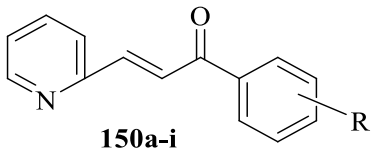
1-(4-(3-(Furan-2-il)acriloil)fenil)-3-(4-mercaptofenil)tioureea **149e** (78%) p.t.=173-175ºC. Calculat, %: C 63.13; H 4.24; N 7.36. $C_{21}H_{18}N_2O_3S$. Găsit, %: C 66.58; H 4.32; N 7.47. IR (KBr), cm^{-1}: 3310 (m, NH), 1655 (m, C=O), 1327 (m, C=S), 1221 (p, C-O). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 9.20 (s, 1H, N<u>H</u>-C_6H_4), 9.18 (s, 1H, N<u>H</u>-C_6H_4), 8.09-6.65 (m, 14H, C_6H_4, -C_4H_3 (furan-2-il) și CH=CH), 3.45 (s, 1H, SH). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 187.92 (C=O), 180.32 (C=S), 152.09 (C_1 (furan-2-il)), 144.62 ($C_{4'}$ (fenil)), 143.5 (C_4 (furan-2-il)), 134.01 ($C_{1'}$ (fenil)), 131.42 ($C_{2'}$ (fenil)), 129.68 ($C_{1''}$ (fenil)), 120.08 (C_3=), 126.09 ($C_{4''}$ (fenil-SH)), 125.32 ($C_{2''}$ (fenil)).

În urma cercetărilor efectuate se poate concluziona că reacția de adiție a aminelor aromatice sau alifatice este eficientă datorită prezenței grupei NCS în structura calconelor. Reacțiile decurg la temperatura camerei și produșii de reacție se obțin relativ puri. Pentru a spori puritatea produșilor, se recristalizează din solvenți organici. Randamentele acestora sunt de 81-95% [150].

3.2. Metode de sinteză a 1-(aril)fenil-3-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)feniltioureelor

Cercetările recente descriu activitatea biologică deosebită a compușilor organici ce conțin inelul piridinic. Este de menționat faptul, că aceste activități sunt mai accentuate dacă fragmentul piridin-2-il se găsește în structura calconelor [157-161].

Sunt propuse metode de sinteză o unor derivați calconici **150a-i** [161] ce conțin ca bază inelul piridin-2-il și nucleul benzenic cu diferiți substituenți:



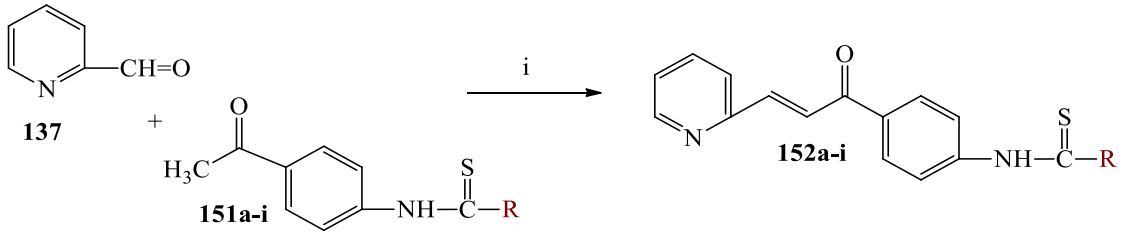
150a-i

a R = 2-Cl	(66%)	**b** R = 3-Cl	(61%)
c R = 4-Cl	(38%)	**d** R = 2-OCH_3	(54%)
e R = 3-OCH_3	(55%)	**f** R = 4-OCH_3	(68%)
g R = 2-OH	(39%)	**h** R = 3-OH	(37%)
j R = 2-F	(63 %)	**i** R = 4-F	(63%)

Fig. 3.2. Structura derivaților calconici 150a-i ce conțin fragmentul piridinic

Derivații calconici **150a-i** a fost obținuți prin reacția de condensare aldolică dintre acetofenone și aldehide, unde în calitate de aldehidă se utilizează 2-piridincarboxialdehida. Acești compuși manifestă activitate antioxidantă comparativ cu substanțele de referință *Quercetina* și *Trolox* [162]. Sunt cunoscute și metodele de sinteză a derivaților de tipul dat când în reacția de condensare *Claisen-Schmidt* se folosește 1-(piridin-2-il)etanonă și aldehide aromatice substituite [37, 163, 164].

În același context au fost cercetate de noi, metodele de sinteză a derivaților 3-(4-(3-piridin-2-il)acriloil)fenil-1-(alchil)ariltioureici **152a-i** conform schemei:



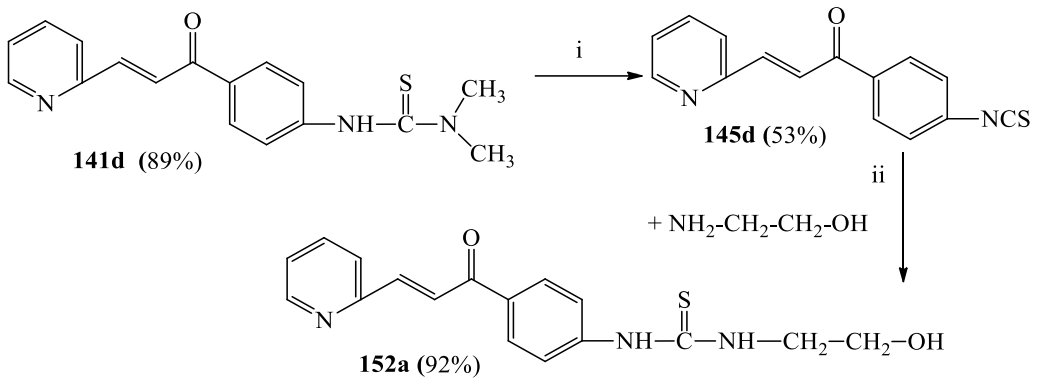
a R = NH-CH_2-CH_2-OH	(80-92%)	**f** R = NH-(2-OH)-C_6H_4	(68%)
b R = N-$(CH_2)_4O$ (morfolino)	(89%)	**g** R = NH-(4-Br)-C_6H_4	(82%)
c R = NH-C_6H_5	(75%)	**h** R = NH-(2-Br)-C_6H_4	(79%)
d R = NH-(4-CH_3)-C_6H_4	(82%)	**j** R = NH-(4-$COOC_2H_5$)-C_6H_4	(78%)
e R = NH-(2-OCH_3)-C_6H_4	(79%)	**i** R = NH-Py	(87%)

Reagenți și condiții de reacție: i) KOH, DMF, 24^{o}C, 24h.

Fig. 3.3. Sinteza 1-(aril)fenil-3-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)feniltioureelor 152a-i

4-Acetilfeniltioureele **151a-i** au fost sintetizate prin adiția aminelor corespunzătoare la 1-(4-izotiocianatofenil)etanona **146,** asemănător metodelor descrise în literatură [165]. Condensarea tioureelor **151a-i** cu 2-piridincarboxialdehida **137** în cataliză bazică ne oferă posibilitatea de a obține 1,3-arilpiridilpropenonele **152a-i** cu grupări tioureice (Fig. 3.3).

A fost cercetată metoda alternativă de sinteză a tioureelor **152a-i** prin următoarele transformări:



Reagenți și condiții de reacție: i) anhidridă acetică, etilacetat, 60-65ºC, 3h; ii) acetonă, 24ºC – 30 min, 5 min – 30-45ºC.

Fig. 3.4. Sinteza 1-(2-hidroxietil)-3-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)fenil)tioureei 152a prin intermediul 1,1-dimetil-3-(4-(3-(piridin-2-il)-acriloil)-fenil)tioureei 141d

La încălzirea 1,1-dimetil-3-(4-(3-(piridin-2-il)-acriloil)-fenil)tioureei **141d** cu anhidridă acetică se obține 1-(4-izotiocianatofenil)-3-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona **145d** cu un randament de 54%. Prin adiția monoetanolaminei la izotiocianatocalcona respectivă se obține tioureea cu un randament de 92% [166, 167]. Dar sinteza tioureelor **152b-i** în așa mod este puțin convenabilă din cauza randamentului scăzut al izotiocianatocalconei **145d** obținut la sinteză (Fig. 3.4).

Veridicitatea rezultatelor științifice obținute a fost asigurată de utilizarea unor metode de cercetare ca analiza elementelor și spectroscopia IR, ^{13}C și ^{1}H RMN.

Din *spectrele FT-IR* se evidențiază bine diferența dintre spectrele IR ale 1-(4-acetilfenil)-3-(substituite)tioureele **151b-i**. La 1595.37, 1584.59, 1589.96 cm^1 sunt benzile caracteristice vibrației legăturii -C=C- de la partea cetonică *α,β*-nesaturată. Gruparea C=O, este la 1661.80, 1660.73, 1661.01, 1659.77 cm^{-1}. La toate tioureele sintetizate se evidențiază benzile de absorbție caracteristice grupării NH (3293.26, 3273.89, 3198.16, 3002.88, cm^{-1}). Acest fapt ne demonstrează că s-a format gruparea propenonică specifică derivaților tioureici **152a-i**.

Spectrele ^{1}H RMN la compusul **152a** includ semnalele multiplet în regiunea 3.6-3.41 ppm care confirmă prezența protonilor caracteristici grupării N-CH_2-CH_2-O- și 4.09 ppm caracteristic

grupării OH. Același semnal apare la 3.43 ppm în spectrul la derivatului **152f** care conține gruparea OH substituită în inelul benzenic în poziția *orto*. La compusul **152b** în *spectrul ^{1}H RMN* se evidențiază semnalele multiplet în regiunea 3.39-3.92 ppm care confirmă prezența protonilor caracteristici grupării N-(CH_2-CH_2)$_2$-O- ce aparține grupării morfolino. La compușii **152d** și **152e** în *spectrul ^{1}H RMN* se atestă prezența grupei metil din fragmentul *para*-metilbenzenic la 3.62 ppm și 3.75 ppm gruparea *orto*-metoxibenzenică. Semnalele singlet ale protonilor din grupele N-H ale fragmentului tioureic apar în regiunea 10.53-9.52 ppm. Semnalele din regiunea 8.71-6.55 ppm confirmă prezența protonilor de la legătura dublă și din inelele aromatice. În *spectrele ^{13}C RMN* ale compușilor **152a-i**, sunt vizibile semnalele în regiunea 181.72-179.38 ppm ce indică prezența grupei >C=S din fragmentul tioureic. Prezența semnalelor în regiunea 188.59-188.26 ppm confirmă prezența grupei >C=O din fragmentul propenonic. Specific este pentru compusul **152j** că prezența grupei >C=O se atestă și în regiunea 165.79 (C=O-O-C_2H_5) specifică pentru fragmentul esteric. Prezența atomilor de carbon de la legăturile duble din fragment propenoic se atestă în intervalul 144.30-137.78 ppm pentru (C_3=) și 125.6-125.23 ppm pentru (=C_2).

Spectrul ^{13}C RMN la compusul **152j** atestă prezența grupei etil din gruparea esterică la 60.99 ppm (-O-CH_2-CH_3) și 14.68 ppm (O-CH_2-CH_3). Semnalele de la 146.47-144.97 ppm atestă prezența atomilor de carbon ($C_{4'}$) din inelul aromatic legat de unitatea structurală -NH-C=S-NH-. Semnalele ce atestă prezența atomului de carbon substituit din inelul aromatic al aminelor corespunzătoare, apar în regiuni diferite în dependență de ce poziție este *orto*- sau *para*-, cum ar fi la 121.57 ppm ($C_{2''}$ (fenil-Br) (**152h**)), 138.00 ppm ($C_{4''}$ (fenil-CH_3) (**152d**)), 128.78 ppm ($C_{2''}$ (fenil-OCH_3) (**152e**)), 153.39 ppm ($C_{2''}$ (fenil-OH) (**152f**)).

Sinteza 1-aril(fenil-3-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)feniltioureelor 152a-i

Sinteza 1-(2-hidroxietil)-3-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)fenil)tioureei 152a

Metoda A: Amestecul format din 532 mg (2 mmol) de 1-(4-izotiocianatofenil)-3-(piridin-2-il)prop-2-en-1-onă **145d**, 122.1 mg (2 mmol) de monoetanolamină și 1 mL de acetonă a fost menținut la temperatura camerei 30 min, apoi a fost încălzit 5 min la temperatura de 30-45ºC. Spre sfârșitul reacției se observă formarea unui produs cristalin. Reacția a fost monitorizată prin cromatografia CSS, folosindu-se sistemul (benzen:acetonă 10:2). Produsul obținut **152a** a fost recristalizat din etanol, p.t. = 124-125ºC, randament 92%.

Metoda B: La soluția formată din 640 mg (2 mmol) de 1-(4-acetilfenil)-3-(2-hidroxietil)tiouree **151a** și o cantitate minimă de DMF s-au adăugat 268.8 mg (4.8 mmol) de KOH dizolvat în 2 mL de etanol, apoi, prin agitare, s-a adăugat soluția formată din 214 mg (2 mmol) de

2-piridincarboxialdehidă **137** și 1.5 mL de etanol, la temperatura de 10-20ºC. Amestecul se menține la temperatura camerei 12 h, apoi se neutralizează cu soluție de acid clorhidric 2M până la mediul neutru. După răcire se observă formarea unui produs cristalin de culoare galbenă. Cristalele produsului **152a** au fost filtrate, apoi recristalizate din etanol, p.t. = 124-125ºC, randament 80%.

1-(2-Hidroxietil)-3-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)fenil)tioureea **152a**. Randament: Metoda A – 92%. Metoda B – 80%. p.t.=124-125ºC. Calculat, %: C 62.36; H 5.23; N 12.83. $C_{17}H_{17}N_3O_2S$. Găsit, %: C 62.31; H 5,20; N 12.80. FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3281.60 (s, O-H), 3193.72, 3079.35 (s, N-H), 2911.24, 2880.64 (CH_2-CH_2-OH), 1660.28 (m, C=O), 1594.49 (C=C, propenonă), 1578.11, 1529.90 (C=C, -C_6H_4), 1465.38, 1431.48 (C=C, 2-Py), 1250.74 (m, C=S), 1032.99 (s, C-O, alcool primar), 863.27 (C=S) (Anexa 1. Figura A.1). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 10.08 (s, 1H, NH-C_6H_4), 8.69 (s, 1H, NH-CH_2), 8.69-7.43 (m, 10H, CH=CH, -C_6H_4, (2-Py)), 4.90 (s, 1H, OH), 3.6 (m, 2H, N-CH_2-CH_2 -O), 3.41 (m, 2H, N-CH_2-CH_2 -O). (Anexa 2. Figura A.23). ^{13}C RMN (DMSO, d_6), ppm: 188.26 (C=O), 180.65 (C=S), 153.40 (C_1 (2-Py)), 150.47 (C_5 (2-Py)), 145.14 ($C_{4'}$ (fenil)), 142.87 (C_3=), 137.64 (C_3 (2-Py)), 132.41 ($C_{1'}$ (fenil)), 129.92 ($C_{2'}$ (fenil)), 129.48 ($C_{3'}$ (fenil)), 125.66 (=C_2), 125.25 (C_2 (2-Py)), 121.09 (C_4 (2-Py)), 59.48 (-CH_2-CH_2-OH), 46.95 (-CH_2-CH_2-OH). (Anexa 2. Figura A.24).

Metoda generală de sinteză a compușilor 152b-i. La amestecul format din 2 mmol de 1-(4-acetilfenil)-3-(substituit)tiouree **151b-i** și o cantitate minimă de DMF se adaugă 268.8 mg (4.8 mmol) de KOH dizolvat în 2 mL de etanol, apoi se adaugă prin agitare soluția formată din 214 mg (2 mmol) de 2-piridincarboxialdehidă **137** și 1.5 mL de etanol, la temperatura de 10-20ºC. Reacțiile decurg 24 h (control CSS, eluent benzen:acetonă 10:2) la temperatura camerei. Amestecurile reactante au fost neutralizate cu soluție de acid clorhidric 2M până la mediul neutru. Produșii obținuți au fost recristalizați din etanol.

N-(4-(3-(Piridin-2-il)acriloil)fenil)morfoline-4-carbotioamida **152b.** *(*89%), p.t.=145-146ºC. Calculat, %: C 64.57; H 5.42; N 11.89. $C_{19}H_{19}N_3O_2S$. Găsit, %: C 64.92; H 6.35; N 11.72. FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3142.93 (s, N-H), 3072.38 (s, N-H), 2962.11, 2902.86, 2852.29 (CH_2-morfolino), 1659.62 (m, C=O), 1586.89 (C=C, propenonă), 1562.09, 1523.04 (CH=CH, -C_6H_4), 1468.63, 1430.02 (C=C, (2-Py)), 1266.93 (m, C=S), 838.14 (=C-H, fenil 1-substituit) (Anexa 1. Figura A.2). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 8.70-7.42 (m, 10H, CH=CH, -C_6H_4, (2-Py)), 3.93 (s, 1H, NH-CS), 3.39-3.92 (m, 8H, N-(CH_2-CH_2)$_2$O (morfolino)). ^{13}C RMN (DMSO, d_6), ppm: 188.42

(C=O), 181.72 (C=S), 153.39 (C_1 (2-Py)), 150.49 (C_5 (2-Py)), 146.47 ($C_{4'}$ (fenil)), 142.88 (C_3=), 137.64 (C_3 (2-Py)), 132.70 ($C_{1'}$ (fenil), 129.42 ($C_{2'}$ (fenil), 125.67 ($C_{3'}$ (fenil), 125.66 (=C_2), 125.30 (C_2 (2-Py)), 123.48 (C_4 (2-Py)), 66.26 (CH_2-morfolino), 49.36 (CH_2-morfolino).

1-Fenil-3-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)fenil)tioureea **152c**. (75%), p.t.=155-156^{o}C. Calculat, %: C 70.17; H 4.77; N 11.69. $C_{21}H_{17}N_3OS$. Găsit, %: C 70.52; H 4.81; N 11.64. FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3199.04 (s, N-H), 3012.38 (s, N-H), 1660.73 (m, C=O), 1597.38 (C=C, propenonă), 1540.82, 1496.25 (C=C,), 1465.73, 1449.03 (C=C, (2-Py)), 1294.18 (m, C=S), 835.24 (=CH, fenil 1,4-disubstituit) (Anexa 1. Figura A.3). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 10.24 (s, 1H, NH-C_6H_4), 10.14 (s, 1H, NH-C_6H_5), 8.71-7.17 (m, 15H, =CH, -C_6H_4, (2-Py)). (Anexa 2. Figura A.21). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 188.39 (C=O), 179.79 (C=S), 153.37 (C_1 (2-Py)), 150.48 (C_5 (2-Py)), 144.97 ($C_{4'}$ fenil), 142.97 (C_3=), 139.66 ($C_{1''}$ fenil), 137.69 (C_3 (2-Py)), 132.93 ($C_{1'}$ fenil), 129.84 ($C_{2'}$ fenil), 129.38 ($C_{4''}$ fenil), 129.03 ($C_{3''}$ fenil), 125.67 (=C_2), 125.31 ($C_{3'}$ fenil), 125.26 ($C_{2''}$ fenil), 124.16 (C_2 (2-Py)), 122.17 (C_4 (2-Py)). (Anexa 2. Figura A.22).

1-(4-(3-(Piridin-2-il)acriloil)fenil)-3-(p-tolil)tioureea **152d**. (82%), p.t.=134-136^{o}C. Calculat, %: C 70.75; H 5.13; N 11.25. $C_{22}H_{19}N_3OS$. Găsit, %: C 70.93; H 5.29; N 11.38. FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3198.83 (s, N-H), 3026.96 (s, N-H), 2918.59 (4-CH_3-C_6H_4), 1661.80 (m, C=O), 158.99 (C=C, propenonă), 1510.76, 1467 (C=C, -C_6H_4), 1432.70 1411.79 (C=C, (2-Py)), 1290.11 (m, C=S), 817.25 (=C-H, fenil 1,4-disubstituit) (Anexa 1. Figura A.4). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 10.21 (s, 1H, 2NH-C_6H_4), 9.74 (s, 1H, NH-C_6H_4), 8.71-7.20 (m, 14H, CH=CH, -C_6H_4, (2-Py)), 3.62 (s, 3H, CH_3) (Anexa 2. Figura A.25). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 188.38 (C=O), 180.68 (C=S), 153.31 (C_1 (2-Py)), 150.40 (C_5 (2-Py)), 144.82 ($C_{4'}$ (fenil)), 142.85 (C_3=), 138.00 ($C_{4''}$ (fenil)), 137.78 (C_3 (2-Py)), 132.83 ($C_{1''}$ (fenil)), 132.93 ($C_{1'}$ (fenil)), 130.90 ($C_{2'}$ (fenil)), 129.34 ($C_{3''}$ (fenil)), 128.38 (=C_2), 127.16 ($C_{3'}$ (fenil)), 126.65 ($C_{2''}$ (fenil)), 123.36 (C_2 (2-Py)), 122.11 (C_4 (2-Py)), 18.37 (CH_3). (Anexa 2. Figura A.26).

1-(2-Metoxifenil)-3-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)fenil)tioureea **152e**. (79%), p.t.=142-143^{o}C. Calculat, %: C 67.84; H 4.92; N 10.79. $C_{22}H_{19}N_3O_2S$. Găsit, %: C 67.90; H 4.89; N 10.81. FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3273.89 (s, N-H), 3002.88 (s, N-H), 2836.35 (CH_3-O), 1659.77 (m, C=O), 1591.22 (C=C, propenonă), 1523.39 (C=C, -C_6H_4), 1462.25, 1432.43, 1415.54 (C=C, (2-Py)), 1288.01 (m, C=S), 841.52 (=C-H, fenil 1,4-disubstituit), 745.23 (=C-H, fenil 1,2-disubstituit) (Anexa 1. Figura A.5). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 10.08 (s, 1H, NH-C_6H_4), 9.97 (s, 1H, NH-C_6H_4), 8.70-6.93 (m, 14H, CH=CH, -C_6H_4, (2-Py)), 3.75 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C RMN (DMSO, d_6), ppm: 188.38 (C=O), 180.01 (C=S), 157.26 ($C_{2''}$ (fenil)), 153.39 (C_1 (2-Py)), 150.48 (C_5 (2-Py)), 145.12 ($C_{4'}$ (fenil)), 142.95 (C_3=), 137.64 (C_3 (2-Py)), 132.35 ($C_{1'}$ (fenil), 131.62 ($C_{2'}$ (fenil)),

129.80 ($C_{1''}$ (fenil)), 128.78 ($C_{4''}$ (fenil)), 126.42 (=C_2), 125.66 ($C_{3'}$ (fenil)), 125.18 (C_2 (2-Py)), 122.23 (C_4 (2-Py)), 115.57 ($C_{3''}$ (fenil)), 114.28 ($C_{5''}$ (fenil)), 55.73 (CH_3).

1-(2-Hidroxifenil)-3-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)fenil)tioureea **152f**. (68%), p.t.=163-165^{o}C. Calculat, %: C 67.18; H 4.56; N 11.19. $C_{21}H_{17}N_3O_2S$. Găsit, %: C 67.26; H 4.50; N 11.38. ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 10.14 (s, 1H, NH-C_6H_4), 9.52 (s, 1H, NH-C_6H_4-OH), 8.71-6.55 (m, 13H, CH=CH, -C_6H_4, (2-Py)), 3.43 (s, 1H, OH). (Anexa 2. Figura A.31). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 188.40 (C=O), 179.38 (C=S), 157.99 (C_1 (2-Py)), 153.39 ($C_{2''}$ (fenil-2-OH)), 150.43 (C_5 (2-Py)), 145.11 ($C_{4'}$ (fenil)), 142.88 (C_3=), 137.74 (C_3 (2-Py)), 132.86 ($C_{1'}$ (fenil)), 129.77 ($C_{2'}$ (fenil)), 125.75 (=C_2), 125.29 ($C_{3'}$ (fenil)), 125.22 ($C_{4''}$ (fenil)), 122.20 (C_4 (2-Py)), 114.39 ($C_{5''}$ (fenil)), 112.35 ($C_{3''}$ (fenil)). (Anexa 2. Figura A.32).

1-(4-Bromofenil)-3-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)fenil)tioureea **152g**. (82%), p.t.=149-150^{o}C. Calculat, %: C 57.54; H 3.68; N 9.59. $C_{21}H_{16}BrN_3OS$. Găsit, %: C 57.19; H 4.48; N 9.69. FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3185.27 (s, N-H), 2998.98 (s, N-H), 1660.37 (m, C=O, propenonă), 1584.59 (C=C, propenonă), 1528.46, 148.92 (C=C, -C_6H_4), 1432.01, 1414.23 (C=C, (2-Py)), 1282.14 (m, C=S), 821.45 (=C-H, fenil 1,4-disubstituit), 495.50 (C-Br) (Anexa 1. Figura A.6). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 10.33 (s, 1H, NH-C_6H_4), 10.22 (s, 1H, NH-C_6H_4-Br), 8.7-7.41 (m, 14H, CH=CH, -C_6H_4, (2-Py)). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 188.49 (C=O), 179.83 (C=S), 153.40 (C_1 (2-Py)), 150.48 (C_5 (2-Py)), 144.76 ($C_{4'}$ (fenil)), 143.00 (C_3=), 139.13 ($C_{1''}$ (fenil)), 137.16 (C_3 (2-Py)), 133.18 ($C_{1'}$ (fenil)), 131.80 ($C_{3''}$ (fenil)), 129.83 ($C_{2''}$ (fenil)), $C_{2'}$ (fenil)), 126.07 (=C_2), 125.26 ($C_{3'}$ (fenil)), 122.42 (C_4 (2-Py)), 117.27 ($C_{4''}$ (fenil-4-Br)).

1-(2-Bromofenil)-3-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)fenil)tioureea **152h**. (79%), p.t.=159-162^{o}C. Calculat, %: C 57.54; H 3.68; N 9.59. $C_{21}H_{16}BrN_3OS$. Găsit, %: C 57.22; H 4.90; N 9.64. FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3293.26 (s, N-H), 3198.16 (s, N-H), 1668.71 (m, C=O), 1589.96 (C=C, propenonă), 1573.74, 1530.24 (C=C, Ar), 1473.15, 1461.12 (C=C, (2-Py)), 1286.42 (m, C=S), 869.14 (=C-H, fenil 1,4-disubstituit), 729.09 (=C-H, fenil 1,2-disubstituit), 505.72 (C-Br) (Anexa 1. Figura A.7). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 10.32 (s, 1H, NH-C_6H_4), 10.22 (s, 1H, NH-C_6H_4-Br), 8.7-7.41 (m, 14H, CH=CH, -C_6H_4, (2-Py)). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 188.49 (C=O), 179.83 (C=S), 152.58 (C_1 (2-Py)), 149.78 (C_5 (2-Py)), 145.48 ($C_{4'}$ (fenil)), 143.57 (C_3=), 137.19 ($C_{1''}$ (fenil)), 136.02 (C_3 (2-Py)), 133.09 ($C_{1'}$ (fenil)), 132.32 ($C_{3''}$ (fenil)), 132.02 ($C_{4''}$ (fenil)), 128.65 $C_{2'}$ (fenil)), 126.80 (=C_2), 126.48 ($C_{3'}$ (fenil)), 123.48 (C_2 (2-Py)), 121.81 (C_4 (2-Py)), 121.57 ($C_{2''}$ (fenil-2-Br)).

4-(3-(4-(3-(Piridin-2-il)acriloil)fenil)tioureido)benzoatul de etil **152j**. (78%), p.t.=123-125°C. Calculat, %: C 66.80; H 4.91; N 9.74. $C_{24}H_{21}N_3O_3S$. Găsit, %: C 66.00; H 5.18; N 9.34. FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3174.26 (s, N-H), 3116.30 (s, N-H), 3055 (CH_3-ester), 1711.72 (C=O, ester aromatic), 2977.43 (CH_2-ester), 1593.71 (C=C, propenonă), 1668.17 (m, C=O, propenonă), 1571.07, 1551.92, 1531.87 (C=C, -C_6H_4), 1460.83, 1432.32, 1422.04 (C=C, (2-Py)), 1274.09 (C-O, ester), 1252.97 (m, C=S), 852.85 (=C-H, fenil 1,4-disubstituit) (Anexa 1. Figura A.8). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 10.47 (s, 1H, NH-C_6H_4), 10.46 (s, 1H, NH-C_6H_4), 8.70-7.44 (m, 14H, CH=CH, -C_6H_4, (2-Py)), 4.33 (m, 2H, -CH_2-O), 1.34 (m, 3H -CH_3). (Anexa 2. Figura A.27).
^{13}C RMN (DMSO, d_6), ppm: 188.47 (C=O), 179.58 (C=S), 165.79 (C=O-O-C_2H_5), 153.38 (C_1 (2-Py)), 150.50 (C_5 (2-Py)), 144.61 ($C_{4'}$ (fenil)), 144.30 (C_3=), 137.66 (C_3 (2-Py)), 133.29 ($C_{1'}$ (fenil)), 130.24 ($C_{2'}$ (fenil)), 129.87 ($C_{3''}$ (fenil)), 125.67 (=C_2), 125.30 ($C_{2''}$ (fenil)), $C_{3'}$ (fenil)), 125.23 ($C_{4''}$ (fenil)), 122.55 (C_2 (2-Py)), 122.48 (C_4 (2-Py)), 60.99 (-O-CH_2-CH_3), 14.68 (O-CH_2-CH_3). (Anexa 2. Figura A.28).

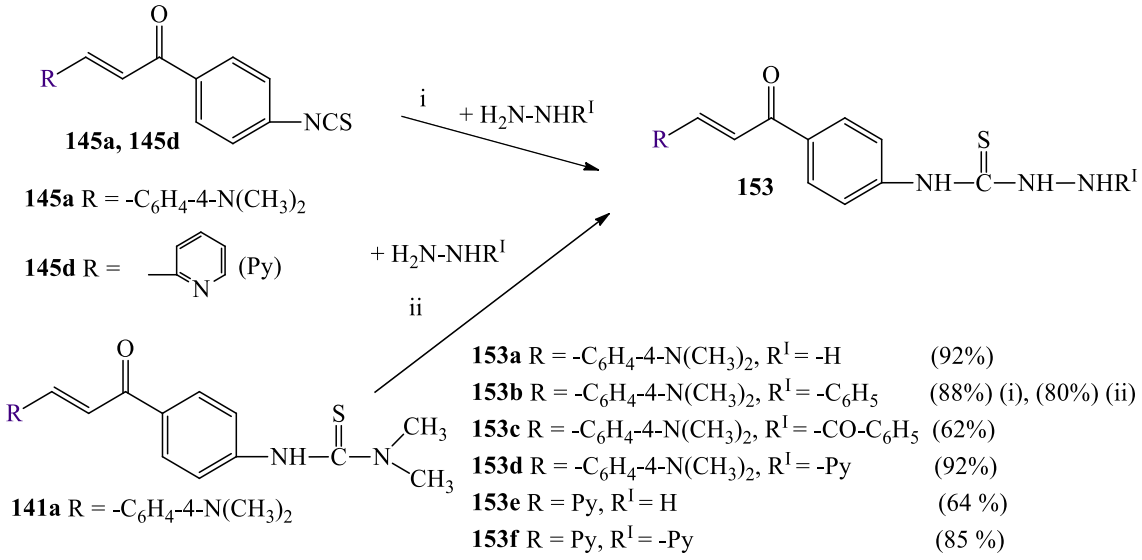
1-(Piridin-2-il)-3-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)fenil)tioureea **152i**. (87%), p.t.=197-199°C. Calculat, %: C 66.65; H 4.47; N 15.54. $C_{20}H_{16}N_4OS$. Găsit, %: C 65.49; H 5.14; N 15.75. FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3156.56 (s, N-H), 3091.93 (s, N-H), 1661.01 (m, C=O), 1595.37 (C=C, propenonă), 1557.87, 1529.52 (C=C, -C_6H_4), 1469.64, 1428.55 (C=C, (2-Py)), 1286.08 (m, C=S), (Anexa 1. Figura A.9). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 10.53 (s, 1H, NH-Py), 10.46 (s, 1H, NH-C_6H_4), 8.71-7.13 (m, 14H, CH=CH, -C_6H_4, (2-Py)). (Anexa 2. Figura A.29). ^{13}C RMN (DMSO, d_6), ppm: 188.59 (C=O), 178.39 (C=S), 153.84 (C_1 (2-Py)), 153.31 ($C_{1''}$ (2-Py)), 150.51 (C_5 (2-Py)), 146.08 ($C_{5''}$ (2-Py)), 143.85 ($C_{4'}$ (fenil)), 143.27 (C_3=), 140.03 ($C_{3''}$ (2-Py)), 137.67 (C_3 (2-Py)), 134.21 ($C_{1'}$ (fenil)), 129.75 ($C_{2'}$ (fenil)), 125.39 ($C_{3'}$ (fenil)), 123.44 (C_2 (2-Py)), 122.55 (C_4 (2-Py)), 118.98 ($C_{4''}$ (2-Py)), 113.57 ($C_{2''}$ (2-Py)). (Anexa 2. Figura A.30).

Cercetările efectuate ne permit să concluzionăm că 1-(alchil)aril-3-(4-(3-piridin-2-il)acriloil)feniltioureele **152a-i** se obțin cu randamente de 68-89%, prin condensarea derivaților 4-acetilfeniltioureelor **151a-i** cu 2-piridincarboxialdehida **137** în mediul bazic. Sinteza acestor tiourei **152a-i** prin adiția aminelor alifatice sau aromatice la 1-(4-izotiocianatofenil)-3-(piridil-2-il)prop-2-en-1-ona **145d** este mai puțin convinabilă din cauză că izotiocianatocalcona **145d** este instabilă și se obține cu un randament de 53%.

3.3. Transformări chimice cu participarea fragmentului propenonic și a unității structurale NCS din nucleele aromatice existente în structura derivaților calconici

Studiul bibliografic al calconelor de tipul (1,3-ari(heteril)propen-2-one) cu grupări tiosemicarbazidice (4-și 1,4-disubstituite) și tiosemicarbazonice respective ne redă informația că au un spectru larg de activități biologice. Mai puțin sunt descrise în literatura de specialitate metodele de sinteză a acestora produși. Aceste ideii au devenit obiectul nostru de studiu. Cercetările actuale [168-170] descriu obținerea (2*Z*)-2-(1,3-difenilaliliden)hidrazin-carbotioamidelor din calcone și tiosemicarbazide.

Introducerea grupărilor 4- sau 1,4-tiosemicarbazidice în molecula calconelor la inelul aromatic *B*, a fost realizată prin tratarea izotiocianato-1,3-propen-2-onelor **145a**, **145d** cu hidrat de hidrazină [171], sau cu derivații ei (Fig. 3.5) după următoarea schemă:



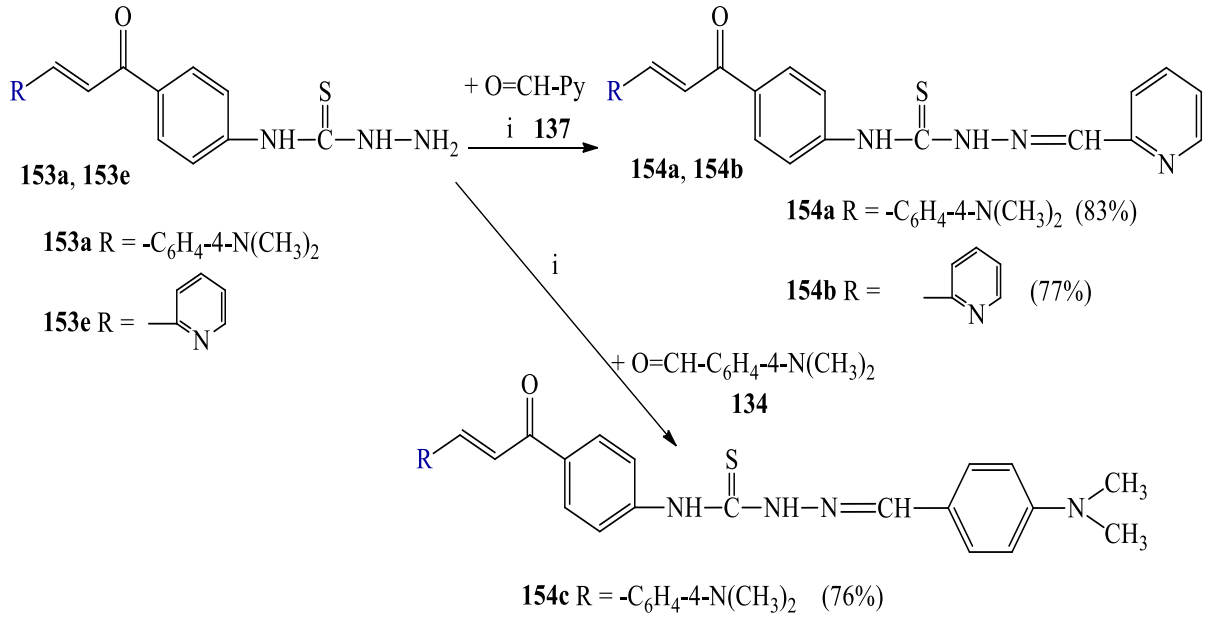
Reagenți și condiții de reacție: i) H_2N-NHR^I, solvent organic - C_6H_6, EtOH, DMF, 25°C - 1-2h, apoi încălzire la 40-45°C timp de 5-20 min, 62-92%; ii) H_2N-NH-C_6H_5, EtOH, reflux, 3h, 80% (**153b**).

Fig. 3.5. Schema de interacțiune a izotiocianatocalconelor 145a și 145d și a tioureidocalconei 141a cu derivații hidrazinici

Izotiocianato-1,3-propen-2-onele **145a** și **145d** au fost sintetizate după metodele descrise în capitolul 2.2. [143, 150]. Luând în considerație reactivitatea mai avansată a grupei NCS în reacție cu agenții nucleofili, și pentru a exclude participarea grupei carbonil la condensarea cu hidratul de hidrazină și derivații ei, sinteza se efectuează la temperatura camerei la un raport molar al reagenților 1:1. Ca solvent este potrivit benzenul, alcoolul etilic sau dimetilformamida din care hidrazincarbotioamidele **153a-f** se cristalizează în timpul reacției. După necesitate se admite

încălzirea amestecului reactant la 40-45°C, dacă cromatografia în strat subțire indică prezența izotiocinatocalconelor inițiale. Toți compușii pot fi recristalizați din solvenți organici. Hidrazincarbotioamidele **153a** și **153e**, care la încălzire se condensează, se purifică prin spălare pe filtru cu benzen. Randamentele de reacție a produșilor **153a-f** constituie 62-92%.

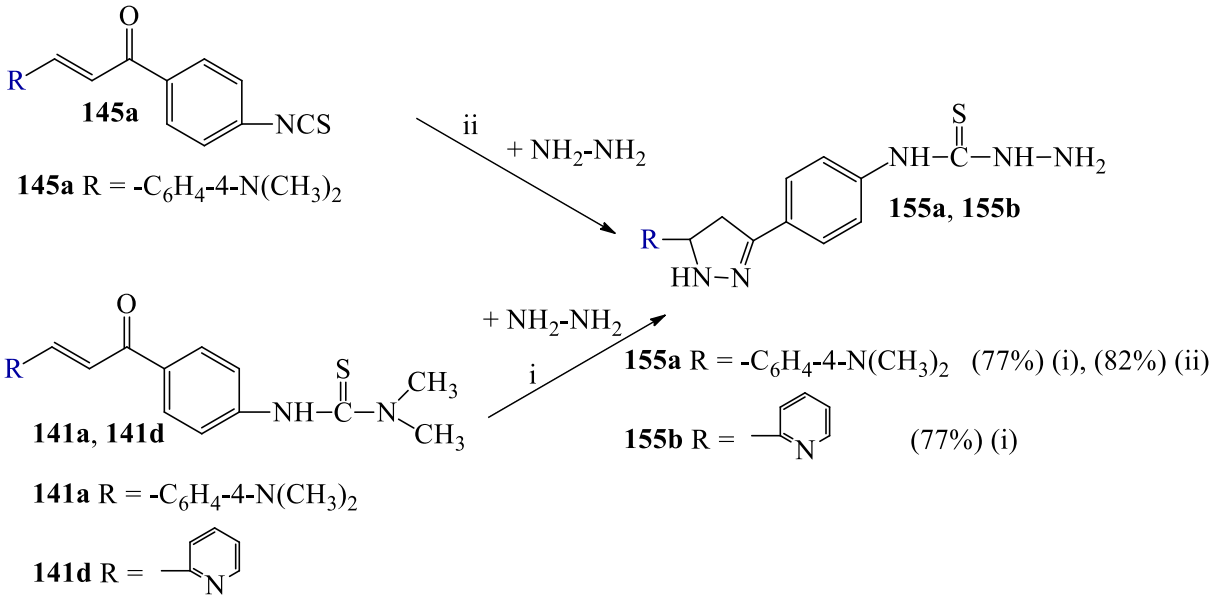
Sinteza N-(4-(3-(4-(dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)-hidrazin--carbotioamidei **154a** și N-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)-hidrazincarbotioamidei **154b** decurge mai eficient în prezență de acid acetic, când la soluția de 2-piridincarboxialdehidă **137** luată în exces, se picură soluția tiosemicarbazidei **153a** sau **153e**. Astfel, practic se exclude interacțiunea grupei C=O calconice cu gruparea tiosemicarbazidică și randamentele tiosemicarbazonelor **154a** și **154b** ating respectiv 83% și 77% (Fig. 3.6). Pentru compararea activităților biologice s-a obținut în aceleași condiții compusul **154c** din tiosemicarbazida **153a** și 4-(dimetilamino)benzaldehida **134**.



Reagenți și condiții de reacție: i) DMF, CH_3COOH, 40°C încălzire 30 min, apoi 3h la 70°C, 76-83%.

Fig. 3.6. Sinteza tiosemicarbazonelor 154a-c

4,5-Dihidro-*1H*-(pirazol-3-il)fenilhidrazincarbotioamidele **155a** și **155b** au fost obținute după următoarea schemă:

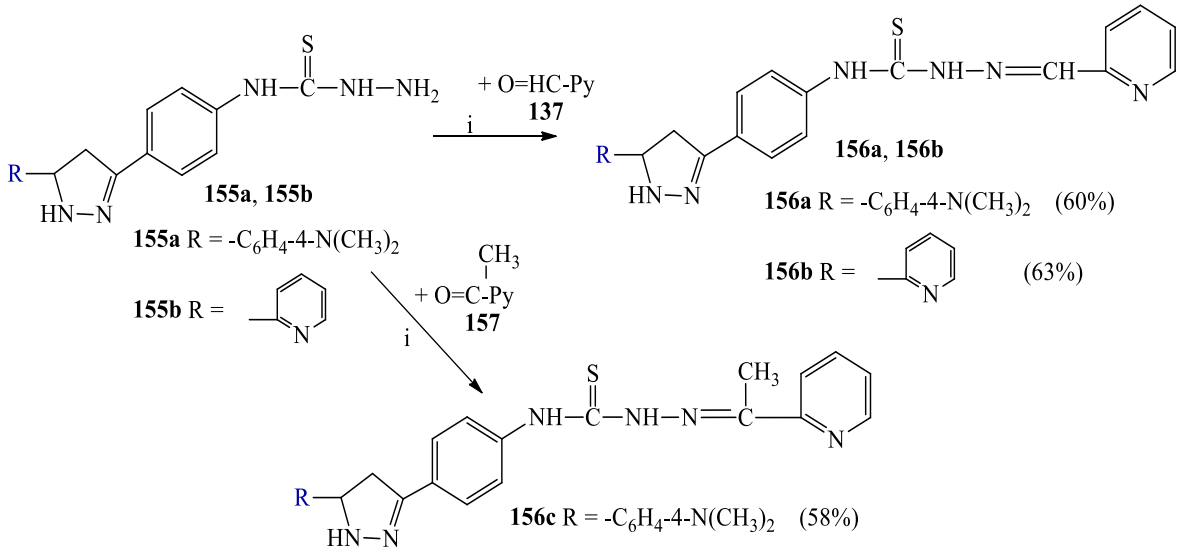


Reagenți și condiții de reacție: i, ii) piridină, 25°C - 24h, apoi încălzire la 90-95°C - 3h, 77-82%.

Fig. 3.7. Schema de sinteză a 4,5-dihidro-*1H*-(pirazol-3-il)fenilhidrazincarbotioamidelor 155a și 155b

La început N,N-dimetiltioureele **141a** și **141d** cu hidrat de hidrazină formează în piridină la temperatura camerei hidrazone, care fără a fi izolate la încălzire se ciclizează în derivați ai pirazolului (Fig. 3.7) așa cum este descris în literatură [59], iar paralel se substituie dimetilamina prin gruparea hidrazinică [171] cu formarea compușilor **155a** și **155b**, cu randament de 77%. Compusul **155a** a fost obținut, de asemenea printr-o metodă alternativa, din izoticianatofenilpropen-2-ona **145a** și hidrat de hidrazină la temperatura camerei, apoi la încălzire în piridină (Fig. 3.7). Există posibilitatea să se formează aceeași intermediari, care se transformă în produsul finit **155a**, randamentul este 82%.

Compușii **156a** și **156b** au fost obținuți din produșii **155a** și **155b** la refluxare în etanol cu 2-piridincarboxialdehida **137** (Fig. 3.8). Pentru N-(4-(5-(4-(dimetilamino)fenil)-4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il)fenil)hidrazin-carbotioamida **155a** s-a efectuat reacția și cu 1-(piridin-2-il)etanona **157** pentru a obține derivatul calconic **156c**:



Reagenți și condiții de reacție: i) DMF, CH_3COOH, 70-80°C, 2-3h, 58-63%.

Fig. 3.8. Metode de obținere pentru produșii 156a-c

Procedeul de obținere a hidrazincarbotioamidelor respective **156a-c** în general cuprinde trei etape, dar este simplu în executare și se utilizează substanțe inițiale accesibile. Produșii obținuți sunt stabili, puțin solubili în apă, mai bine solubili în etanol, bine solubili în dimetilformamidă și dimetilsulfoxidă, practic insolubili în hexan sau eter [171].

Veridicitatea rezultatelor științifice obținute a fost asigurată de utilizarea unor metode de cercetare - spectroscopia ^1H și ^{13}C RMN și analiza elementelor.

Spectrele ^1H RMN a hirdrazincarbotioamedelor **153a-f**, **154a-c**, **155a,b** și **156a-c** conțin semnale de multiplet în regiunea 6.71-8.82 ppm care confirmă prezența protonilor din inelul aromatic și din legătura dublă. Semnalele singlet pentru grupele NH-CS din fragmentul hidrazinic apar în regiunea 10.12-9.25 ppm. În cazul compușilor **153a**, **153e**, **155a** și **155b** se evidențiază semnalele care confirmă prezența protonilor de la gruparea NH_2 în regiunea 4.73-4.94 ppm. La fel, se deosebesc semnalele pentru compușii **154a-c** care sunt prezente în regiunea 12.25-11.95 ppm caracteristic pentru grupa N-H-N=CH.

În *spectrele ^{13}C RMN* ale compușilor **153a-f** și **154a-c**, sunt vizibile semnalele în regiunea 187.26-176.37 ppm ce indică prezența grupei >C=S din fragmentul tiosemicarbazidic, iar semnalele din intervalul 188.89-187.75 ppm prezența grupei >C=O din fragmentul propenoic. La substanțele **155a**, **155b** și **156a-c** aceste semnale dispar deoarece se formează fragmentul ciclic pentru 4,5-dihidro-*1H*-(pirazol-3-il). Caracteristic pentru acești compuși sunt semnalele în

regiunea 150.08-152.07 ppm pentru (C_3 (pirazol-3-il)), în regiunea 63.86-64.94 ppm pentru (C_5 (pirazol-3-il)) și în regiunea 40.61-41.41 ppm pentru (C_4 (pirazol-3-il)). Grupele N=CH din fragmentul tiosemicarbazonic se indică prin prezența semnalelor în intervalul 152.07-150.08 ppm.

Metode de sinteză a hidrazincarbotioamidelor 153a-f, 154a-c și 4,5-dihidro-1H-(pirazol-3-il)fenilhidrazincarbotioamidelor 155a-b și 156a-c

N-(4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)hidrazincarbotioamida 153a. Amestecul format din 610 mg (2 mmol) de 3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(4-izotiocanatofenil)prop-2-en-1-ona **145a**, 125 mg (2.5 mol) hidrat de hidrazină și 5 mL de etanol se menține la temperatura camerei 1 h, apoi se încălzește la temperatura de 40°C timp de 5 minute. Cromatografia în strat subțire (silufol) confirmă consumul total al izotiociantocalconei **145a**. Amestecul reactant se răcește, cristalele se filtrează și se spală pe filtru cu etanol. Randament 92%.

N-(4-(3-(4(Dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)hidrazincarbotioamida **153a**. (92%), p.t. = >155°C (se descompune). Calculat, %: C-63.50, H-5.92, N-16.47. $C_{18}H_{20}N_4OS$. Găsit, %: C-63.53, H-6.01, N-16.84. FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3170.63 (m, N-H și NH_2), 2973.58 (m, N-H și NH_2), 2901.59 (m, N-H și NH_2), 2366.23, 2325.15 m, (CH_3), 1282.85 (m, C=S), 1650.46 (m, C=O), 1598.34 (C=C, propenonă), 1581.74, 1564.58, 1523.97, 1510.31 (C=C,-C_6H_4), 1485.37, 1432.93, 1412.55 (C=C, -C_6H_4), (Anexa 1. Figura A.10). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 10.10 (s, -NH-CS), 9.45 (s, -NH-NH_2), 8.82-6.71 (m, 10H, CH=CH, -C_6H_4), 4.89 (m, 2H, NH_2), 3.46 (s, 6H, -N(CH_3)$_2$). (Anexa 2. Figura A.33). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 179.39 (C=S), 187.75 (C=O), 152.35 (C_4 (fenil)), 149.92 ($C_{4'}$ (fenil)), 145.02 (C_3=), 131.13 ($C_{1'}$ (fenil)), 129.09 ($C_{2'}$ (fenil)), 128.93 (C_2 (fenil)), 124.42 (C_1 (fenil)), 122.59 (=C_2), 116.53 (C_3 (fenil)), 112.22 (C_5 (fenil)), 40.74, 40.60 (N(CH_3)$_2$). (Anexa 2. Figura A.34)

N-(4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-2-fenilhidrazincarbotioamida 153b.

Metoda A: La soluția formată din 616 mg (2 mmol) de 3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(4-izotiocanatofenil)-prop-2-en-1-ona **145a** și 4 mL de benzen se adaugă cu picătura la temperatura camerei soluția de 216 mg (2 mmol) fenilhidrazină în 2 mL benzen. Amestecul reactant se lasă la temperatura camerei timp de o oră, apoi se încălzește la temperatura de 40-45°C timp de 20 de minute. Sfârșitul reacției se determină cromatografic după consumul izoticianotocalconei **145a**. Cristalele se filtrează și se recristalizează din etanol. Se obține produsul de reacție **153b** cu un randament de 88%. R_f = 0.76 (eluent benzen:acetonă 1:1), p.t. = 220-222°C.

Metoda B: Amestecul format din 353 mg (1 mmol) de 3-(4-(3-(4-(dimetilamino)fenil)acriloil)-fenil)-1,1-dimetiltiouree **141a**, 15 mL de etanol și 216 mg (2 mmol)

de fenilhidrazină se refluxează 3 ore. Se obține N-(4-(3-(4-(dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-2-fenilhidrazincarbotioamida **153b** cu un randament de 80%. R_f = 0.77 (eluent benzen:acetonă 1:1).

N-(4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-2-fenilhidrazincarbotioamida **153b**.

Randament: Metoda A - 88%; Metoda B – 80%. p.t.= 220-222°C. Calculat, %: C-69.20, H-5.81, N-13.45. $C_{24}H_{24}N_4OS$. Găsit, %: C-69.32, H-5.61, N-13.65. FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 1647.83 (m, C=O), 1272.59 (m, C=S), 3271.65, 3171.21, 2972.93 (s, N-H), 2973.58, 2901.59 (s, N-H), 2900.91, 2797.38 m, (CH_3), 1603.05 (C=C, propenonă), 1558.06, 1519.46, 1497.84, (C=C, -C_6H_4), 1487.87, 1468.98, 1431.71 (C=C, -$C_{6'}H_4$ și -$C_{6''}H_4$), (Anexa 1. Figura A.11). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 10.12 (s, NH-CS), 9.96 (s, -NH-NH-C_6H_5), 8.16 (s, -NH-NH- C_6H_5), 8.10-6.73 (m, 15H, CH=CH, -C_6H_4), 3.42 (s, 6H, -N(CH_3)$_2$). (Anexa 2. Figura A.35). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 187.93 (C=O), 181.32 (C=S), 152.41 (C_4 (fenil)), 148.34 ($C_{1''}$ (fenil)), 145.18 (C_3=), 143.71 ($C_{4'}$ (fenil)), 134.65 ($C_{1'}$ (fenil)), 131.17 ($C_{2'}$ (fenil)), 129.39 (C_2 (fenil)), 128.77 ($C_{3''}$ (fenil)), 124.19 ($C_{3'}$ (fenil)), 122.58 ($C_{4''}$ (fenil)), 120.52 (=C_2), 116.55 ($C_{2''}$ (fenil)), 112.24 (C_3 (fenil)), 40.92, 40.17 (N(CH_3)$_2$). (Anexa 2. Figura A.36)

2-Benzoil-N-(4-(3-(4-(dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)hidrazincarbotioamida 153c

La soluția formată din 616 mg (2 mmol) de 3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(4-izotiocanatofenil)-prop-2-en-1-ona **145a** și 4 mL de dimetilformamidă se adaugă cu picătura la temperatura camerei soluția formată din 272 mg (2 mmol) de benzohidrazidă și 2 mL de DMF. Amestecul reactant se lasă la temperatura camerei timp de o oră, apoi se încălzește la temperatura de 40-45°C timp de 20 de minute. Sfârșitul reacției se determină cromatografic. Se obține produsul **153c** cu un randament de 76%.

2-Benzoil-N-(4-(3-(4-(dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)hidrazincarbotioamida **153c**.

(76%), p.t.= 223-224°C. Calculat, %: C-67.54, H-5.44, N-12.60. $C_{25}H_{24}N_4O_2S$. Găsit, %: C-67.32, H-5.51, N-12.65. FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3235.31 (s, N-H), 2991.92, 2904.53 (s, N-H), 2852.81, 2799.49 m, (CH_3), 1660.03 (m, C=O-CH=CH), 1636.01 (m, C=O-NH-NH), 1593.01 (C=C, propenonă), 1593.01, 1519.25 (C=C, -C_6H_4), 1433.20, 1411.66 (C=C, -$C_{6'}H_4$ și -$C_{6''}H_4$), 1290.78 (m, C=S), (Anexa 1. Figura A.12.). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 10.01 (s, NH-CS), 9.96 (s, -NH-NH-CO), 8.12 (s, -NH-NH-CO), 8.12-6.73 (m, 15H, CH=CH, -C_6H_4), 3.56 (s, 6H, -N(CH_3)$_2$), (Anexa 2. Figura A.37.). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 188.03 (C=O), 166.55 (NH-C=O-$C_{6''}H_4$), 180.13 (C=S), 152.45 (C_4 (fenil)), 145.29 (=C_3), 143.77 ($C_{4'}$ (fenil)), 132.90 ($C_{1'}$ (fenil)), 132.43 ($C_{1''}$ (fenil)), 131.18 ($C_{2'}$ (fenil)), 128.97 (C_2 (fenil)), 128.79 ($C_{3''}$ (fenil)), 128.34 ($C_{2''}$ (fenil)), 127.95 ($C_{3'}$ (fenil)), 122.52 (=C_2), 112.25 (C_3 (fenil)), 40.55, 40.34 (N(CH_3)$_2$). (Anexa 2. Figura A.38.).

N-(4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-2-(piridin-2-il)hidrazincarbotioamida 153d.
La 616 mg (2 mmol) de 3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-ona **145a**, 228.9 g (2.1 mmol) de 2-hidrazinilpiridină se adaugă 6 mL de benzen se menține la temperatura camerei 1 h, apoi amestecul reactant se încălzește 5 min la temperatura de 40°C. Se identifică consumul izotiociantocalconei **145a** prin metoda cromatografiei în strat subțire (CSS), în sistemul benzen-etilacetat (4:3). După răcirea amestecului reactant, produsul de reacție **153c** cade sub formă de cristale, care după filtrare pot fi recristalizate din etanol, randamentul 92%.

N-(4-(3-(4-(dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-2-(piridin-2-il)hidrazincarbotioamida **153d**. (92%), p.t. = 178-179°C. Calculat, %: C-66.16, H-5.55, N-16.77. $C_{23}H_{23}N_5OS$. Găsit, %: C-66.18, H-5.52, N-16.79. FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3170.63 (s, N-H), 2973.59, 2901.59 (s, N-H), 2362.23, 2325.15 (m, (CH_3), 1650.46 (m, C=O), 1598.34 (C=C, propenonă), 1581.74, 1564.58, 1510.31 (C=C, -C_6H_4), 1485.37, 1432.93, 1412.51 (C=C, (2-Py)), 1298.63 (m, C=S), (Anexa 1. Figura A.13.). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 10.10 (s, NH-CS), 9.97 (s, NH-NH-(2-Py)), 8.65 (s, NH-NH-(2-Py)), 8.16-6.73 (m, 14H, CH=CH, -C_6H_4, (2-Py)), 3.42 (s, 6H, -$N(CH_3)_2$) (Anexa 2. Figura A.39.). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 187.92 (C=O), 181.36 (C=S), 159.47 ($C_{1''}$ (2-Py)), 152.42 (C_4 (fenil)), 148.12 ($C_{5''}$ (2-Py)), 145.14 (C_3=), 143.78 ($C_{4'}$ (fenil)), 138.31 ($C_{3''}$ (2-Py)), 134.62 ($C_{1'}$ (fenil)), 131.16 ($C_{2'}$ (fenil)), 128.75 (C_2 (fenil)), 124.33 (C_1 (fenil)), 122.59 (=C_2), 116.58 ($C_{3'}$ (fenil)), 112.24 (C_3 (fenil)), 107.94 ($C_{2''}$ (2-Py)), 40.65, 40.44 ($N(CH_3)_2$). (Anexa 2. Figura A.40.).

N-(4-(3-(Piridin-2-il)acriloil)fenil)hidrazincarbotioamida 153e. Amestecul format din 532 mg (2 mmol) de 1-(4-izotiocianatofenil)-3-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona **145d**, 125 mg (2.5 mmol) de hidrat de hidrazină și 2 mL de benzen se agită la temperatura camerei 2 ore, până se consumă izotiocianatul **145d**, apoi se răcește. Produsul **153d** cristalizat se filtrează, se spală cu apă și se usucă la temperatura camerei. Se obține produsul **153d** cu randamentul de 64%.

N-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)fenil)hidrazincarbotioamida **153e**. (64%), p.t. = 169-170°C. Calculat, %: C-60.38, H-4.73, N-18.78. $C_{15}H_{14}N_4OS$. Găsit, %: C-60.47, H-4.84, N-18.97. ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 9.73 (s, -NH-CS), 9.25 (s, -NH-NH_2), 8.54-7.27 (m, 10H, CH=CH, -C_6H_4), 3.32 (m, 2H, NH_2). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 188.09 (C=O), 179.62 (C=S), 149.42 (C_1 (2-Py)), 149.36 (C_5 (2-Py)), 144.36 ($C_{4'}$ (fenil)), 141.35 (C_3=), 137.36 (C_3 (2-Py)), 133.72 ($C_{1'}$ (fenil)), 130.91 ($C_{2'}$ (fenil)), 126.58 ($C_{3'}$ (fenil)), 126.09 (=C_2), 123.62 (C_2 (2-Py)), 122.52 (C_4 (2-Py)).

2-(Piridin-2-il)-N-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)fenil)hidrazincarbotioamida 153f.

Soluția formată din 532 mg (2 mmol) de 1-(4-izotiocianatofenil)-3-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona **145d**, 228.9 g (2.1 mmol) de 2-hidrazinilpiridină și 4 mL de benzen se agită la temperatura camerei 2 h. După răcire produsul **153f** cristalin se filtrează și se recristalizează din etanol. Randamentul produsului de reacție este de 85%.

2-(Piridin-2-il)-N-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)fenil)hidrazincarbotioamida **153f**. (85%), p.t. = 198-200ºC. Calculat, %: C-63.98, H-4.56, N-18.65. $C_{20}H_{17}N_5OS$. Găsit, %: C-63.96, H-4.58, N-18.64. FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3050.00 (s, N-H), 2962.04, 2322.61 (s, N-H), 1665.15 (m, C=O), 1592.54 (C=C, propenonă), 1544.30, 1498.24 (C=C, (2-Py)), 1468.40, 1432.14, 1412.30 (C=C, (2-Py')), 1285.89 (m, C=S), (Anexa 1. Figura A.14.). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 10.12 (s, NH-CS), 9.91 (s, NH-NH-(2-Py)), 8.71 (s, NH-NH-(2-Py)), 7.92-7.13 (m, 13H, =CH, -C_6H_4, (2-Py)-H). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 188.59 (C=O), 178.39 (C=S), 153.84 ($C_{1''}$ (2-Py)), 153.31 (C_1 (2-Py)), 150.51 (C_5 (2-Py)), 146.08 ($C_{5''}$ (2-Py)), 143.85 ($C_{4'}$ fenil), 143.27 (C_3=), 140.03 ($C_{3''}$ (2-Py)), 137.67 (C_3 (2-Py)), 134.21 ($C_{1'}$ fenil), 129.75 ($C_{2'}$ fenil), 125.59 ($C_{3'}$ fenil), 123.44 (C_2 (2-Py)), 118.98 ($C_{4''}$ (2-Py)), 113.57 ($C_{2''}$ (2-Py)).

N-(4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazincarbotioamida 154a. La soluția formată din 246.1 mg (2.3 mmol) de 2-piridincarboxialdehida **137**, 0.1 g de acid acetic glacial și 1 mL de dimetilformamidă, se picură sub agitare soluția a 680 mg (2 mmol) de N-(4-(3-(4-(dimetilamino)-fenil)acriloil)fenil)hidrazincarbotioamida **153a** în 2 mL de dimetilformamidă timp de 30 minute la temperatura de 40ºC. În continuare amestecul reactant se încălzește 3 h la temperatura de 70ºC. Prin cromatografia în strat subțire (CSS) se identifică consumul carbotioamidei **153a**. La sfârșitul reacției amestecul reactant se diluează cu 5 mL de apă și se răcește. Produsul de reacție **154a** poate fi recristalizat din dimetilformamidă, randamentul produsului **154a** este de 83%.

Analogic a fost obținută **N-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazincarbotioamida 154b** din N-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)fenil)hidrazincarbotioamida **153e** cu un randament de 77%, p.t. = 192-194ºC. **2-(4-(Dimetilamino)benziliden)-N-(4-(-3-(4-(dimetilamino)-fenil)acriloil)fenil)hidrazinacarbo--tioamida 154c** se obține prim aceeași metodă din N-(4-(3-(4-(dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-hidrazincarbotioamida **153a** cu un randament de 76%, p.t. = 197-198ºC.

N-(4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazincarbotioamida **154a**. (83%), p.t.=133-135ºC. Calculat, %: C-67.11, H-5.40, N-16.30. $C_{24}H_{23}N_5OS$. Găsit, %: C-

67.10, H-5.42, N-16.33. FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3182.74 (s, N-H), 3041.53 (s, N-H), 2983.34, 2902.21 m, (CH_3), 1651.10 (m, C=O), 1595.97 (C=C, propenonă), 1519.16 m, (C=N), 1434.72, 1413.36 (C=C, -C_6H_4, (2-Py)), 1226.35 (m, C=S), (Anexa 1. Figura A.15). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 10.46 (s, NH-CS), 12.24 (s, NH-N=CH), 8.61-6.74 (m, 14H, CH=CH, -C_6H_4, (2-Py)), 3.42 (s, 6H, -$N(CH_3)_2$), (Anexa 2. Figura A.41). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 187.26 (C=S), 188.02 (C=O), 153.41 ($C_{1''}$ (2-Py)), 152.47 (-N=CH-(2-Py)), 152.34 (C_5 (fenil)), 149.87 ($C_{5''}$ ((2-Py)), 145.36 (C_3=), 144.58 ($C_{4'}$ (fenil)), 137.09 ($C_{3''}$ (2-Py)), 135.40 ($C_{1'}$ (fenil)), 131.65 ($C_{2'}$ (fenil)), 130.46 (C_2 (fenil)), 128.87 ($C_{3'}$ (fenil)), 125.15 ($C_{4''}$ (2-Py)), 124.90 (C_1 (fenil)), 122.18 (=C_2), 121.33 ($C_{2''}$ (2-Py)), 112.25 (C_3 (fenil)), 40.92, 40.63 ($N(CH_3)_2$). (Anexa 2. Figura A.42).

N-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazincarbotioamida **154b**. (77%), p.t.=192-194ºC. Calculat, %: C-65.10, H-4.42, N-18.08. $C_{21}H_{17}N_5OS$. Găsit, %: C-65.72, H-4.62, N-18.33. FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3151.40 (s, N-H), 3043.23 (s, N-H), 2993.03, 2904.52 m, (CH_3), 1659.15 (m, C=O), 1587.97 (C=C, propenonă), 1521.15 m, (C=N), 1484.37, 1432.36 (C=C, (2-Py)), 1235.74 (m, C=S). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 10.64 (s, NH-CS), 12.25 (s, NH-N=CH), 8.68-7.43 (m, 14H, CH=CH, -C_6H_4, (2-Py)), 3.42 (s, 6H, -$N(CH_3)_2$). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 188.94 (C=O), 176.37 (C=S), 155.76 (C_1 (2-Py)), 153.43 ($C_{1''}$ (2-Py)), 152.33 (-N=CH-(2-Py)), 149.82 (C_5, $C_{5''}$ (2-Py)), 144.57 ($C_{4'}$ (fenil)), 143.32 (C_3=), 137.62 (C_3 (2-Py)), 134.21 ($C_{3''}$ (2-Py)), 125.59 ($C_{4''}$ (2-Py)), 125.15 (=C_2), 121.32 (C_2 (2-Py)), 119.02 ($C_{2''}$ (2-Py)).

2-(4-(Dimetilamino)benziliden)-N-(4-(-3-(4-(dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)hidrazin--carbotioamidă **154c**. (76%), p.t.= 197-198ºC. Calculat, %: C-68.76, H-6.20, N-14.85. $C_{21}H_{17}N_5OS$. Găsit, %: C-68.72, H-6.30, N-14.73. ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 10.34 (s, NH-CS), 11.95 (s, NH-N=CH), 8.68-7.43 (m, 15H, CH=CH, N=CH, -C_6H_4), 3.32 (s, 12H, -$N(CH_3)_2$). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 188.89 (C=O), 177.67 (C=S), 153.46 ($C_{4''}$ (fenil)), 149.97 (C_4 (fenil)), 145.62 (C_3=), 144.62 ($C_{4'}$ (fenil)), 143.92 ($C_{4'}$ (fenil)), 129.02 (C_2 (fenil)), 124.97 (C_1 (fenil)), 122. 20 (=C_2), 112.27 ($C_{3''}$ fenil)), 112.03 (C_3 (fenil)), 41.63, 40.92 ($N(CH_3)_2$).

N-(4-(5-(4-(Dimetilamino)fenil)-4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il)fenil)hidrazincarbotioamida 155a. *Metoda A*: Amestecul format din 706 mg (2 mmol) de 3-(4-(3-(4-(dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltiourea **141a**, 220 mg (4.4 mmol) de hidrat de hidrazină și 5 mL de piridină se lasă la temperatura camerei timp de 24 h, apoi se încălzește la temperatura de 90-95ºC timp de 3 h (control CSS). După distilarea solventului la presiune redusă, la produsul obținut se adaugă 2 ml de apă. Cristalele obținute a produsului **155a** se filtrează și se usucă la temperatura camerei, se recristalizează din metanol, p.t. = 173-174ºC. Randamentul 77%.

Metoda B: La 616 mg (2 mmol) de 3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-onă **145a** se adaugă 125 mg (2.5 mol) de hidrat de hidrazină și 5 mL de piridină, se lasă la temperatura camerei timp de 24 h. Consumul propenonei **145a** se controlează prin cromatografia în strat subțire (CSS), După consumul total al propenonei **179a**, amestecul reactant se încălzește la temperatura de 90-95ºC timp de 3 h. Produsul **155a** se izolează ca în cazul metodei A. Hidrazincabotioamida **155a** se obține cu un randament de 82%.

Analogic, din 1,1-dimetil-3-(4-(3-(piridil-2-il)acriloil)fenil)tiourea **141d** și hidratul de hidrazină a fost obținută **N-(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il)fenil)hidrazin--carbotioamida 155b** cu un randament de 77%, p.t. = 199-200ºC.

N-(4-(5-(4-(Dimetilamino)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)hidrazincarbotioamida **155a**. Randament: Metoda A - 77%; Metoda B – 82%, p.t.=173-174ºC. Calculat, %: C-60.99, H-6.26, N-23.71. $C_{18}H_{22}N_6S$. Găsit, %: C-61.07, H-6.21, N-23.74. FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3248.68 (m, N-H și NH_2), 3199.76, (s, N-H), 3031.44 (C-H, heterociclu), 2939.31, 2797.81 m, (CH_3 și CH_2), 1609.93 m, (C=N), 1434.72, 1413.36 (C=C, Ar), 1276.12 (m, C=S), (Anexa 1. Figura A.17). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 10.39 (s, NH-CS), 9.89 (s, NH-NH_2), 7.66-6.69 (m, 8H, CH=CH, -C_6H_4), 4.73 (m, 2H, NH_2), 3.39 (m, 2H, CH_2), (Anexa 2. Figura A.43). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 176.55 (C=S), 153.45 (C_3 (pirazol-3-il)), 150.32 (C_4 (fenil)), 139.26 ($C_{4'}$ (fenil)), 130.86 (C_1 (fenil)), 130.44 ($C_{1'}$ (fenil)), 127.69 (C_2 (fenil)), 125.65 ($C_{2'}$ (fenil)), 125.54 (C_2 (fenil)), 125.45 ($C_{3'}$ (fenil)), 112.92 (C_3 (fenil)), 63.86 (C_5 (pirazol-3-il)), 41.41 (C_4 (pirazol-3-il), 40. 95, 40.76 ($N(CH_3)_2$). (Anexa 2. Figura A.44).

N-(4-(5-(Piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)hidrazincarbotioamida **155b**. (77%), p.t.=199-200ºC. Calculat, %: C-57.67, H-5.16, N-26.90. $C_{15}H_{16}N_6S$. Găsit, %: C-57.62, H-5.20, N-26.91. FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3335.14 (m, N-H și NH_2), 3258.59, 3192.49 (s, N-H), 3069.78 (C-H, heterociclu), 2902.92 m, (CH_2, heterociclu), 1609.70 m, (C=N), 1591.15, 1572.57, 1494.01, 1473.56, 1437.35 (C=C, -C_6H_4), 1279.56 (m, C=S), (Anexa 1. Figura A.16). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 9.21 (s, NH-CS), 8.54 (s, NH-NH_2), 8.54-7.28 (m, 8H, CH=CH, -C_6H_4, (2-Py)), 4.94 (m, 2H, NH_2), 3.48 (m, 2H, CH_2), (Anexa 2. Figura A.45). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 179.70 (C=S), 162.19 (C_1 (2-Py)), 150.08 (C_3 (pirazol-3-il)), 149.53 (C_5 (2-Py)), 139.76 (C_4 (fenil)), 137.36 (C_1 (fenil)), 125.81 (C_2 (fenil)), 123.29 (C_3 (fenil)), 121.50 (C_3 (2-Py)), 64.94 (C_5 (pirazol-3-il)), 40.61 (C_4 (pirazol-3-il)). (Anexa 2. Figura A.46).

N-(4-(5-(4-(Dimetilamino)fenil)-4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazinecarbotioamida 156a. La soluția formată din 708 mg (2 mmol) N-(4-(5-(4-(dimetilamino)fenil)-4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il)fenil)hidrazincarbotioamidă **155a** și 6 mL de

DMF, 8 mL de acid acetic, se adaugă prin agitare 235.4 mg (2.2 mmol) de 2-piridincarboxialdehidă **137** dizolvată în 1 mL DMF. Amestecul reactant se lasă la temperatura camerei 24 h, după care se încălzește la temperatura de 70-80°C timp de 2 h, apoi se neutralizează cu soluție de $NaHCO_3$. Produsul **156a** cristalin se filtrează și se recristalizează din acetonă, randament 60%.

N-(4-(5-(4-(Dimetilamino)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazinecarbotioamida **156a**. (60%), p.t.=168-169°C. Calculat, %: C-67.84, H-5.92, N-18.99. $C_{22}H_{26}N_6S$. Găsit, %: C-67.65, H-5.75, N-18.41. FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3225.88 (s, N-H), 3059.07, (s, N-H), 2937.26 (C-H, heterociclu), 2350.83, 2323.71 (m, pentru (CH_3 și CH_2)), 1672.88, 1609.16 (m, (C=N)), 1590.96, 1498.61, 1436.48, 1358.10 (C=C, -C_6H_4, (2-Py)), 1288.91 (m, C=S), (Anexa 1. Figura A.18).^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 12,18 (s, NH-N=CH), 10,34 (s, NH-CS), 8.63-6.52 (m, 13H,CH=CH, -C_6H_4, (2-Py)), 3,73 (m, 2H, CH_2), 3.62 (s, 6H, -$N(CH_3)_2$). ^{13}C RMN(DMSO-d_6), ppm: 178.26 (C=S), 156.26 ($C_{1''}$ (2-Py)), 152.73 (CH=N), 150.16 (C_3 (pirazol-3-il)), 149.98 (C_4 (fenil)), 140.16 ($C_{4'}$ (fenil)), 133.89 (C_1 (fenil)), 132.54 ($C_{1'}$ (fenil)), 136.12 ($C_{3''}$ (2-Py)), 129.20 (C_2, $C_{2'}$ (fenil)), 127.30 ($C_{3'}$ (fenil)), 122.90 ($C_{2''}$ (2-Py)), 52.95 (C_5 (pirazol-3-il)), 42.63 (C_4 (pirazol-3-il)), 41.42, 40.96 ($N(CH_3)_2$).

N-(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)--hidrazincarbotioamida 156b. La soluția formată din 624 mg (2 mmol) de N-(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il)fenil)hidrazincarbotioamidă **155b** și 8 mL de dimetilformamidă, 8 mL de acid acetic, se adaugă prin agitare 235.4 mg (2.2 mmol) de 2-piridincarboxialdehidă **137**, dizolvată în 1 mL de DMF. Amestecul reactant se încălzește la temperatura de 70-80°C timp de 2 h, apoi se diluează cu apă și se răcește. Produsul **156b** cristalin se filtrează și se recristalizează din etanol, randament 63%.

N-(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazin--carbotioamida **156b**. (63%), p.t. = 140-142°C. Calculat, %: C-62.82, H-4.77, N-24.42. $C_{21}H_{19}N_7S$. Găsit, %: C-62.85, H-4.75, N-24.41. FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3055.56 (s, N-H), 3199.76, (s, N-H), 3031.44 (C-H, heterociclu), 2350.31, 2324.90 (m, pentru (CH_3 și CH_2)), 1671.87 (m, (C=N)), 1520.06, 1468.38, 1433.29, 1412.60 (C=C, (2-Py)), 1246.86 (m, C=S), (Anexa 1. Figura A.19). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 12.22 (s, NH-N=CH), 10.42 (s, NH-CS), 8.67-6.10 (m, 13H, CH=CH, -C_6H_4, (2-Py)), 3.33 (m, 6H, CH_3). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 176.66 (C=S), 158.18 (C_1 (2-Py)), 153.46 ($C_{1'}$ (2-Py)), 152.07 (C_3 (pirazol-3-il)), 149.26 ($C_{5'}$ (2-Py)), 143.98 (C_5 (2-Py)), 139.30 (C_4 (fenil)), 136.92 ($C_{3'}$ (2-Py)), 130.66 (C_2 (fenil)), 130.42 (C_3 (2-Py)), 127.26 (C_2 (2-Py)), 126.66 (C_3 (fenil)), 126.04 ($C_{4'}$ (2-Py)), 121.21 (C_4 (2-Py)), 120.45 ($C_{2'}$ (2-Py)), 64.95 (C_5 (pirazol-3-il)), 56.55 (C_4 (pirazol-3-il)).

N-(4-(5-(4-(dimetilamino)fenil)-4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il)fenil)-2-(1-(piridin-2-il)etiliden)hidrazincarbotioamida 156c. N-(4-(5-(4-(Dimetilamino)fenil)-4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il)fenil)hidrazincarbotioamida **156a** cu cantitatea de 708 mg (2 mmol) se dizolvă în 8 mL de DMF, 8 mL de acid acetic, se adaugă prin agitare 266.2 mg (2.2 mmol) de 1-(piridin-2-il)etanonă **157** dizolvată în 2 mL de DMF. Amestecul reactant se încălzește la temperatura de 70-80^{o}C timp de 3 h, apoi se diluează cu puțină apă și se răcește. Produsul **156c** cristalin se filtrează și se recristalizează din etanol, randament 58%.

N-(4-(5-(4-(dimetilamino)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-(1-(piridin-2-il)etiliden)--hidrazincarbotioamida **156c**. (58%), p.t. = 123-124^{o}C. Calculat, %: C-65.62, H-5.95, N-21.43. $C_{25}H_{27}N_7S$. Găsit, %: C-62.85, H-4.75, N-24.41. FT-IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3042.55 (s, N-H), 3199.76, (s, N-H), 3257.82 (C-H, heterociclu), 2891.62, 2800.52 (m, (CH_3 și CH_2)), 1584.77 (m, (C=N)), 1518.10, 1433.64, 1411.97 (C=C, -C_6H_4, (2-Py)), 1225.66 (m, C=S), (Anexa 1. Figura A.20). ^{1}H RMN (DMSO-d_6), ppm: 10.22 (s, NH-N=C-), 10.02 (s, NH-CS), 8.67-6.10 (m, 12H, -C_6H_4, (2-Py)), 3.16 (m, 9H, CH_3). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), ppm: 182.66 (C=S), 155.17 ($C_{1''}$ (2-Py)), 150.64 (C_3 (pirazol-3-il)), 150.01 (C_4 (fenil)), 146.18 (-C(CH_3)=N), 139.87 ($C_{4'}$ (fenil)), 136.09 ($C_{3''}$ (2-Py)), 133.26 (C_1 (fenil)), 132.2 ($C_{1'}$ (fenil)), 129.41 ($C_{2'}$ (fenil)), 129.28 (C_2 (fenil)), 126.79 ($C_{3'}$ (fenil)), 122.81 ($C_{2''}$ (2-Py)), 112. 8 (C_3 (fenil)), 51.6 (C_5 (pirazol-3-il)), 42.9 (C_4 (pirazol-3-il)), 40. 92, 40.76 ($N(CH_3)_2$).

Cercetările efectuate ne permit să concluzionăm că izotiocianato-1,3-propenonele **145a**, **145d** pot servi ca materii prime pentru obținerea compușilor ce conțin grupări 4- sau 1,4-tiosemicarbazidice și 4,5-dihidro-*1H*-(pirazol-3-il). Studiul reacției de interacțiune a tioureidocalconelor, izotiocianatocalconelor cu hidratul de hidrazină sau cu derivații ei a permis stabilirea condițiilor optime de sinteză a hidrazincarbotioamidelor **153a-f** și 4,5-dihidro-*1H*-(pirazol-3-il)fenilhidrazincarbotioamidelor **155a** și **155b**, compuși de importanță practică. A fost realizată în premieră sinteza hidrazincabotioamidelor și a 4,5-dihidro-*1H*-(pirazol-3-il)fenilhidrazincarbotioamidelor, care prezintă interes în calitate de compuși cu activitate antibacteriană.

3.4. Concluzii la capitolul III

1. A fost elaborată o metodă relativ simplă și eficientă de obținere a **14** derivați calconici noi ce conțin grupe tioureice, din 1-(4-izotiocianatofenil)-3-(aril (heteril)-2-il)prop-2-en-1-one și amine alifatice sau aromatice. Randamentul produșilor sintetizați este de 81-95%.

2. Prin cercetarea reacției de obținere a propenonelor ce conțin gruparea piridin-2-il și grupări tioureice, au fost elaborate metode eficiente de obținere a **10** compuși calconici noi **152a-i** de importanță practică, care pot fi utilizați ca compuși biologic activi.

3. 1-(Alchil)aril-3-(4-(3-piridin-2-il)acriloil)feniltioureele **152a-i** se obțin cu randament de 68-89% prin condensarea derivaților 4-acetilfeniltioureelor **151a-i** cu 2-piridincarboxialdehida **137** în mediul bazic.

4. Sinteza tioureelor **152a-i** prin adiția aminelor alifatice sau aromatice la 1-(4-izotiocianatofenil)-3-(piridil-2-il)prop-2-en-1-ona **145d** este nerentabilă; izotiocianatul 1**45d** respectiv, cu rest de piridin-2-il este instabil și se izolează cu un randament de 53%.

5. În premieră s-a realizat sinteza a **6** hidrazincarbotioamide noi **153a-f**, a **3** tiosemicarbazone noi **154a-c** și a **5** 4,5-dihidro-*1H*-(pirazol-3-il)fenilhidrazincarbotioamide noi **155a-b, 156a-c** cu randamente de 58-92%, care prezintă interes în calitate de compuși biologic activi de valoare teoretică și practică.

4. ASPECTUL APLICATIV AL NOILOR DERIVAȚI CALCONICI SINTETIZAȚI

După cum s-a menționat în capitolele I și II, una dintre problemele de bază ale chimiei calconelor este că ele posedă dimensiuni moleculare mici, dar au opurtunitatea de a fi transformate structural, modificându-și astfel proprietățile fizico-chimice. Acest fapt permite ca unii din acești compuși să manifeste un spectru larg de activitate biologică. Ei mai pot servi și în calitate de derivați calconici sintetici, ceea ce prezintă interes sporit pentru sinteza organică fină și industria farmaceutică.

Un accent aparte îi revine activității anticancer împotriva unor varietăți de celule canceroase și activității antibacteriene. Studiile clinice ale calconelor au demonstrat că ele nu posedă efecte adverse la pacienții cu insuficiență venoasă cronică. Cu toate acestea, sunt necesare studiile clinice suplimentare, înțelegerea pe deplin a mecanismelor de acțiune la nivel celular și stabilirea corelației între structura derivaților calconici sintetici și acțiunea farmacologică, în special pentru activitatea anticanceroasă și antimicrobiană.

Fiind compuși care ar putea fi sintețizați chimic [5, 7, 8, 57, 172], se pune accentul pe dezvoltarea unor noi metode de sinteză așa cum se specifică în capitolele II și III, și anume, cercetarea noilor proprietăți biologice. Acest fapt ne permite de a cunoaște mai detaliat mecanismele moleculare de acțiune și, în special, identificarea grupelor ce sporesc proprietățile lor. Aceste succese ale efectelor terapeutice permit ca derivații calconici sintetici să fie aplicați la descoperirea unor medicamente noi, a unor noi forme farmaceutice, folosind strategii moderne, cum ar fi, nano-formulări pentru a le crește biodisponibilitatea cu efect prelungit [1-7, 94, 173-176]. Cercetările noastre s-au axat pe sinteza 1,3-aril(heteril)propenonelor și studiul unor proprietăți biologice. Deosebindu-se prin caracteristicile lor structurale, aceste propenone posedă și proprietăți diferite. Studiile s-au referit la sinteza derivaților calconici ce conțin grupările NCS, NH-CS-N-R, NH_2, NH-NH_2, NH=CH-R. Pentru aceste substanțe au fost cercetate unele proprietăți biologice. Unii derivați din aceștia ne-au servit ca intermediari de bază în sinteza unor noi derivați calconici cu structuri mai ramificate, care să posede un spectru larg de utilizare, bazate pe proprietățile biologice[176].

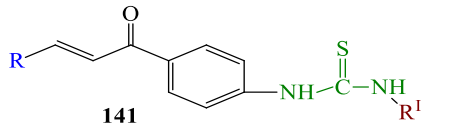
Studiile antimicrobiene și antifungice pentru compușii sintetizați expuse în acest capitol, au fost realizate în Laboratorul de ,,Infecții Intraspitalicești'' din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie ,,Nicolae Testemițanu". Cercetările proprietăților proliferative ale derivaților calconici sintetizați au fost efectuate în Centrul Oncologic al Universității Laval din Quebec, Canada.

4.1. Studiul proprietăților antibacteriene și antifungice ale derivaților calconici sintetizați. Dependența acestora de structura moleculei calconice

În colaborare cu Laboratorul științific ,, Infecții Intraspitalicești'' din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie ,,Nicolae Testemițanu'' a fost efectuată cercetarea activității antibacteriene a substanțelor sintetizate în cadrul cercetărilor. Ca obiect de studiu pentru cercetarea activității antibacteriene și antifungice au fost folosite tulpinile de referință: *Staphylococcus aureus* (tulpina 209, ATCC 25923), *Shigella sonei*, *Salmonella abony* (GISK 03/03), *Bacillus cereus* (GISK 8035), *Enterococcus faecalis* (tulpina ATCC 19433), *Escherichia coli* (tulpina ATCC 25922), *Proteus vulgaris* (tulpina HX 19222), *Pseudomonas aeruginosa* (tulpina ATCC 27853), *Klebsiella pneumoniae* (tulpina 3534/51), *Acinetobacter baumanii* (tulpina ATCC 19606), *MRSA* (tulpina NCTC 12493) și *Proteus mirabilis* (tulpina ATCC 3177).

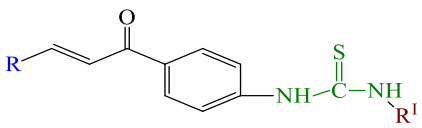
Constatând faptul, că derivații calconici sintetici manifestă o gamă vastă de bioactivități, noi am decis să extindem acest domeniu și să studiem activitatea antimicrobiană la derivații sintetizați [150, 151, 153-156, 177] care să conțină grupări active pentru diferite specii de bacterii.

Primele încercări de testare a activității antimicrobiene și antifungice au fost pentru unii derivați calconici din seria **147a-e**, **148a-d** și **149a-d**. Majoritatea compușilor selectați au fost obținuți din izotiocianatocalconele **145a**, **145b**, **145c** prin reacțiile de adiție cu aminele respective (Fig. 3.1). Pentru comparație au fost testate și tioureidocalconele **141a**, **141c, 141d** și izotiocianatopropenonele **145a-e** (Fig. 4.1). Scopul acestor testări a fost de a evidenția, care fragmente existente în scheletul calconic sporesc activitatea antimicrobiană. S-a studiat corelația structură-activitate la derivații cu grupe NH-CS-NH-R^I, care măresc catena structurală din cadrul derivaților calconici, în comparație cu catenele mai mici, cum ar fi pentru tioureidocalcone și izotiocianatocalcone (Tab. 4.1).

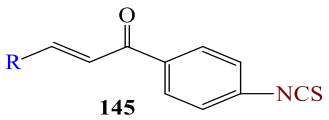


141

141a R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$, R^I = -$N(CH_3)_2$
141c R = furan-2-il, R^I = -$N(CH_3)_2$
141d R = Py, R^I = -$N(CH_3)_2$



147a-d, **148c**, **149a,e**



145

145a R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$, **145c** R = furan-2-il,
145b R = 4-OH -C_6H_3-3-OMe

147a R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$, R^I = -CH_2-CH_2-OH
147b R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$, R^I = 3-OH-C_6H_4
147c R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$, R^I = 4-OH- C_6H_4
147d R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$, R^I = 4-OMe- C_6H_4
148c R = 4-OH -C_6H_3-3-OMe, R^I = 4-OH-C_6H_4
149a R = furan-2-il, R^I = -CH_2-CH_2-OH
149e R = furan-2-il, R^I = 4-SH- C_6H_4

Fig. 4.1. Structura derivaților 147a-e, 148a-d, 149a-d pentru care s-a studiat activitatea antibacteriană

Cercetările activității bacteriostatice și bactericide a substanțelor sintetizate au fost efectuate față de microorganismele: *Escherichia coli* (t. ATCC 25922), *Staphylococcus aureus* (tulpina 209, ATCC 25923), *Shigella sonei*, *Salmonella abony* (GISK 03/03), *Bacillus cereus* (GISK 8035) prin metoda diluărilor în serie în mediul nutritiv lichid (bulion peptonat din carne 2%, pH=7,0). Substanțele au fost dizolvate în dimetilformamidă cu concentrația de 10 mg/mL.

Pentru însămânțare au fost folosite culturi ale microorganismelor indicate, crescute pe geloză timp de 18 ore, spălate cu soluție izotonică de clorură de sodiu. Doza de însămânțare constituie 500 de mii de corpi microbieni la 1 mL de mediu nutritiv. Tuburile au fost agitate și termostatate la temperatura de 37°C timp de 24 ore. În calitate de control au servit mediile nutritive însămânțate cu aceleași tulpini fără conținutul substanțelor cercetate.

Tabelul 4.1. Rezultatele testării *in vitro* a activității antibacteriene

Nr.	*Escherichia coli* t.ATCC 25922		*Staphylococcus aureus* t.ATCC 25923		*Shigella sonnei*		*Salmonella abony* t.GISK03/30		*Bacillus cereus* t. GISK 8035	
	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
141a	**18.75**	300	**18.75**	300	**37.5**	300	**37.5**	300	**37.5**	300
145a	**4.69**	300	**9.37**	300	**8.75**	300	**9.37**	300	**18.75**	300
147a	**37.5**	300	**37.5**	300	**37.5**	300	**75.0**	300	**18.75**	300
147c	**18.75**	300	**37.5**	300	**9.37**	300	**9.37**	300	300	300
147b	**18.75**	300	**37.5**	300	**18.75**	300	**8.75**	300	**18.75**	300
147d	**37.5**	300	**9.37**	300	300	300	**9.37**	300	**18.75**	300
141c	**37.5**	300	**75.0**	300	300	300	**18.75**	300	**37.5**	300
145c	**37.5**	300	**37.5**	300	**37.5**	300	**37.5**	300	300	300
149a	300	300	**18.75**	300	300	300	300	300	300	300
149e	300	300	**28.5**	300	300	300	300	300	300	300
145b	300	300	**9.37**	300	300	300	300	300	**9.37**	300
148c	**9.37**	**37.5**	**9.37**	**37.5**	300	300	300	300	**9.37**	**37.5**
141d	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
Furacilina	**2.34**	**9.37**	**2.34**	**9.37**	**2.34**	**4.68**	**4.68**	**4.68**	**4.68**	**4.68**

CMI – concentrația minimă de inhibiție (µg/mL); CMB – concentrația minimă bactericidă (µg/mL).

Evaluarea activității bacteriostatice (concentrația minimă de inhibiție (CMI)) a fost efectuată vizual, conform lipsei creșterii microorganismelor în mediul nutritiv lichid. Activitatea bactericidă (concentrația minimă bactericidă CMB)) s-a determinat în baza lipsei creșterii microorganismelor după însămânțarea repetată pe geloză peptonată cu termostatare ulterioară timp de 24, 48 de ore. Rezultatele obținute sunt prezentate în Tabelul 4.1.

Analiza comparativă a datelor din Tabelul 4.1 expune următoarea informație, că compușii din seria **147a-d**, **148c** și **149a**, **149c**, **141a**, **141c**, **141d**, **145a-c** manifestă activitate moderată sau individuală față de bacteriile cercetate.

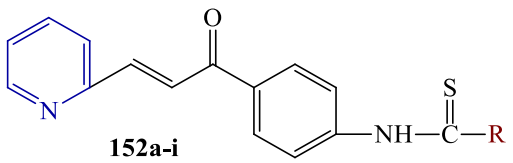
În rezultatul investigațiilor dependenței structură-activitate a compușilor cercetați se poate concluziona că: derivații calconici ce conțin ciclul furan-2-il posedă activitate față de bacteriile *Staphylococcus aureus* și *Escherichia coli* și *Bacillus cereus*.

La fel, în literatura de specialitate se descrie activitatea biologică a derivaților calconici care conțin fragmentul antracen-9-il și 2-naftalenic [176, 178-180]. Pentru derivații calconici **141e**, **141f**, **145e**, **145f** care conțin aceste fragmente, a fost testată activitatea bacteriostatică și bactericidă pentru culturile de referință *Staphylococcus aureus, MRSA, Enterococcus faecalis, Escherihia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Proteus mirabilis*. În calitate de control au servit mediile nutritive însămânțate cu aceleași tulpini fără conținutul compusului studiat. Evaluarea rezultatelor s-a efectuat vizual. Activitatea bacteriostatică s-a stabilit în cazul lipsei creșterii microorganismelor în mediul nutritiv lichid. Activitatea bactericidă s-a determinat în baza lipsei creșterii microorganismelor după 24 de ore. Activitatea bacteriostatică și bactericidă a substanțelor 1,1-dimetil-3-(4-(3-(naftalen-2-il)acriloil)fenil)tioureea **141e**, 3-(4-(3-(antracen-9-il)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltioureea **141f** și 3-(antracen-9-il)-1-(4-izotiocianatofenil)-prop-2-en-1-onei **145f** este **300 µg/mL**, și este la fel față de toate culturile microbiene testate. Pentru 1-(4-izotiocianatofenil)-3-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona **145e** variază în limitele diluțiilor de **300-150 µg/mL** și constituie față de *Staphylococcus aureus (t. 209)* și *MRSA* (t. NCTC 12493) – **150 µg/mL**, iar față de *Acinetobacter baumannii (t. ATCC 19606)* de **300 µg/mL**. Pentru *Enterococcus faecalis, Escherihia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa* activitatea bacteriostatică este **> 300 µg/mL**. Activitatea bactericidă a izotiocianatocalconei **145e** variază în limitele diluțiilor, și este **> 300 µg/mL** sau de **300 µg/mL**. Față de culturile microbiene *Enterococcus faecalis* (t.ATCC 19433), *Escherihia coli* (t.ATCC 25922), *Klebsiella pneumoniae* (t.ATCC 3534/51), *Pseudomonas aeruginosa* (t.ATCC 27853), *Acinetobacter baumannii* (t.ATCC 19606), *Proteus mirabilis* (t.ATCC 3177) este mai mare de **300 µg/mL**, iar pentru *Staphylococcus aureus* (t. 209) și *MRSA* (t. NCTC 12493) este de **300 µg/mL**.

La etapa actuală sinteza compușilor cu activitate antivirală și antimicrobiană este o prioritate în cercetare. Nucleul piridinic este privilegiat în sinteza acestor produși. În studilul științific recent este menționat că compușii ce conțin fragmentul piridinic manifestă proprietăţi antimicrobiene, antivirale, antitumorale, analgezice, anticonvulsive, antioxidante etc. Prezența nucleului piridin-2-il, fie nesubstituit sau substituit, legat de scheletul calconic determină o

interacțiune cu anumite proteine și definește o selectivitate antimicrobiană și antivirală pentru diferite molecule. Mai mult ca atât, un rol important al inelului piridin-2-il este că oferă solubilitate substanțelor în apă, datorită bazicității sale slabe [181]. Aceste idei au stat la baza cercetărilor efectuate și de noi. Este cunoscut faptul că grupările OCH_3, OH, halogenii măresc activitaea antimicrobiană la derivații calconici obținuți din 1-(piridin-2-il)etanonă prin reacția de condensare cu diferite aldehide aromatice substituite. Acești produși manifestă activitate antifungică pentru *Aspergillus niger, Penicillium chrysogenum* și proprietăți amtibacteriene pentru *Bacillus pumilus, Bacillus subtilis, Escherichia coli, Pateus vulgaris* [181].

S-a cercetat activitatea antimicrobiană și antifungică pentru 3-(4-(3-piridin-2-il)acriloil)fenil-1-(alchil)ariltioureele **152a-i** sintetizate de noi unde în calitate de aldehidă am folosit 2-piridincarboxialdehida **137** [166, 167]. Pentru comparație s-a analizat și 1,1-dimetil-3-(4-(3-(piridin-2-il)-acriloil)-fenil)tioureea **141d**:



152a-i

a R = NH-CH_2-CH_2-OH	(80%)	**f** R = NH-(2-OH)-C_6H_4	(68%)
b R = N-$(CH_2)_4O$ (morfolino)	(89%)	**g** R = NH-(4-Br)-C_6H_4	(82%)
c R = NH-C_6H_5	(75%)	**h** R = NH-(2-Br)-C_6H_4	(79%)
d R = NH-(4-CH_3)-C_6H_4	(82%)	**j** R = NH-(4-$COOC_2H_5$)-C_6H_4	(78%)
e R = NH-(2-OCH_3)-C_6H_4	(79%)	**i** R = NH-Py	(87%)

Fig. 4.2. Structura 1,3-arilpiridilpropenonelor 152a-i pentru care a fost testată activitatea bacteriostatică și bactericidă

Cercetările activității bacteriostatice și bactericide a substanțelor sintetizate au fost efectuate față de microorganismele: *Staphylococcus aureus* (tulpina 209-P), *Enterococcus faecalis, Escherichia coli* (tulpina ATCC 25922), *Proteus vulgaris* (tulpina HX 19222), *Pseudomonas aeruginosa* (tulpina ATCC 27853) prin metoda diluțiilor în serie în mediul nutritiv lichid (bulion peptonat din carne 2%, pH=7,0). Substanțele au fost dizolvate în dimetilformamidă cu concentrația de 10 μg/mL. Pentru însămânțare au fost folosite culturi ale microorganismelor indicate, crescute pe geloză timp de 18 ore, spălate cu soluție izotonică de clorură de sodiu. Doza de însămânțare constituie 500 de mii de corpi microbieni la 1 mL de mediu nutritiv. Tuburile au fost agitate și termostatate la temperatura de 37°C timp de 24 ore. În calitate de control au servit

mediile nutritive însemânțate cu aceleași tulpini fără conținutul substanțelor cercetate. Rezultatele obținute sunt prezentate în Tabelul 4.2.

Tabelul 4.2. Rezultatele testării *in vitro* a activității antibacteriene a substanțelor 152a-i și 141d

Nr.	*Staphylococcus aureus* (t.209-P)		*Enterococcus faecalis*		*Escherichia coli* (t. ATCC 25922)		*Proteus vulgaris* (t. HX 19222)		*Pseudomonas aeruginosa* (t. ATCC 27853)	
	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
141d	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
152a	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
152b	**37.5**	>300	**37.5**	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
152c	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
152d	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
152e	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
152f	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
152g	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
152h	**9.37**	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
152j	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
152i	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
Furacilina	**18.7**	**37.5**	**37.5**	**7.5**	**18.7**	**37.5**	**150**	300	>300	>300

CMI – concentrația minimă de inhibiție (µg/mL); CMB – concentrația minimă bactericidă (µg/mL).

Rezultatele investigației demonstrează că substanța **152b** care conține gruparea morfolino la capătul catenei calconice, posedă activitate bacteriostatică față de microorganismele *Staphylococcus aureus* (tulpina 209-P) și *Enterococcus faecalis* în concentrație de **37.5 µg/mL**. Acțiunea bacteriostatică a substanței **152b** față de *Enterococcus faecalis* este la nivel cu acțiunea *Furacilinei* (analogul structural), iar față de *Staphylococcus aureus* este de 2 ori mai joasă în comparație cu acțiunea *Furacilinei.*

Substanța **152h** ce conține în poziția *orto*-brom în inelul benzenic, manifestă activitate bacteriostatică numai față de *Staphylococcus aureus* (tulpina 209-P), concentrația minimă de inhibiție constituie **9.37 µg/mL**, ceea ce prevalează activitatea *Furacilinei* de 2 ori. Rezultatul obținut se datorează, posibil, poziției *orto*- a bromului în inelul benzenic, deoarece în poziția *para*- activitatea este **>300 µg/mL**. Concentrația minimă bactericidă a substanței **152h** față de *Staphylococcus aureus* și celelalte test-culturile bacteriene cercetate este mai mare de **>300 µg/mL**. Activitatea bacteriostatică și bactericidă a substanțelor **152a-i** față de toate test-culturile bacteriene investigate este în concentrații mai mari de **300 µg/mL**.

Activitatea antifungică a substanțelor **152a-i** a fost cercetată față de fungii: *Candida albicans, Aspergilius niger, Aspergillus fumigatus, Penicillium.*

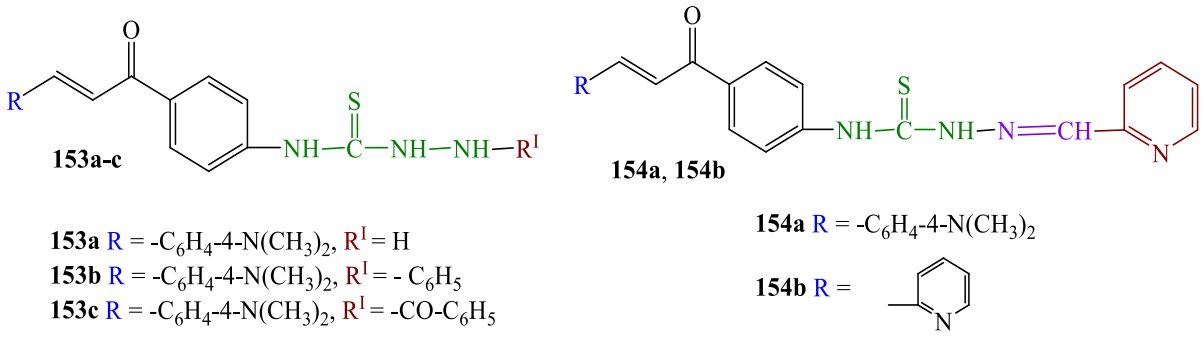
Substanțele au fost dizolvate inițial în dimetilformamidă cu concentrația de 10 µg/mL), iar diluțiile ulterioare au fost efectuate în serie în mediul nutritiv lichid (*bulion Saburo*). Inoculatele au fost pregătite din culturi de fungi. După amestecarea inoculatelor cu diluțiile substanțelor, tuburile au fost expuse în termostat la temperatura de 28^{o}C pe parcursul a 14 zile. Doar pentru *Candida Albicans* au fost expuse pe parcursul a 48 de ore. Activitatea fungistatică a fost determinată după lipsa creșterii fungilor la o însămânțare repetată pe geloză *Saburo* cu incubare timp de 7 zile. Pentru *Candida albicans* au fost expuse pe parcursul a 48 de ore.

Rezultatele investigațiilor demonstrează că substanțele **152a-d** și **141d** posedă activitate antifungică mică față de *Candida albicans, Aspergilius niger, Aspergillus fumigatus, Penicillium*, concentrația minimă de inhibiție este de **600 µg/mL**. Concentrația minimă fungicidă la fungii sus menționați este de **600 µg/mL**. Acțiunea substanțelor **152e-i** față de fungii investigați posedă o acțiune diferită. Substanțele **152e-i** acționează asupra testului *Candida Albicans* bacteriostatic și bactericid în concentrație minimă de **600 µg/mL**. Acțiunea bacteriostatică și bactericidă a substanțelor **152e-i** este >**600 µg/mL**, sau în general acestea nu posedă acțiune antifungică.

În concluzie putem menționa că: substanța **152b** manifestă activitate bacteriostatică față de microorganismele *Staphylococcus aureus* și *Enterococcus faecalis* la nivel de **37,5 µg/mL**. Substanța **152h** manifestă acțiune bacteriostatică selectivă față de fungii *Staphylococcus aureus* în concentrație de **9.37 µg/mL**, care prevalează acțiunea *Furacilinei* de 2 ori (Tab. 4.2). Substanțele **141d** și **152a-d** manifestă acțiune antifungică față de fungii *Candida albicans, Aspergilius niger, Aspergillus fumigatus, Penicillium* în concentrație minimă de **600 µg/mL**; substanțele **152e** și **152f** manifestă acțiune selectivă bacteriostatică și bactericidă față de *Candida albicans*. Substanțele **152g-i** manifestă acțiune antifungică mai mare de **600 µg/mL**.

Hidrazincarbotioamidele și pirazolinele sunt substanțe care manifestă un spectrul larg de activități biologice. Ele constituie o clasă de compuși importanți pentru dezvoltarea producerii noilor medicamente [182]. Datorită faptului că hidrazincarbotioamidele conțin fragmentul CH=N-NH- ele se folosesc ca compuși intermediari în sinteza produșilor heterociclici [183]. Introducerea grupărilor 4- sau 1,4-tiosemicarbazidice în molecula calconelor de către noi, a fost realizată prin tratarea izotiocianato-1,3-propen-2-onelor **145a** și **145d** cu hidrazină sau cu derivații săi [171]. Pentru acești produși sintetici a fost testată activitatea antimicrobiană. În calitate de substanțe cu efecte antimicrobinene au fost testați unii derivați calconici ce conțin grupări tiosemicarbazidice sau tiosemicarbazonice **153a-c** și **154a**,**b**. În calitate de culturi de referință au

fost folosite: *Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa*. Culturile investigate de microorganisme, crescute timp de 24 ore pe agar peptonat înclinat, au fost spălate cu soluție izotonică de clorură de sodiu și diluate până la nivelul standartului optic de turbiditate cu obținerea inoculatelor ce conțin 1 mL de corpi microbieni în 1 mL de mediu. Inoculatele obținute au fost supuse termostatării la temperatura de 37°C timp de 24 ore. În calitate de control au servit mediile nutritive însămânțate cu aceleași tulpini fără conținutul compusului studiat. Acești produși au fost selectați cu scopul de a cerceta corelația structură-proprietăți pentru derivații calconici **153a-c** și **154a,b.**



153a R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$, R^I = H
153b R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$, R^I = - C_6H_5
153c R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$, R^I = -CO-C_6H_5

154a R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$
154b R =

Fig. 4.3. Structura hidrazincarbotioamidelor 153a-c și tiosemicarbazonelor 154a și 154b

Diferența structurală la produșii **153a-c** (Fig. 4.3) este axată pe prezența fragmentelor hidrazinice substituite sau nesubstituite. Rezultatele cercetării ne redau informația referitoare la aspectul activităților antibacteriene când este prezentă gruparea NH-NH-R, NH-NH_2 sau NH-N=CH-R. Pentru derivații **154a**, **154b** s-a analizat influența naturii aldehidei din scheletul calconic asupra activității antibacteriene. Compusul **153a** cu gruparea hidrazinică manifestă activitate antibacteriană selectivă pentru *Pseudomonas aeruginosa* de **300 µg/mL**, iar derivații **153b** și **153c** nu manifestă activitate antibacteriană față de culturile de referință cercetate. La fel și tiosemicarbazonele **154a** și **154b** (Fig. 4.3), manifestă activitate antibacteriană selectivă pentru *Pseudomonas aeruginosa* de **300 µg/mL**, iar pentru culturile *Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* activitatea antibacteriană este **>300 µg/mL**. Rezultă că natura aldehidei din scheletul calconic și gruparea NH-N=CH nu sporesc activitatea antimicrobiană la culturile cercetate.

În literatura de specialitate se descrie activitatea antimicrobiană a unor derivați ai calconelor ce conțin fragmentul 4,5-dihidro-*1H*-pirazolinic. Acești compuși sunt testați pentru culturile cercetate și de noi, în comparație cu *Fluconazolul*. Cercetările descrise redau faptul că derivații calconici de tipul dat manifestă activitate antibacteriană pentru *Pseudomonas aeruginosa*

[184, 185]. S-a cercetat activitatea antimicrobiană la hidrazincarbotioamidele **156a-c** sintetizate de noi:

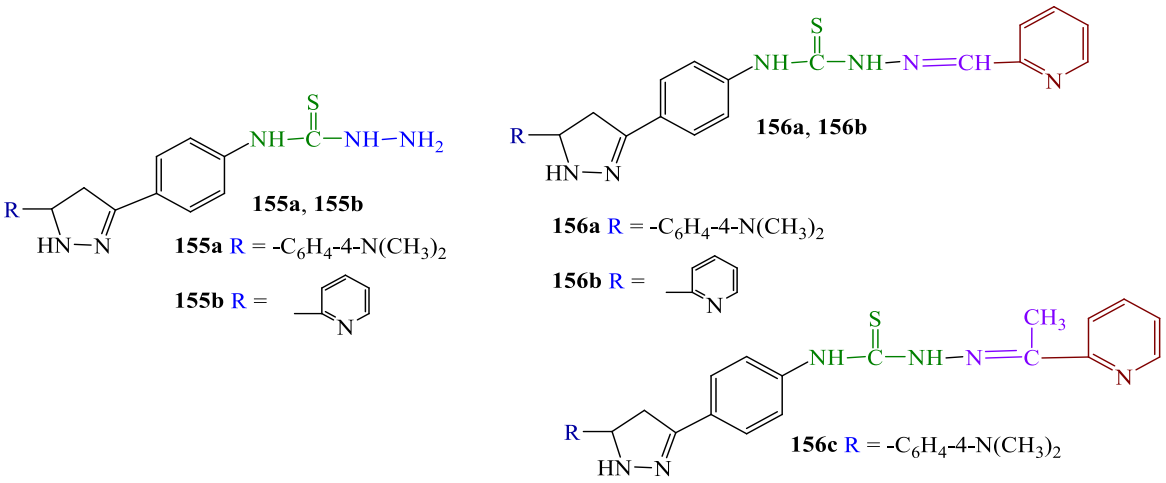


Fig. 4.4. Structura 4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il-hirdrazincarbotioamidelor 156a-c, pentru care s-a cercetat activitatea antimicrobiană

Spre final au fost testate 11 tiourei și 10 hidrazincabotioamide pentru aceleași serie de bacterii. Rezultatele obținute sunt expuse în Tabelul 4.3.

Pentru aceste 4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il-hirdrazincarbotioamide (Fig. 4.4) s-a cercetat dacă natura aldehidei din poziția *5* a fragmentului 4,5-dihidro-*1H*-pirazolinic influențează asupra activității antimicrobiene. Rezultatele obținute expun următorul fapt, că produșii **156a**, **156b** manifestă acțiune antibacteriană selectivă față de microorganismele de gen *Pseudomonas aeruginosa* de **300 µg/mL**.

În imagine sunt prezentate rezultatele pentru produșii testați **156a** (cifrul 23), **156b** (cifrul 30) și **154b** (cifrul 29).

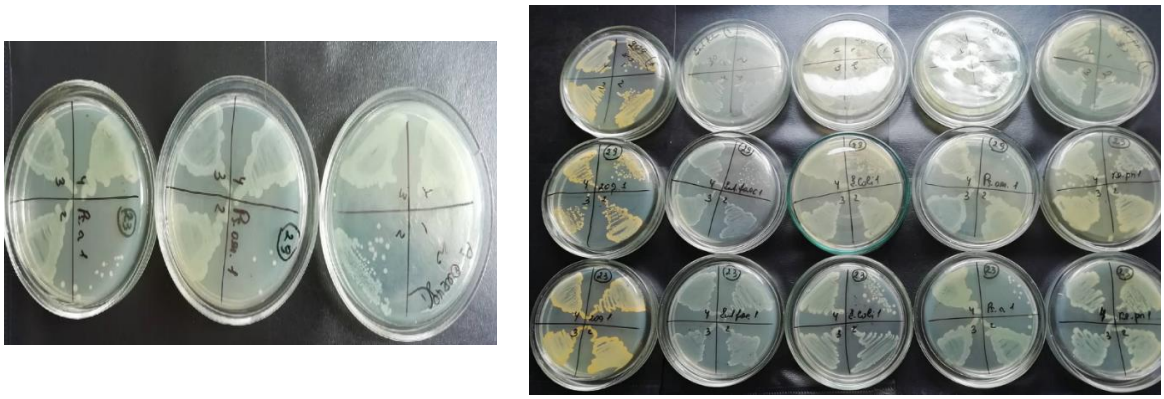


Fig. 4.5. Viziunea comparativă a activității antimicrobiene pentru derivații calconici 156a, 156b și 154b

Tabelul 4.3. Rezultatele testării *in vitro* a activității antimicrobiene pentru derivații calconici 153a-c, 154a, 154b, 155a, 155b și 156a-c

Nr.	*Staphylococcus aureus* (t.209, ATCC 25923)		*Enterococcus faecalis* (t. ATCC 19433)		*Escherichia coli* (t. ATCC 25922)		*Klebsiella pneumoniae* (t. 3534/51)		*Pseudomonas aeruginosa* t. ATCC 27853	
	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
153a	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	**300**
153b	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
153c	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
154a	>300	**300**	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	**300**
154b	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	**300**
155a	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	**300**
155b	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	**300**
156a	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	**300**
156b	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	**300**
156c	>300	**150**	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300

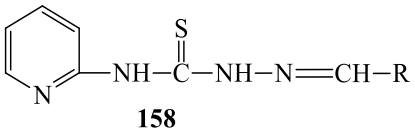
Unde CMI – concentrația minimă de inhibiție (µg/mL), iar CMB – concentrația minimă bactericidă (µg/mL).

Prezența grupei metil în gruparea NH=C(CH_3)-2-Py la compusul **156c** sporește activitatea antimicrobiană față de microorganismele de gen *Staphylococcus aureus* în concentrație de **150 µg/mL** și la fel pentru microorganismele de gen *Pseudomonas aeruginosa* de **300 µg/mL**.

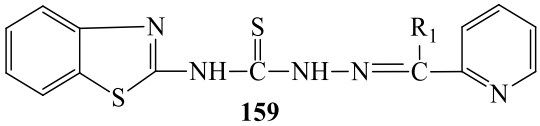
În concluzie se poate de afirmat că substanțele **153a-c** și **154a**, **b**, **155a**, **155b** și **156a-c** (Fig. 4.3 și Fig. 4.4) manifestă acțiune antibacteriană selectivă față de microorganismele de gen *Pseudomonas aeruginosa* de **300 µg/mL**, iar substanțele **154a**, **156c** și față de microorganismele de gen *Staphylococcus aureus* în concentrație de **300** și **150 µg/mL**. Microorganismele de gen *Pseudomonas aeruginosa* manifestă rezistență înaltă față de antibioticele utilizate în practica medicală. Aceste substanțe pot servi în perspectivă drept bază în elaborarea produselor antibacteriene antipseudomonas.

4.2. Cercetarea activității antiproliferative pentru derivații calconici sintetizați față de celulele HL-60

În literatura de specialitate se descrie o serie de N-(piridin-2-il)hidrazincarbotioamide **158a-g** și hidrazincarbotioamide **158a-c** ce conțin nucleul benzotiazolului cu următoarea structură:



158



159

158a R = 3-OH-C_6H_4 (60 %)
158b R = 2,3-OH-C_6H_3 (82 %)
158c R = 2,4-OH-C_6H_3 (85 %)
158d R = 2,5-OH-C_6H_3 (72 %)
158e R = 4-OCH_3-C_6H_4 (67 %)
158f R = 3-OCH_3, 4-OH-C_6H_3 (58 %)
158g R = 2-OCH_3, 4-OH-C_6H_3 (55 %)

159a R_1 = H (60 %)
159b R_1 = CH_3 (56 %)
159c R_1 = fenil (70 %)

Fig. 4.6. Structura N-(piridin-2-il)hidrazincarbotioamidelor 158a-g și hidrazincarbotioamidelor 158a-c ce conțin nucleul benzotiazolului

Cercetările proprietăților proliferative ale tiosemicarbazonelor sintetizate au fost efectuate în centrul Oncologic al Universității Laval din Quebec, Canada. Datele obținute denotă că asupra activității anticancer influențează natura compusului carbonilic care se folosește la reacțiile de condensare. Cea mai înaltă activitate au manifestat compușii obținuți în baza 3-metoxi-4-hidroxibenzaldehidei și piridin-2-carboxialdehidei, iar cea mai mică activitate au manifestat compușii sintetizați în baza 2-metoxi-4-hidroxibenzaldehidei. Concluzionăm ca poziția grupelor OH și OCH_3 influențează asupra activității antiproliferative. Tot în cercetările date se descrie că 1,1-dimetil-3-(piridil-2-il)tioureea nu manifesta activitate anticancer [186-188]. Cea mai înaltă activitate o manifestă compușii **159a-c** obținuți din piridin-2-carboxialdehidă. Se observă că asupra activității anticancer depinde de structura azometinei.

Activitatea antiproliferativă se micșorează conform următorului șir de substituenți: C_6H_5 > CH_3 > H. Această activitate poate fi comparabilă cu cea a unor medicamente, precum *Doxorubicina* sau *Cytarabinum*.

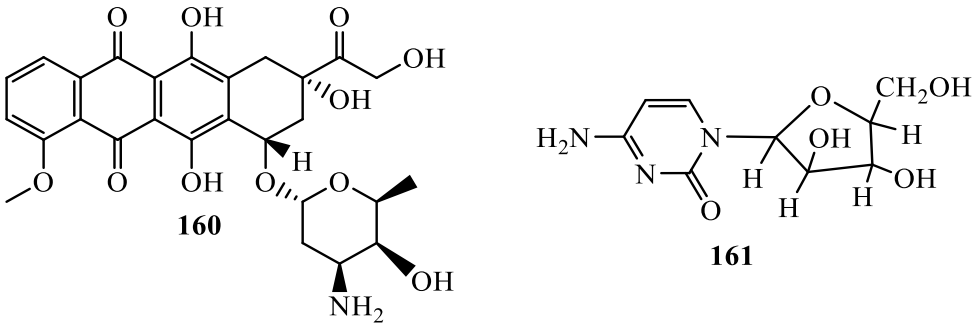


Fig. 4.7. Structura chimică pentru *Doxorubicina* 160 și *Cytarabinum* 161

Doxorubicina şi *Cytarabinum* aparțin grupului de medicamente pentru chimioterapie. Ele sunt utilizate în tratamentul diferitor tipuri de cancer cum ar fi: cancer de sân, cancer al țesutului conjunctiv, ligamentelor, osos, muscular; cancer care se dezvoltă în stomac sau intestin; cancer pulmonar; limfom, cancer care afectează sistemul imunitar; leucemie, cancer care determină numărul anormal de celule sanguine; cancer al glandei tiroide; cancer al vezicii urinare; mielom.

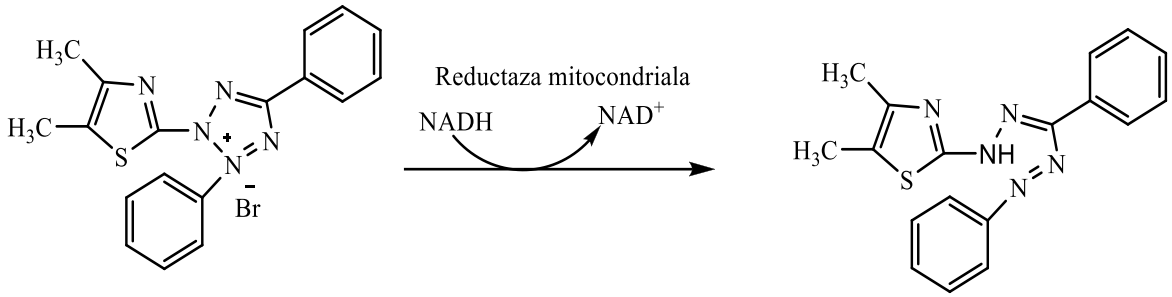
Aceste cercetări au stat la baza sintezelor efectuate de noi. S-a încercat modificarea scheletului calconic prin substituția atomilor de hidrogen în inelele *A* și *B* benzenice cu diferiți substituienți, pentru a studia corelația dintre structura derivaților calconici sintetici și proprietățile antiproliferative. Cercetările noastre s-au axat pe studiul proprietăților antiproliferative a 1,3-aril(heteril)propenonele sintetizate [150, 167, 171].

Metodica de cercetare a activității antiproliferaive a celulelor HL-60

Activitatea antiproliferativă a derivaților calconici cercetați pe celulele HL-60 a fost evaluată, folosind testul MTT. Acesta se utilizează ca test colorimetric pentru evaluarea activității metabolice a celulelor, și anume pentru evaluarea proliferării celulare, viabilitatea celulară și citotoxicitatea. Enzimele oxidoreductazei celulare dependente de NADPH (nicotinamid adenin dinucleotid fosfat) pot, în condiții diferite, să reflecte numărul de celule viabile prezente [189, 190]. Colorantul MTT (bromură de 3-(4,5-dimetiltiazolil-2)-2,5-difeniltetrazoliu) se utilizează ca un indice al integrității membranei mitocondriale interne în celulele vii. Substanța este o sare galbenă de tetrazoliu, care este utilizată pentru a determina activitatea și viabilitatea celulelor datorită descompunerii cauzate de reducerea la inelul sării de tetrazoliu MTT prin acțiunea enzimelor mitocondriale dehidrogeneze. Testul MTT se efectuează într-o singură etapă, avantajul este că oferă posibilitatea de a adăuga reactivul direct la culturile celulare studiate. Astfel, se formează cristale de *Formazan* purpuriu în rezultatul efectuării testului MTT, unde absorbția poate

fi determinată spectrofotometric la un interval de lungime de undă de 540-570 nm. Așa tip de cristale sunt insolubile în apă, dar sunt solubile în dimetilsulfoxidă sau alți solvenți organici.

Pe de altă parte, viabilitatea celulară este proporțională cu absorbția, evidențiată de prezența cristalelor de *Formazan* în soluție (Figura 4.8). Cu cât soluția este mai întunecată, cu atât este mai mare numărul de viabile, celule active metabolice. Activitatea funcțională a acestor celule este interpretată ca o măsurare a viabilității celulare.



MTT **FORMAZAN**

Bromură de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difeniltetrazoliu – **MTT**, 1-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-3,5-difenilformazan – **Formazan**, Nicotinamid adenin dinucleotid fosfat – **NADPH**

Figu. 4.8. Reducerea sărurilor de monotetrazolium MTT în cristale de *Formazan*

Determinarea capacității celulelor unui compus de a reduce MTT în *Formazan*, permite obținerea informației despre toxicitatea compusului evaluat. Compușii testați au fost dizolvați în soluție salină fiziologică și dimetilsulfoxidă, în care concentrația de DMSO nu depășește 0.1%. Experimentul a fost realizat conform metodicii descrise în literatura de specialitate [191].

Celulele leucemiei umane mieloide HL-60 obținute din Colecția Culturilor Tip American (*American Type Culture Collection, Rockville, MD, USA*), au fost cultivate în formă de suspensie în mediul RPMI-1640 (*Sigma, Saint Louis, USA*), suplimentat cu 10% (v/v) ser embrionic de bovine (*FBS*), 2 mM de L-glutamină, 100 IU penicilină/mL și 100 µg de streptomicină/mL și incubate în atmosferă umedă de 95% aer / 5% CO_2 la 37ºC. Celulele au fost amestecate de 2-3 ori pe parcursul săptămânii, pentru a le păstra în fază omogenă. După aceasta, celulele au fost plasate în vase flacon din plastic pentru culturi cu 24 de comprimate (2 cm^2/celulă) la densitatea inițială de $1 \bullet 10^5$ *celule/ml/compartiment* și tratate cu soluții de diferită concentrație ale compusului în apă sterilă. Testul de proliferarea celulelor pentru derivații calconici sintetizați, a fost realizat cu utilizarea colorantului MTT, care ne permit măsurarea numărului de celule viabile. Probele

cercetate se tratează cu MTT (20 µL), se agită bine și se incubează timp de 4 ore. Colorantul MTT se transformă în *formazan*. Absorbția poate fi determinată spectrofotometric la un interval de lungime de undă de 540-570 nm. Concentrația derivaților calconici cercetați a fost de 0.1-10µM. Fiecare procedură de tratare cu aceeași concentrație a fost efectuată în câte trei compartimente. Rezultatele au fost raportate ca procent de inhibare a proliferării celulare comparativ cu controlul (proliferarea celulelor bazale = 100%) [190]. Valorile de absorbanță mai mari decât controlul indică proliferarea celulară, în timp ce valorile mai mici sugerează moartea celulară sau inhibarea proliferării.

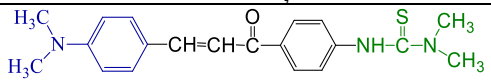
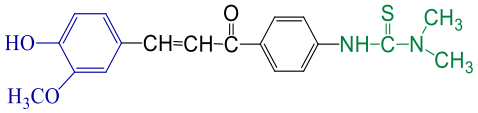
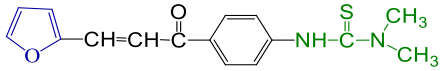
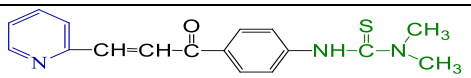
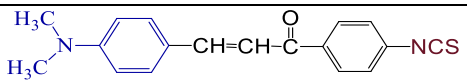
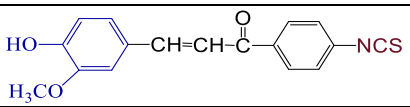
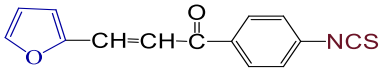
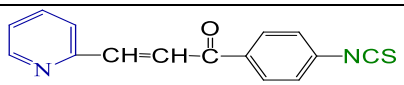
$$\text{Inhibarea } 100\% = -\frac{Abs\ 540\ nm\ (substanța)}{Abs\ 540\ nm\ (control)} \times 100$$

Ca indicator al eficienței compușilor cercetați asupra proliferării celulelor canceroase, a fost utilizată concentrația de inhibiție de 50% (IC_{50}). Valorile pentru IC_{50} au fost calculate conform ecuației Hill utilizată în software.

Pentru început s-a studiat activitatea antiproliferativă a celulelor HL-60 față de derivații calconici obținuți din 4-(dimetilamino)benzaldehida **134**, 4-hidroxi-3-metoxibezaldehida **135**, furan-2-carbaldehida **136** și 2-piridincarboxialdehida **137** care conțin grupările NCS, NH-CS-$N(CH_3)_2$ în inelul aromatic *B* calconic.. Concentrația derivaților calconici cercetați a fost de 0.1-10 µM.

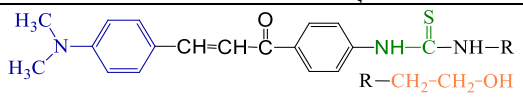
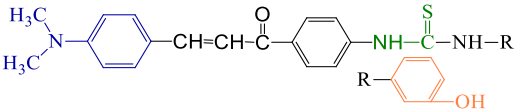
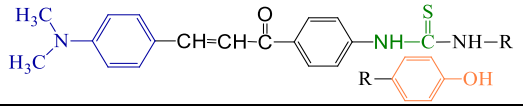
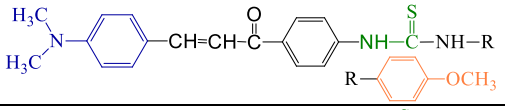
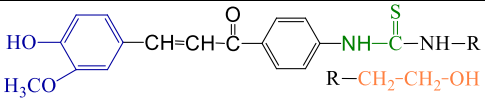
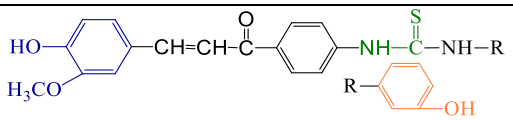
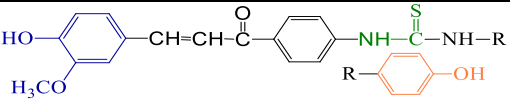
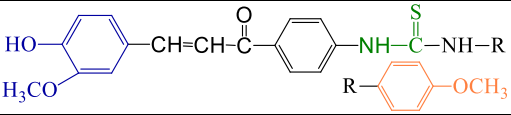
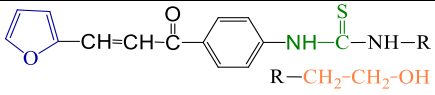
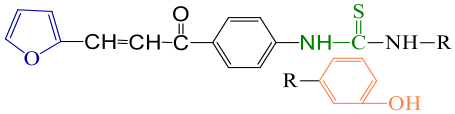
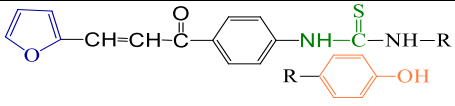
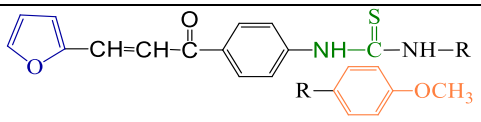
În literatura de specialitate este descris că arilizotiocianații cu diferiți substituienți în moleculă sunt inactivi contra leucemiei HL-60 [192, 193]. Acest fapt se confirmă și la izotiocianatocalconele cercetate de noi. În cazul nostru inactive sunt izotiocianatocalconele **145a-d**. Derivații calconici **141a** și **141d** sunt activi. Acești compuși structural diferă prin natura aldehidei utilizate la sinteză. Tioureea **141a** conține 4-(dimetilamino)benzaldehida **134** și IC_{50} este de **6.1±0.5 µM/L**, iar tioureea **141d** conține 2-piridincarboxialdehida **137** și IC_{50} este de **5.4±0.3 µM/L**. Concluzionăm că natura aldehidei aromatice din structura derivaților calconici **141a** și **141d**, ce conțin grupări tioureice, influențează asupra activității antiproliferative. Specific este următorul fapt că, derivații **141a** și **145a** posedă proprietăți fotoluminescente și ar putea fi utilizați în terapia fotodinamică a cancerului.

Tabelul 4.4. Caracterizarea activității antiproliferative a derivaților calconici sintetizați 141a-d și 145a-d față de celulele leucemice HL-60

Nr.	Formula de structură a derivaților calconici cercetați	Codul	IC_{50} μM/L
141a		CMP-1	**6.1±0.5**
141b		CMP-7	**≥10**
141c		CMP-8	**≥10**
141d		CMP-19	**5.4±0.3**
145a		CMP-2	**≥10**
145b		CMP-14	**≥10**
145c		CMP-9	**≥10**
145d		CMP-20	**≥10**

Acești compuși cercetați și descriși în Tabelul 4.4 au servit și ca precursori în sinteza mai multor derivați calconici sintetici de tipul **147a-e**, **148a-d** și **149a-d**. (Figura 4.1). Grupările izotiocianato au fost modificate în grupări tioureice prin reacții de adiție. Derivații calconici cercetați, au fost obținuți prin reacția de adiție a aminelor alifatice și aromatice la izotiocianatocalconele **145a-c**. Din datele literare descrise în capitolul I, se evidențiază că produșii calconici ce conțin grupările OH, OCH_3, $(CH_2)_n$-OH substituite în unul din inelele aromatice, posedă un spectru larg de activități anticancer [4]. Noi am cercetat activitatea antiproliferativă pentru derivații calconici sintetizați **147a-d**, **148a-d** și **149a-d** față de celulele leucemice HL-60. Compușii respectivi conțin grupări asemănătoare, cum ar fi OH, OCH_3, CH_2-CH_2-OH, substituite în pozițiile *para*- sau *meta*- în inelul benzenic. Calconele **148a-d** conțin aceste grupări și în fragmetul 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehide **135**. Rezultatele sunt expuse în Tabelul 4.5.

Tabelul 4.5. Caracterizarea activității antiproliferative a derivaților calconici sintetizați 147a-d, 148a-d și 149a-d față de celulele leucemice HL-60

Nr.	Formula de structură a derivaților calconici cercetați	Codul	IC_{50} µM/L
147a		CMP-3	**7.1±0.3**
147b		CMP-5	**≥10**
147c		CMP-4	**≥10**
147d		CMP-6	**≥10**
148a		CMP-15	**≥10**
148b		CMP-16	**5.8±0.2**
148c		CMP-17	**≥10**
148d		CMP-18	**≥10**
149a		CMP-10	**≥10**
149b		CMP-12	**≥10**
149c		CMP-11	**2.5±0.1**
149d		CMP-13	**≥10**

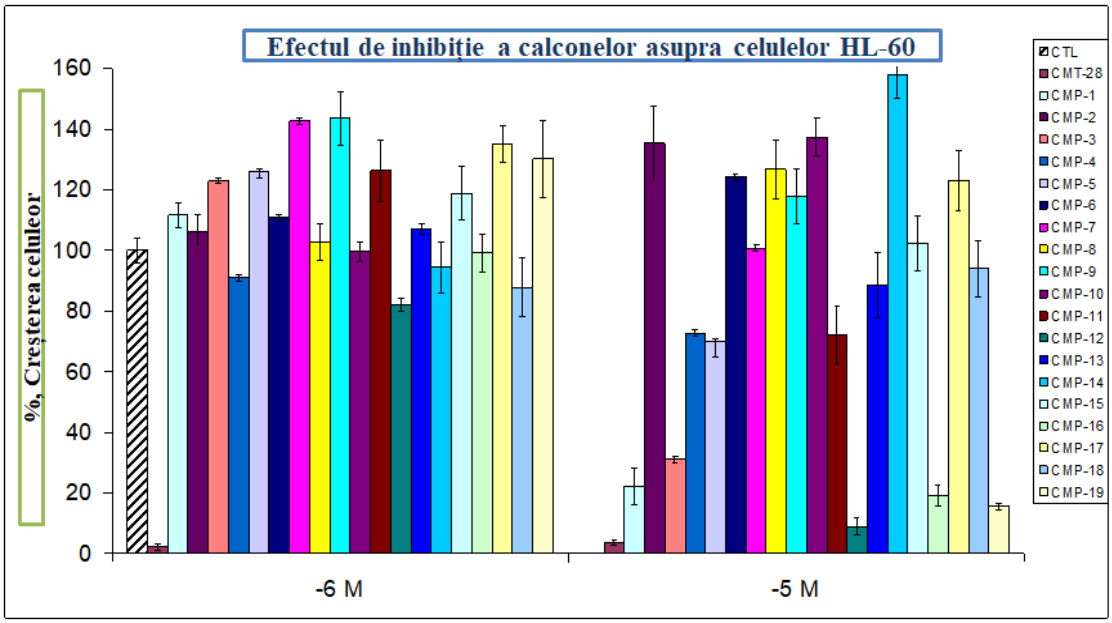
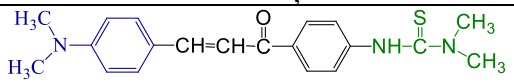
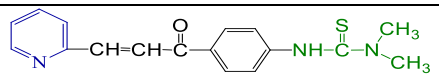
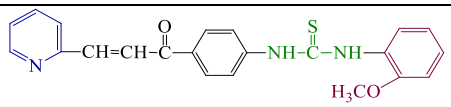
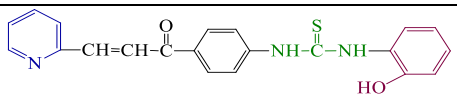
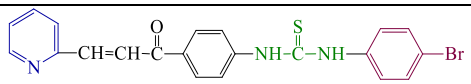
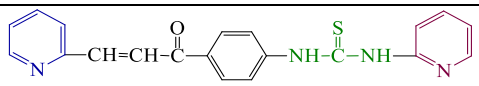


Fig. 4.9. Proprietățile anticancer a unor derivați calconici sintetizați

În urma analizelor efectuate (Fig. 4.9) putem concluziona, că prezintă activitate antiproliferativă compușii **147b**, **147c**, **148b**, **149b** și **149c**. Acești produși conțin în fragmentul tioureic grupa OH. Rezultatele antiproliferative depind de poziția gupei OH în *meta*- sau *para*- în inelul benzenic. Cea mai reușită activitate o posedă compusul **149c** care conține ca bază a scheletului calconic inelul furanic și grupa OH în poziția *para*- la inelul benzenic *B* (IC_{50} **2.5±0.1 µM/L**). Din toate tioureile sintetizate de noi, ce conține fragmentul de monoetanolamină, doar tioureea **147a** manifestă activitate antiproliferativă și are IC_{50} egal cu **7.1±0.3 µM/L**. Acest produs **147a** conține în fragmentul calconic 4-(dimetilamino)fenil. S-ar putea de presupus că gruparea 4-(dimetilamino)fenil influențează asupra activităților antiproliferative pentru seria de tioureei cercetate de noi [150].

Așa cum a fost expus în capitolele I și III, că derivați calconici ce conțin gruparea piridin-2-il posedă proprietăți biologice avansate. Derivații de tipul dat **152a-i** (Figura 4.2.), sintetizați după metodicile descrise în capitolul III, s-au cercetat și ca inhibitori ai leucemiei mieloide umane. Rezultatele sunt expuse în Tabelul 4.6.

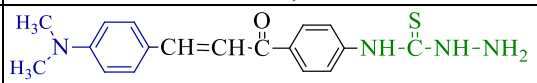
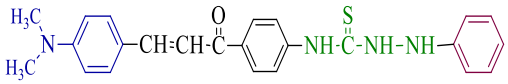
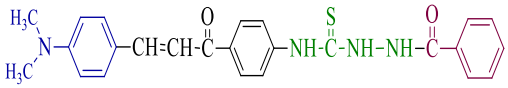
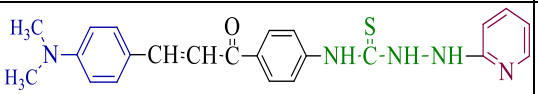
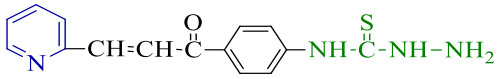
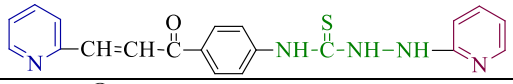
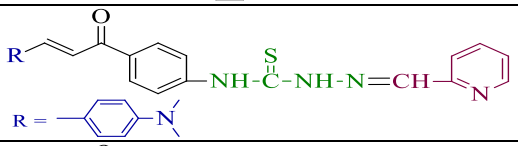
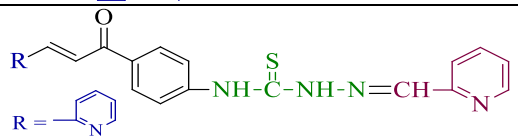
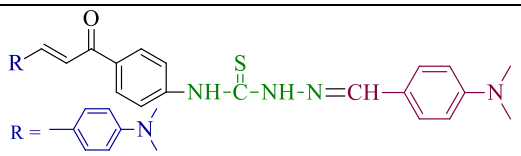
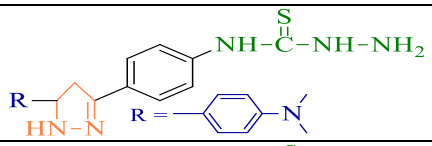
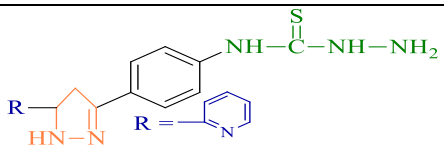
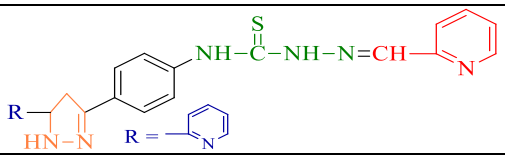
Tabelul 4.6. Caracterizarea activității antiproliferative a derivaților calconici sintetizați 141a-d, 152e-i față de celulele leucemice HL-60

Nr.	Formula de structură a derivaților calconici cercetați	Codul	IC_{50} µM/L
141a		CMP-1	**6.1±0.5**
141d		CMP-19	**5.4±0.3**
152e		CMP-39	**2.5±0.1**
152f		CMP-37	**2.1±0.1**
152g		CMP-36	**2.3±0.1**
152i		CMP-35	**≥10**

Produșii **152e-i** (Figura 4.2.) prezintă activitate antiproliferativă moderată în comparație cu tioureidocalconele **141a** și **141d** (substanțe luate ca model de comparație) și au IC_{50} egal cu intervalul **2.5±4=0.1 - 2.1±0.1 µM/L** (Tab. 4.6). Compararea rezultatelor ne confirmă că tioureidocalcona **141a** (IC_{50} = **6.1±0.4 µM/L**) prezintă activitate antiproliferativă diferită în comparație cu derivații calconici ce conțin fragmentul piridin-2-il [167].

În literatura de specialitate se descrie o serie de hidrazincarbotioamide sau derivați calconici ce conțin grupări CS–NH-NH_2 sau CS–NH-NH-R ce posedă activități antiproliferative pentru diferite tipuri de cancer [182, 194]. Pentru hidrazincarbotioamidele sintetizate de noi, la fel a fost cercetată activitatea antiproliferativă față de celulele leucemice HL-60, după metoda descrisă în acest capitol. S-au selectat o serie de derivați sintetizați din produșii intermediari cercetați mai sus. Au fost cercetați produșii ce conțin gruparea piridin-2-il și 4-(dimetilamino)fenil. Rezultatele obținute sunt expuse în Tabelul 4.7.

Tabelul 4.7. Caracterizarea activității antiproliferative a hidrazincarbotioamidelor sintetizate față de celulele leucemice HL-60

Nr.	Formula derivaților calconici	Codul	IC_{50} μM/L
153a		CMP-27	**≥10**
153b		CMP-20	**≥10**
153c		CMP-23	**≥10**
153d		CMP-33	**0.60±0.02**
153e		CMP-34	**1.40±0.05**
153f		CMP-38	**1.70±0.04**
154a		CMP-31	**9.7±0.1**
154b		CMP-40	**≥10**
154c		CMP-32	**≥10**
155a		CMP-28	**≥10**
155b		CMP-29	**≥10**
156b		CMP-30	**0.70±0.2**

Pentru a scoate în evidență rolul grupărilor propenonice sau heterociclice asupra activităților antiproliferative, la propenonele **153a**, **153e**, **154a** și **154b** gruparea CH=CH-CO- a fost transformată în heterociclul, de tipul 4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il. La unii compușii pirazolinici obținuți și cercetați a fost observată o micșorare a activității antiproliferative față de celulele HL-

60 (Tabelul 4.7) în comparație cu cercetările descrise anterior. Merită atenție compusul **156b**, care conține două grupări piridin-2-il în structura sa, la care activitatea de inhibare se micșorează mai lent la diluții și atinge 58.1% la concentrația de 10^{-7} mol/L (IC_{50} este egal cu **0.70±0.2 µM/L**). Activitatea sporită antiproliferativă la compusul **156b** poate fi explicată prin faptul că se formează legături de hidrogen mai avansate dintre inhibitor și ADN-ul celulelor canceroase [171, 195].

N-(4-(5-(Piridin-2-il)-4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il)fenil)-2-(piridin-2-il-metilen)--hidrazincarbotioamida **156b** face parte din clasa compușilor pirazolinici. Pentru așa tip de compuși pirazolinici în literatura de specialitate se descrie că manifestă activități antibacteriene, antifungice, anestezice, inclusiv activități sedative și antituberculoase [188]. Unii derivați pirazolinici 1,3,5-trisubstituiți au proprietăți anticonvulsive și antidepresive și acest neajuns reduce utilizarea lor în domeniul farmaceutic [196]. Hidrazincarbotioamidele cu nuclee heterociclice, pot avea aplicare în medicină la profilaxia și tratarea leucemiei umane.

În practica medicală pentru tratarea și profilaxia leucozelor se aplică pe larg *Cytarabinum* (4-amino-1-(3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)pirimidin-2(*1H*)-ona) **161** (Figura 4.7). La concentrația 10^{-5}mol/L acest compus inhibă creșterea și multiplicarea a 100% de celule HL-60 ale leucemiei umane mieloide, iar la concentrația 10^{-6} mol/L a 25% de celule HL-60. Dezavantajul utilizării acestui preparat citostatic constă în provocarea unor efecte secundare cum sunt: grețuri, vomă, lipsa poftei de mâncare, stomatită și altele. S-au cercetat derivații calconici cu grupări hidrazinice pentru a majora numărul de inhibitori ai leucemiei mieloide umane cu activitate biologică înaltă la concentrații mai mici în comparație cu preparatele medicinale. În calitate de inhibitor al leucemiei umane mieloide (celule HL-60) se propune N-(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazincarbotioamida **156b**, care depășește de 2,5 ori (la concentrația de 10^{-6} mol/L) și aproximativ de 58 ori (la concentrația de 10^{-7} mol/L) (IC_{50} este egal cu **0.70±0.2 µM/L**) caracteristicile analoage ale *Cytarabinumului*. Cercetările respective au fost brevetate [197]. Rezultatul tehnic al invenției este condiționat de faptul, că pentru prima dată în calitate de inhibitor al celulelor HL-60 ale leucemiei umane mieloide se propune N-(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)-hidrazincarbotioamida **156b**, care conține o combinare nouă de legături chimice și nuclee heterociclice deja cunoscute. Proprietățile biologice depistate la compusul **156b** propus prezintă interes pentru medicină din punct de vedere al extinderii arsenalului de inhibitori ai leucemiei umane meiloide la concentrații mai mici ale preparatului și diminuării efectelor negative: grețuri, vomă, lipsa poftei de mâncare, stomatită, leicopenie, anemie și flebite în locurile infectării, caracteristice pentru *Cytarabinum* [198, 199].

4.3. Cercetarea unor proprietăți fizico-chimice a derivaților calconici ce conțin fragmentul 4-(dimetilamino)fenil

Extinderea domeniului de utilizare a pigmenților luminofori în elaborarea laserului color, a tehnicilor de fotografiere și de fotocopiere, în crearea elementelor de memorie și de înregistrare pentru calculatoare, precum și la marcarea proteinelor în vederea descifrării structurii celulare, au condus la intensificarea cercetării în domeniul calconelor luminescente [200].

Studiul fotoluminescenței derivaților calconici 141a și 145a

În literatura de specialitate se descrie că derivații calconici ce conți fragmentul 4-N,N-dimetilamino în poziția 4 a inelului benzenic *A* manifestă proprietăți fotoluminescente [131, 132, 200-202]. Pentru unii derivați calconici sintetizați din 4-(dimetilamino)benzaldehida **134** au fost cercetate proprietățile fotoluminescente.

Stările energetice electronice fundamentale ale macromoleculelor organice pot fi determinate din analiza spectrelor de fotoluminescență la excitarea cu fotoni, energia cărora va fi mult mai mare decât lățimea benzii HOMO-LUMO.

Derivații 3-(4-(3-(4-(dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltiourea **141a** și 3-(4-(dimetilamino)fenil-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-ona **145a** au fost sintetizați aplicând diferite metode de sinteză descrise în subcapitolele 2.1 și 2.2 [143, 150]. Fotoluminescența substanțelor **141a** (proba nr.2) și **145a** (proba nr 1) a fost excitată cu radiația laserului N_2 (λ=337 nm; hν=3,67 eV). Spectrele de fotoluminescenţă au fost înregistrate la instalaţia de laborator montată în baza monocromatorului MDR-23. Pentru cercetarea fotoluminescenţei, în calitate de surse de excitare s-a folosit un laser cu N_2 la lungimea de undă 337 nm sau o diodă laser la lungimea de undă 405 nm. Instalaţia, care este automatizată şi dirijată prin intermediul computerului, permite înregistrarea spectrelor de luminescenţă în intervalul 300-800 nm sau, alternativ, intervalul 600-1200 nm la temperatura de 25^{o}C sau la temperatura azotului lichid. S-au pregătit soluții cu concentrația de 5%, ca solvent s-a folosit cloroform. Datele obținute la spectrele de fotoluminescență a substanțelor cercetate sunt redate în Figura 4.10. Spectrul de fotoluminescență al derivaților calconici este localizat în domeniul *violet-verde,* (Fig. 4.10) curba 2 (substanța **141a**) și într-un interval mult mai larg (*violet-roșu*) este pentru proba nr. 1 a izotiocianatocalconei **145a** (curba 1). După cum observăm, toureidocalcona **141a** conduce la formarea benzii de luminescență intense din domeniul *galben-roșu* (2.10-3.20 nm, curba 2).

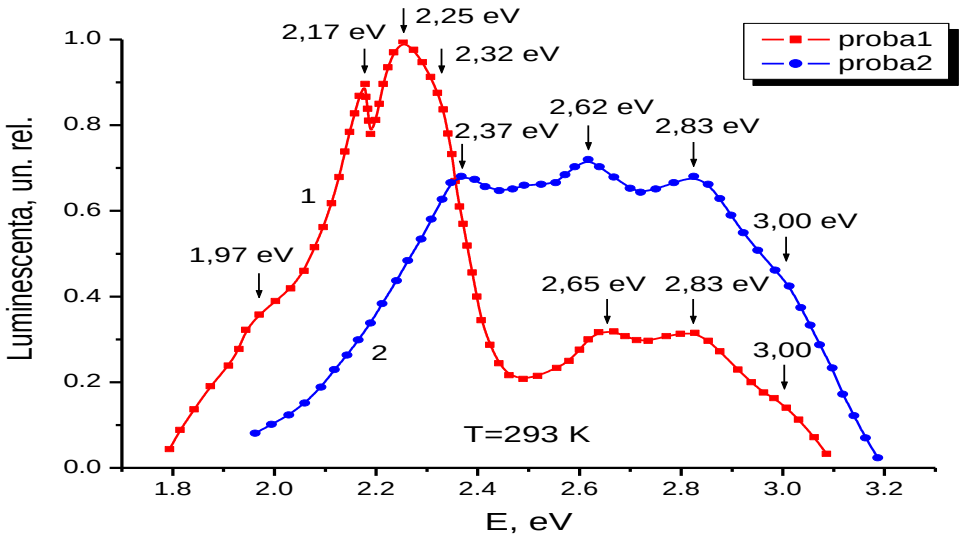
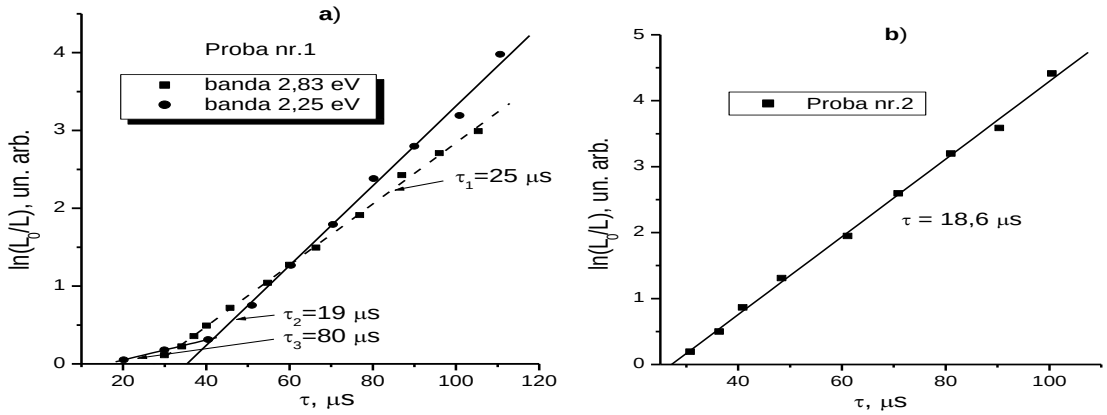


Fig. 4.10. Spectrele de fotoluminescență a substanțelor tioureidocalcona 141a (curba 2) și izotiocianatocalcona 145a (curba 1) la T=239 K. Excitare cu hν=3,67 eV

Energia de excitare a macromoleculelor în starea excitată, de regulă relaxează prin emiterea fotonilor până la nivelul LUMO cu energia cea mai mică. Radiația luminescentă se emite în rezultatul tranzițiilor LUMO-HOMO din stare electronică excitată cu energia cea mai mare în stările electronice moleculare HOMO, care satisfac regulile de selecție după simetrie.

Dacă analizăm curbele din spectru, observăm că intensitatea mult mai mare a benzii de 2,25 eV (proba 1, substanța **145a**) față de banda complexă *verde-albastră* (2,65 eV) este determinată de transferul de energie de la banda violetă la cea galbenă. Acest transfer de energie, după cum se vede din analiza curbelor de relaxare ale fotoluminescenței (Fig. 4.11) are loc cu timpul caracteristic τ_3=80 μs. Rezultatul obținut ne demonstrează că intensitatea fotoluminiscenței se micșorează cu timpul (la întreruperea excitării) după o lege exponențială descrisă de relația: $\mathbf{L(t) = L_0 exp\left(-\frac{t}{\tau}\right)}$, unde **L(t)** – intensitatea în momentul de timp t; $\mathbf{L_0}$ – intensitatea maximală; **τ** – timpul de relaxare.



Proba nr 1 este 3-(4-(dimetilamino)fenil-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-ona **145a**, iar proba nr 2 este 3-(4-(3-(4-(dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltioureea **141a**.

Fig. 4.11. Dependenţa $\ln\left(\frac{L_0}{L}\right) = f(t)$ pentru proba nr.1 banda 2,83 eV şi 2,25 eV (a) şi pentru proba nr.2 banda 2,83 eV (b)

O astfel de dependență este caracteristică pentru tranzițiile radioactive electronice moleculare. Concordanța dintre timpul de relaxare 18,6 μs proba 2 (compusul **141a**) și 19 μs proba 1 (compusul **145a**), demonstrează că banda de fotoluminescență de 2,83 eV se obține datorită rezultatului tranzițiilor electronice LUMO-HOMO într-un sector al lanțului molecular. Transferul energiei din partea (a) în (b) a macromoleculelor (proba 1, compusul **145a**) are loc cu timpul caracteristic τ_3=80 μs.

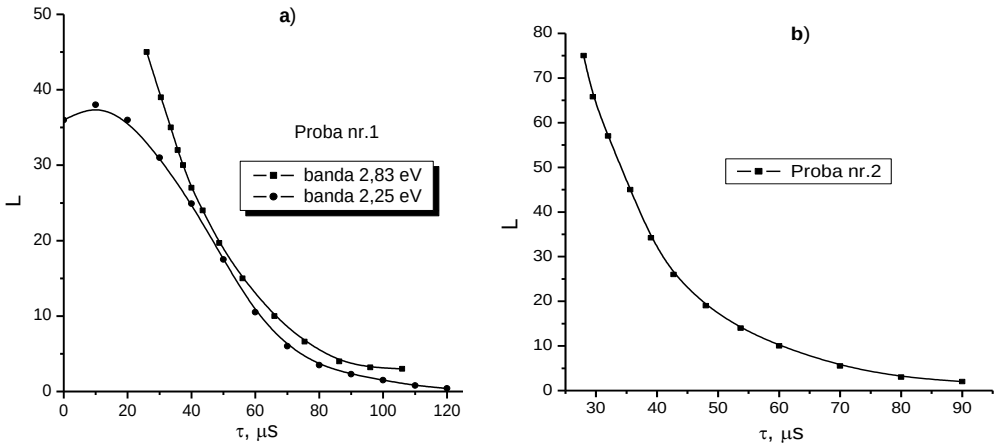


Fig. 4.12. Relaxarea fotoluminescenţei pentru probele nr.1 (a) şi nr.2 (b)

Din analiza spectrelor de fotoluminescență și a relaxării benzilor 2,38 eV și 2,25 eV, se stabilește diagrama tranziției electronice în macromoleculele probei 1 și probei 2 (Fig. 4.13).

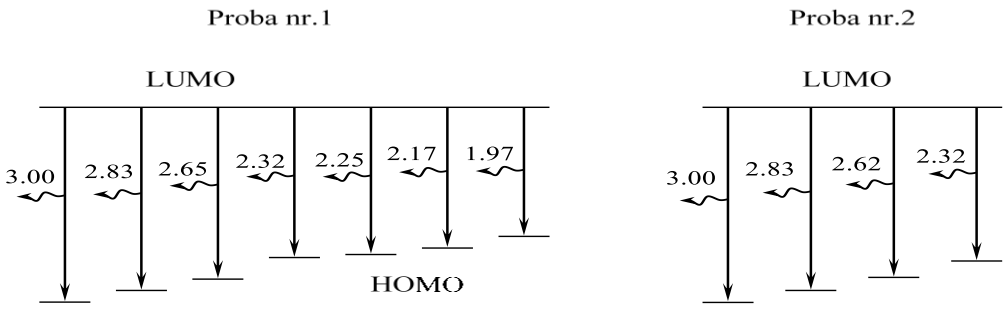
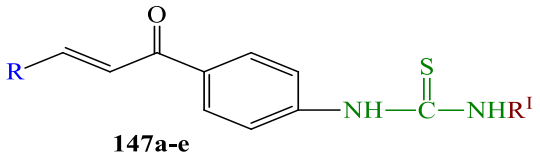


Fig. 4.13. Diagrama tranzițiilor electronice pentru probele nr.1 și nr.2

În concluzie se poate afirma că substanțele **141a** și **145a** prezintă interes și pot fi utilizate ca substanțe fluorescente.

Aplicarea derivaților calconici 147a-e în fotovoltaică

În capitolul III se descrie sinteza derivaților calconici **147a-e** care conțin gruparea 4-N,N-dimetil substituită în inelul aromatic *A* al calconelor (Fig. 3.1).



147a-e

147a R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$, R^I = -CH_2-CH_2-OH
147b R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$, R^I = 3-OH-C_6H_4
147c R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$, R^I = 4-OH-C_6H_4
147d R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$, R^I = 4-OMe-C_6H_4
147e R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$, R^I = 4-SH-C_6H_4
147 R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$, R^I = -C_6H_5 (martor)

Fig. 4.14. Structura derivaților calconici 147a-e

Pentru aceste substanțe s-a cercetat absorbanța. Substanțele au fost dizolvate în acetonitril. Spectrele de absorbanță UV-Vis au fost obținute cu ajutorul spectrofotometrului Hitachi U3310, care permite de a efectua măsurări într-un interval de lungime de undă începând cu ultraviolet și până la vecinătatea infraroșu apropiat. Tioureidocalcona **147c** care conține grupa OH în poziția *para*- în inelul benzenic este mai puțin solubilă și a fost nevoie de a mări cantitatea solventului aproximativ de două ori. Pentru studiul corelației structură–proprietăți fotoluminescente la

compușii dați s-a folosit ca substanță de referință 3-(4-(dimetillamino)fenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona **147f** care nu conține substituienți în inelul aromatic *B* calconic. Rezultatele obținute sunt prezentate în Figura 4.15.

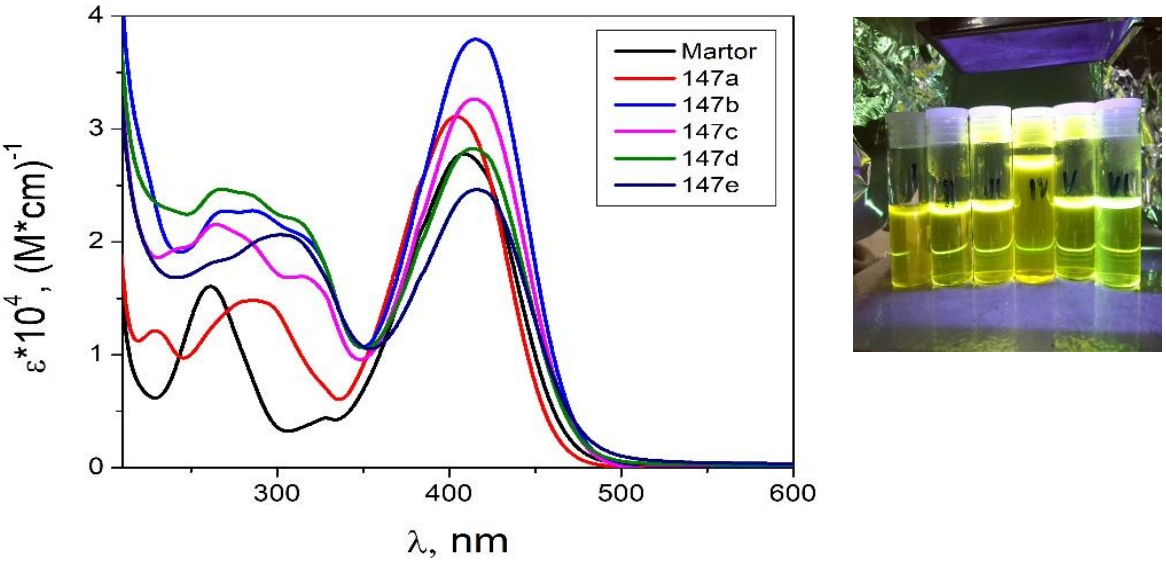


Fig. 4.15. Spectrul UV-Vis pentru derivații calconici 147a-e

Proba martor și derivații **147a-e** prezintă două benzi de absorbție cu maxime de λ_{max}=270 nm și λ_{max}=400 nm, ceea ce corespunde domeniului ultraviolet și vizibil. Banda din domeniul vizibil este mai intensă decât cea situată în ultraviolet. Acest fenomen poate fi atribuit unui cromofor parțial independent cum ar fi arilcetonele. Banda de absorbție situată la 400 nm probabil se datorează inelului benzenic substituit cu grupe donore de electroni.

Generarea energiei electrice prin absorbția radiațiilor solare necesită fotosensibilizatori care sunt eficienți în absorbția razelor solare în domeniul vizibil și injectarea electronilor excitați la fotoanod. În literatura de specialitate se descrie modalități de utilizare a derivaților calconici la fabricarea celulelor solare organice [203]. Derivații calconici ce conțin grupa 4-N,N-dimetil, donoră de electroni, sunt utilizați pe scară largă ca fotosensibilizatori la fabricarea celulelor solare pe bază de TiO_2 [204]. În cazul derivaților cercetați de noi, se pot utiliza derivații **147b-e** ce conțin grupările OH, OCH_3, SH. Pentru fiecare derivat s-a cercetat în particular absorbanța (Fig. 4.16).

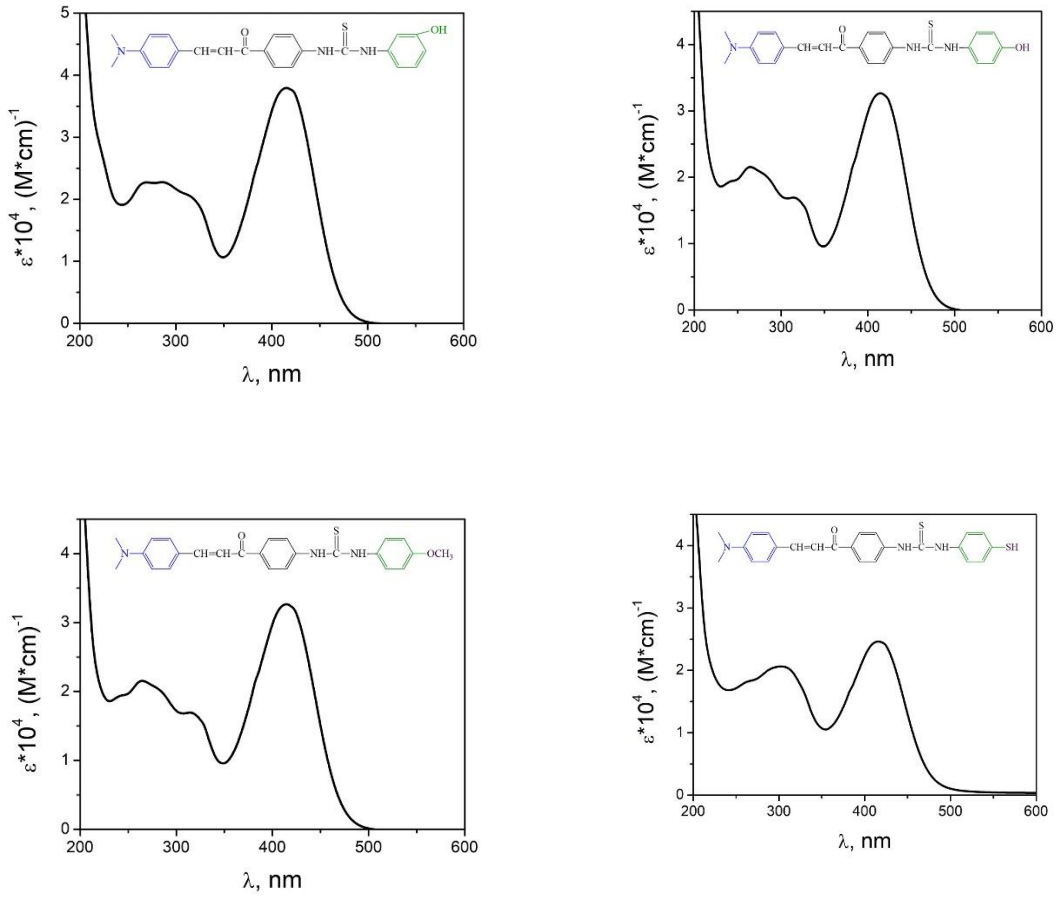


Fig. 4.16. Spectrele de absorbție UV-Vis separate al compușilor 147b -e

Valoarea coeficientului de extincție molară (ε) a derivaților calconici **147b-e** este destul de înaltă (15.000-38.000 $L \cdot mol^{-1}$ cm^{-1}). Ceea ce este în concordanță cu faptul că coeficientul de extincție molară a derivaților calconici cercetați este atribuit excitației electronilor $\pi - \pi$. În rezultat produșii **147a-e** posedă o absorbție ridicată în regiunea vizibilă (Fig. 4.14.). Compusul **147a** ce conține gruparea CH_2-CH_2-OH prezintă deplasarea *Benzii Soret* spre lungimi de undă mai mari, în timp ce *Banda Q* spre lungimi de undă mai mici în comparație cu martorul (**147f**). În cazul derivaților **147b**, **147c** și **147d**, care conțin grupele OH și OCH_3 *Banda Soret* scindează în trei subbenzi pronunțate situate la 241 nm, 263nm și 315 nm cu deplasare spre vizibil. Cel mai înalt coeficient de extincție în vizibil $\varepsilon = 35000$ $L \cdot mol^{-1}$ cm^{-1} la $\lambda_{max} = 416$ nm îl prezintă derivatul **147b**, urmat de derivatul **147c** ($\varepsilon = 32750$ $L \cdot mol^{-1}$ cm^{-1}) și la compusul **147d** cu $\varepsilon = 24700$ $L \cdot mol^{-1}$ cm^{-1} la aceeași lungime de undă maximă $\lambda_{max} = 416$ nm. Acești derivați pot fi aplicați la elaborarea celulelor solare organice cu coloranți sau celule de tipul DSSC (celulă solară sensibilizată la

colorant). Ca electrod în realizarea acestor tipuri de celule solare sensibilizate cu derivații calconici s-a folosit sticla achiziționată de la Sigma-Aldrich, acoperită cu peliculă conductoare de dioxid de titan (TiO_2) dopat cu fluor, cu o grosime de 2 nm, rezistența 7 Ω/cm^2 și transmisie 80-82% (vizibil). Electrolitul lichid, cu rol de mediator, folosit în realizarea celulelor solare sensibilizate cu colorant–calconă, a constat din 0,1 M perclorat de Co(II/III)tris(4,4'-dimetoxi-bipiridină), 0,1 M 4-terţ-butilpiridină, 0,2 M, perclorat de terț-butil amoniu și 0,015 M hexafluorofosfat de nitrosoniu ($NOPF_6$) în carbonat de propilenă ca solvent. Metodica de obținere a acestro tip de celule solare este descrisă în literatura de specialitate [205].

În cazul nostru, în calitate de anod a servit TiO_2, deoarece având lăţimea benzii interzise în jur de 3,2 - 3,3 eV, absoarbe puternic lumina cu lungime de undă sub 380 nm, ducând la formarea perechilor *gol-electron* în interiorul masei nanocristaline. La suprafața oxidului TiO_2 este extins un strat de derivați calconici care sunt responsabili de captarea luminii, ei trebuie să absoarbă lumina incidentă a soarelui și să inducă reacţia de transfer de electroni. Catodul este construit de obicei dintr-o plăcuţă de sticlă acoperită cu film subţire de platină. Electrolitul este în contact cu suprafaţa sensibilizată cu colorantul anodului și cu stratul de platină care conductibilizează catodul.

Pentru măsurarea caracteristicii curent-tensiune a celulei solare s-a folosit stimulatorul luminii solare cu o lampă cu arc de xenon, iar măsurarea a fost realizată sub o iluminare (condiţii AM 1.5), cu o intensitate a luminii de 100 mW/cm^2. Temperatura de lucru a fost de cca 23-25^oC. În prezența luminii moleculele de colorant sunt excitate și astfel sunt injectaţi electroni în stratul de TiO_2. Transferul de electroni de la colorant la TiO_2 apare ca urmare a diferenței de energie dintre nivelul molecular cel mai puţin ocupat (LUMO) al colorantului și banda de conducție de TiO_2. Electronii din colorant sunt injectaţi foarte rapid pe suprafaţa stratului de TiO_2, iar regenerarea colorantului se face foarte repede cu ajutorul electronilor de la percloratul de Co(II/III)tris(4,4'-dimetoxi-bipiridină). În schimb transferul înapoi de electroni de la suprafața semiconductoare la cuplul redox este un proces foarte lent.

Performanța celulelor solare este estimată prin caracteristica **J-V** (curent-tensiune) prezentată în Figura 4.17.

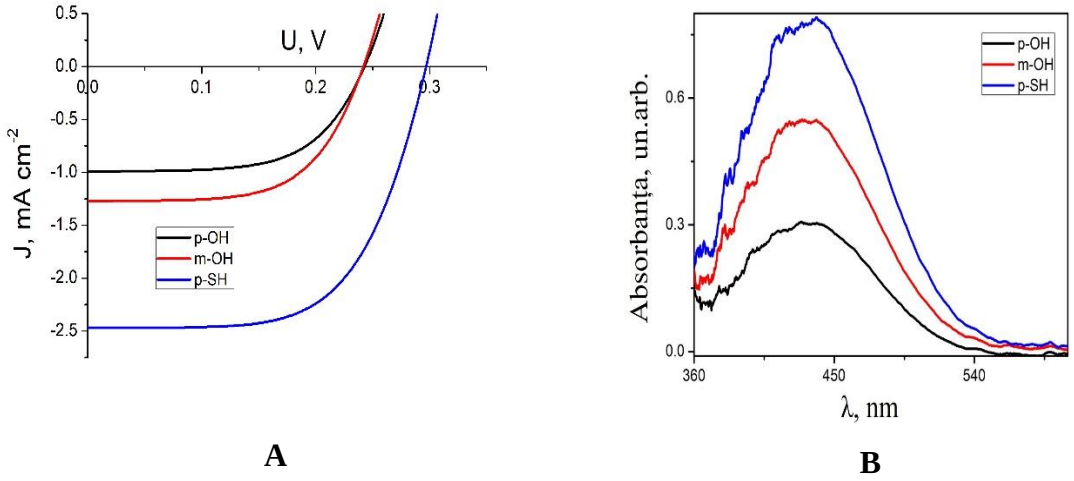


Fig. 4.17. Caracteristicile curent-tensiune (J-V) ale derivaților calconici 147b, 147c și 147e (A) și absorbanța derivaților 147b, 147c și 147e (B)

Tensiunea de circuit deschis $\mathbf{V_{CD}}$ – corespunde punctului de intersecție al curbei **J-V** cu axa tensiunii. Valoarea tensiunii $\mathbf{U_{CD}}$ nu este afectată de aria suprafeței celulei. Curentul de scurtcircuit ($\mathbf{J_{SC}}$) corespunde punctului de intersecție între curba **J-V** și axa curentului. Factorul de umplere (**FF**) este definit ca raportul între puterea maximă și produsul între tensiunea în circuit deschis și densitatea curentului de scurtcircuit:

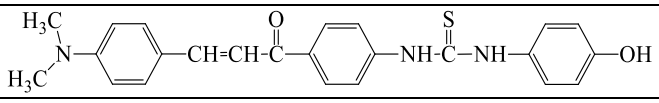
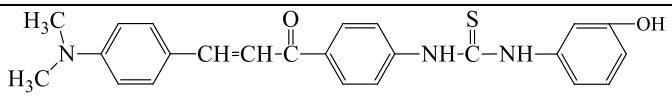
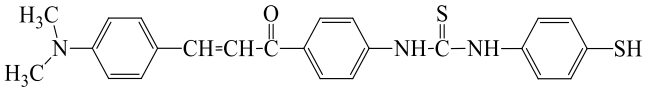
$$FF = \frac{J_{max}V_{max}}{J_{SC}V_{CD}}$$

Acolo unde puterea maximă debitată de celulă corespunde valorilor punctului de pe curba **J-V**, unde aria dreptunghiului marcat pe grafic între curbă și axele de coordonate este maximă, produsul este $\mathbf{P_{max}=J_{max}V_{max}}$. Randamentul conversiei energiei solare în energie electrică este dat de raportul între puterea maximă la ieșire și intensitatea radiației incidente pe celulă $\mathbf{P_{inc}}$, multiplicată cu aria suprafeței utile a acesteia (**S**):

$$\eta = \frac{P_{max}}{P_{inc} \cdot S} \cdot 100\%$$

Analiza curbelor **J-V** a permis estimarea următorilor parametri fotovoltaici: densitatea curentului de scurtcircuit ($\mathbf{J_{SC}}$), tensiunea circuitului deschis ($\mathbf{V_{CD}}$), factorul de umplere (**FF**) și eficiența de conversie fotovoltaică (**η**). Valorile parametrilor fotovoltaici pentru cele trei dispozitive sunt prezentate în Tabelul 4.8.

Tabelul 4.8. Parametrii fotovoltaici ai celulelor solare organice de tip DSSC ce conțin derivații calconici 147b, 147c și 147e

Nr.	Formula derivaților calconici	V_{CD}, V	J_{SC}, mA/cm^2	FF	η, %
147b		0.24	0.98	0.58	0.14
147c		0.24	1.28	0.63	0.2
147e		0.29	2.45	0.53	0.4

Analiza rezultatelor obținute ne permit să concluzionăm că, schimbarea poziției grupei OH în structura derivaților calconici **147b** și **147c** nu modifică valoarea tensiunii de circuit deschis. Poziționarea grupei respective în *meta*- sau *para*- în inelul benzenic îmbunătățește puțin densitatea curentului de scurtcircuit, și respectiv crește valoarea eficienței celulei solare de la 0.14% la 0.2%. Cei mai buni parametri fotovoltaici îi prezintă celula solară care în calitate de absorbant are derivatul **147e** ce conține gruparea tiol (SH), valoarea eficienței celulei solare este 0.4% (Tabelul 4.8).

Un alt parametru de importanță al dispozitivelor fotovoltaice este eficiența cuantică internă (IPCE). Eficiența cuantică se definește ca raportul dintre numărul de purtători de sarcină liberi colectați la numărul de fotoni absorbiți pe suprafața probei în condiții de scurtcircuit. Eficacitatea cuantică internă ar putea fi exprimată ca: $\eta_q = \eta_{rcc}\ \eta_{inc}\ \eta_{gen}$. Eficiența cuantică ia în considerare pierderile cauzate de diferite mecanisme de recombinare prematură a purtătorilor de sarcină generați, înainte de a fi colectați, exprimată ca η_{rcc} față de pierderile datorate absorbției incomplete exprimată ca η_{inc}. Eficiența η_{gen} este numărul de purtători de sarcină care ar putea fi excitați de un foton, $\eta_{gen}=1$.

Eficiența de conversie a fotonilor incidenți în curent (IPCE) este ilustrată în Figura 4.18.

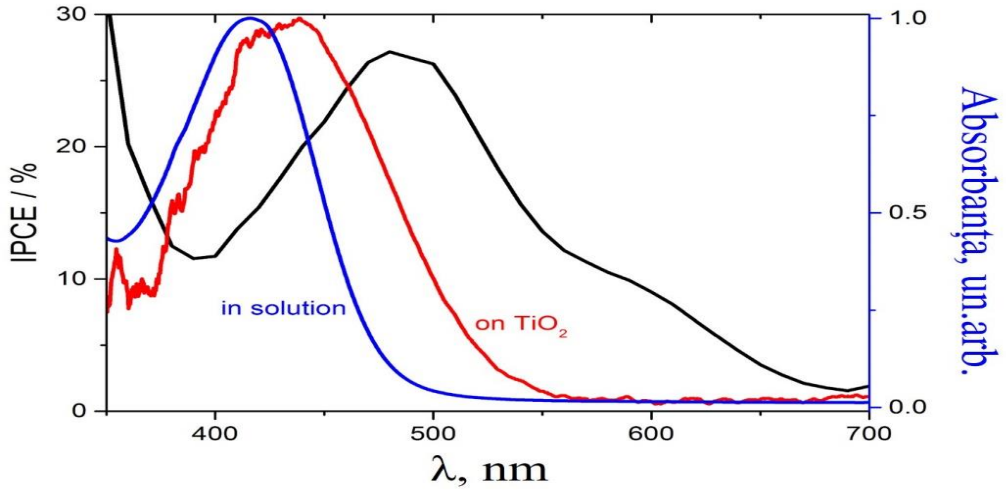


Fig. 4.18. Spectrul de eficiență cuantică internă (IPCE) a compusului 147e ce conține gruparea SH (negru), absorbția în soluție (albastru) și absorbția compusului 147e pe TiO_2 (roșu)

Concluzionăm că soluția devine mai colorată în cazul amestecului **147e** cu TiO_2, ca rezultat această compoziție absoarbe mai mult decât în soluție și eficiența cuantică internă (IPCE) (Fig. 4.18) se deplasează și mai mult spre lungimi de undă mai mari, spre infraroșu apropiat și absoarbe mai mulți fotoni, respectiv numărul de purtători de sarcini liberi colectați se mărește. Măsurările IPCE demonstrează că are loc o creștere semnificativă a absorbției fotonilor pe întreg domeniul vizibil, urmată de mecanismul efectiv de transfer de sarcină electrică. Derivatul calconic **147e** se atașează la TiO_2, dar performanța celulelor solare de tip DSSC este limitată, probabil că mecanismele de recombinare prematură a purtătorilor de sarcină se generează, înainte de a fi colectați [203]. Prezența grupării –SH în compusul **147e** ne permite și conjugarea compusului dat cu metale nobile. Etapele respective ar îmbunătăți randamentul de conversie al energiei solare în energie electrică.

4.4. Concluzii la capitolul IV

1. În concluzie se poate de afirmat că substanțele **153a-c** și **154a**, **b**, **155a**, **155b** și **156a-c** manifestă acțiune antibacteriană selectivă față de microorganismele de gen *Pseudomonas aeruginosa* de **300 µg/mL**, iar substanțele **154a**, **156c** - și față de microorganismele de gen *Staphylococcus aureus* în concentrație de **300** și **150 µg/mL**.

2. S-a stabilit că substanța **152b** manifestă activitate bacteriostatică față de microorganismele *Staphylococcus aureus* și *Enterococcus faecalis* la nivel de **37.5 µg/mL**, iar substanța **152h** manifestă acțiune bacteriostatică selectivă față de fungii *Staphylococcus aureus* în concentrație de **9.37 µg/mL**, care prevalează acțiunea *Furacilinei* de 2 ori. Produșii sintetizați **141d** și **152a-d** manifestă acțiune antifungică față de fungii *Candida albicans, Aspergilius niger, Aspergillus fumigatus, Penicillium* în concentrație minimă de **600 µg/mL**.

3. Au fost testați derivații calconici **141a**, **141d** și **145a-d** pentru inhibarea celulelor leucemiei umane mieloide HL-60. La tioureea **141a** ce conține gruparea 4-(dimetilamino)fenil, IC_{50} este de **6.1±0.5 µM/L**, iar la tioureea **141d** ce conține gruparea piridin-2-il, IC_{50} este de **5.4±0.3 µM/L**. Concluzionăm că, natura aldehidei utilizate la sinteza derivaților calconici cu grupări tioureice influențează asupra activității anticancer. Izotiocianatocalconele **145a-d** cercetate de noi au IC_{50} **≥10 µM/L**.

4. La calcona **153d**, care conține rest de piridin-2-il în poziția *1* a fragmentului tiosemicarbazidic, inhibiția antileucemiei are IC_{50} egal cu **0.60±0.02 µM/L**. Activitatea crește când fragmentul 4-(dimetilamino)fenil în calcona **153d** se înlocuiește cu rest de piridin-2-il. Acest fapt se confirmă la propenona **153f** care are IC_{50} egal cu **1.70±0.04 µM/L**.

5. În calitate de inhibitor al leucemiei umane mieloide (celule HL-60) se propune hidrazincarbotioamida **156b**, care depășește de 2,5 ori (la concentrația de 10^{-6} mol/L) și aproximativ de 58 ori (la concentrația de 10^{-7} mol/L) (IC_{50} este egal cu **0.70±0.2 µM/L**) caracteristicile analoage ale *Cytarabinumului*.

6. Din studiul spectrelor de absorție s-a constatat ca derivații calconici **147a-e** prezintă două benzi de absorbție cu maxime situate în diapazonul λ_{max} **= 241-416 nm**, cu intensitate maxima în banda din domeniul vizibil și coeficienți de absorbție de ordinul 10^4 cm^{-1}.

7. Analiza caracteristicilor curent-tensiune ale celulelor solare cu derivații calconici **147b-e** indică cel mai bun randament de conversie a energiei solare în energie electrică la celula cu derivatul ce contine gruparea tiolică (**η = 0.4%**), datorita faptului că are cea mai ridicată valoare a absobanței în banda situată în domeniul vizibil și la contacul cu TiO_2 conduce la formarea unui numar mai mare de perechi electron-gol care își aduc aportul în valoarea curentului de scurtcircuit.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

1. A fost dezvoltată o nouă direcție de cercetare în chimia 1,3-aril(heteril)propenonelor care constă în elaborarea și optimizarea metodelor de sinteză a 49 de 1,3-aril(heteril)propenone ce conțin grupări tioureice, izotiocianato, tiosemicarbazidice, tiosemicarbazonice și 4,5-dihidro-*1H*-(pirazol-3-il)fenilhidrazincarbotioamidice, care au o valoare practică, inclusiv ca substanțe biologic active, ce prezintă interes sporit pentru aplicații în medicină.

2. Au fost stabilite condițiile reacțiilor de condensare pentru obținerea 1,3-aril(heteril)propenonelor. S-a demonstrat că procesul de condensare a 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltioureei cu aldehidele aromatice substituite, decurge cu succes în cataliză acidă sau în cataliză bazică. Astfel, variind condițiile reacțiilor de condensare, au fost obținute noi 3-(4-(fenil,heteril)acriloil)fenil-1,1-dimetiltiourei, cu randamente de 56-91% (paragraful 2.3, punctul 2) .

3. Au fost cercetate și reacțiile de condensare a 4-(dimetilamino)benzaldehidei, 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei, furan-2-carbaldehidei și 2-naftalenaldehidei cu 1-(4-izotiocianatofenil)etanona în cataliză acidă. S-a constatat că la temperatura de 45-70^{o}C condensarea aldolică în mediul acid decurge lent cu formarea izotiocianatocalconelor cu randamente de 49-91% (paragraful 2.3, punctele 3 și 4).

4. Au fost elaborate, în premieră, metode originale de obținere a izotiocianatocalconelor prin reacția de eliminare a dimetilaminei de la tioureidocalconele obținute. S-a stabilit, că în calitate de reagenți este rentabil de utilizat anhidridă acetică, clorură de acetil sau acid sulfuric în dioxan. Ca rezultat au fost obținute noi izotiocianatocalcone cu randamente de 53-92% (paragraful 2.3, punctul 5).

5. A fost elaborată o metodă eficientă, relativ simplă, de obținere a derivaților calconici ce conțin grupe tioureice din 1-(4-izotiocianatofenil)-3-(aril (heteril)-2-il)prop-2-en-1-one și amine alifatice sau aromatice cu randamente de 81-95% (paragraful 3.4, punctul 1).

6. Prin cercetarea reacției de obținere a propenonelor ce conțin inelul piridin-2-il și grupări tioureice, s-a elaborat o metodă nouă de sinteză a 1-(alchil)aril-3-(4-(3-piridin-2-il)acriloil)feniltioureelor cu randamente de 68-89%. Acești produși pot fi utilizați ca compuși biologic activi (paragraful 3.4, punctul 2).

7. În premieră s-a realizat sinteza hidrazincarbotioamidelor, tiosemicarbazonelor și a 4,5-dihidro-*1H*-(pirazol-3-il)fenilhidrazincarbotioamidelor cu randamente de 58-92%, modificând

scheletul izotiocianatocalconelor pe gruparea propenonică. Produșii obținuți prezintă interes în calitate de compuși biologic activi de valoare teoretică și practică (paragraful 3.4, punctul 5).

8. A fost testată activitatea antimicrobiană a unei serii de derivați calconici sintetizați. În concluzie se poate de afirmat că substanțele ce conțin gruparea 4,5-dihidro-*1H*-(pirazol-3-il) manifestă acțiune antibacteriană selectivă față de microorganismele de gen *Pseudomonas aeruginosa* de 300 μg/mL și față de microorganismele de gen *Staphylococcus aureus* în concentrație de 300 și 150 μg/mL. Ele pot servi în perspectivă drept bază în elaborarea produselor antibacteriene antipseudomonas (paragraful 4.4, punctul 1).

9. S-a stabilit că unii derivații calconici cu gruparea piridin-2-il sintetizați manifestă activitate bacteriostatică față de microorganismele *Staphylococcus aureus* și *Enterococcus faecalis* la nivel de 37.5 μg/mL, iar unii derivați manifestă acțiune bacteriostatică selectivă față de fungii *Staphylococcus aureus* în concentrație de 9.37 μg/mL, care prevalează acțiunea *Furacilinei* de 2 ori (paragraful 4.4, punctul 2).

10. A fost cercetată activitatea antiproliferativă a derivaților calconici sintetizați fățăde celulele HL-60. La derivații tioureidocalconici ce conțin gruparea 4-(dimetilamino)fenil, IC_{50} este de 6.1±0.5 μM/L, iar la cei ce conțin gruparea piridin-2-il, IC_{50} este de 5.4±0.3 μM/L. Concluzionăm că, natura aldehidei utilizate la sinteza derivaților calconici cu grupări tioureice influențează asupra activității antiproliferative. Izotiocianatocalconele cercetate de noi nu manifestă activitate antiproliferativă (paragraful 4.4, punctele 3 și 4).

11. În calitate de inhibitor al leucemiei umane mieloide (celule HL-60) se propune N-(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazinarbotioamida, IC_{50} este egal cu 0.70±0,2 μM/L, care depășește caracteristicile analoage ale *Cytarabinumului*. Pentru derivatul calconic, ce conține rest de piridin-2-il în poziția *1* a fragmentului tiosemicarbazidic, IC_{50} este egal cu 0.60±0.02 μM/L. Activitatea se modifică, când fragmentul 4-(dimetilamino)fenil în calcona este înlocuit cu rest de piridin-2-il, IC_{50} este de 1.7±0.04 μM/L (paragraful 4.4, punctul 5).

12. Analiza caracteristicilor curent-tensiune ale celulelor solare cu derivații calconici cercetați indică cel mai bun randament de conversie a energiei solare în energie electrică este la celula cu derivatul calconic ce contine gruparea tiolică ($\eta = 0.4\%$), datorită faptului ca are cea mai ridicată valoare a absobanței în banda situată în domeniul vizibil și la contactul cu dioxidul de titan conduce la formarea unui numar mai mare de perechi electron-gol care își aduc aportul în valoarea curentului de scurtcircuit (paragraful 4.4, punctul 7).

BIBLIOGRAFIE

1. RUDRAPAL, M., KHAN, J., DUKHYIL, A., A., B., ALAROUSSY, R., M., I., I., ATTAH, E., I., SHARMA, T., KHAIRNAR, S., J., BENDALE, A., R. Chalcone Scaflods, bioprecursors of flavonoids. Chemistry, bioactivities and Pharmacokinetics. *Molecules*, 2021, 26 (23), 21 p. Disponibil: DOI: 10.3390/molecules26237177.
2. OKOLO, E., N., UGWU, D., I., EZEMA, B., E., NDEFO, J., C., EZE, F., U., EZEMA, C., G., EZUGWU, J., A., UJAM, O., T. New chalcone derivatives as potential antimicrobial and antioxidant agent. *Scientific reports*, 2021, 11, pp. 21781-21794. Disponibil: https://doi.org/10.1038/s41598-021-01292-5.
3. GUȚU, IA. *Chimia compușilor naturali*. Chișinău, CEP USM, 2021, V-II, 488p. ISBN 978-9975-152-92-1.
4. RAJENDRA, G., BHANU, D., ARUCHAMY, B., RAMANI, P., PANDURANGAN, N., BOBBA, K., N., OH, E., J., CHUNG, H., Y., GANGADARAN, P., AHN, B., C. Chalcone: a promising bioactive scaffold in medicinal chemistri. *Pharmaceuticals*. 2022, 15, pp. 1250-1285. Disponibil: https://doi.org/10.3390/ph15101250.
5. DHALIWAL, J., S., MOSHAWIH, S., GOH, K., W., LOY, M., J., HOSSAIN, M., S., HERMANSYAH, A., KOTRA, V., KIFLI, N., GOH, H., P., DHALIWAL, S., K., S., YASSIN, H., MING, L., C. Pharmacotherapeutics applications and chemistry of chalcone derivatives. *Molecules*, 2022, 27, pp. 7062-7086. Disponibil: https://doi.org/10.3390/molecules27207062.
6. OSMAN, M., S., AWAD, T., A., SHANTIER, S., W., GARELNABI, E., A., E., MUKHTAR, M., M., OSMAN, W., MOTHANA, R., A., ELHAG, R., I. Insights into the molecular basis of some chalcone analogues as potential inhibitors of Leishmania donovani: an integrated in silico and in vitro study. *Open Chemistry*, 2022, 20, pp. 680-693. Disponibil: https://doi.org/10.1515/chem-2022-0160.
7. MORSY, N., M., HASSAN, A., S. Synthesis, reactions, and applications of chalcones: a review. *European Journal of Chemistry*, 2022, 13 (2), pp. 241-252. Disponibil: https://doi.org/10.5155/eurjchem.13.2.241-252.2245.
8. MULUGETA, D. A review of synthesis methods of chalcones, flavonoids, and coumarins. *Science Journal of Chemistry*, 2022; 10(2), pp. 41-51. Disponibil: DOI: 10.11648/j.sjc.20221002.12.

9. LAHSASNI, S., A., AL KORBI, F., H., ALJABER, N., A., A Synthesis, characterization and evaluation of antioxidant activities of some novel chalcones analogues. *Chemistry Central Journal*, 2014, 8:32, pp. 32-40, Disponibil: https://doi.org/10.1186/1752-153X-8-32.
10. SWITO, H., MUSTOFA, J., PUDJIASTUTI, P., FANANI, M., Z., KIMITA-ARIGA, Y., KATAHIRA., R., KAWAKAMI, T., FUJIWARA, T., HASE, T., SIRAT, H., M., TRI PUSPANINGSIH, N., N. Design and Synthesis of Chalcone Derivatives as Inhibitors of the Ferredoxin-Ferredoxin-$NADP^+$ Reductase Interaction of Plasmodium falciparum: Pursuing New Antimalarial Agents. *Molecules,* 2014, 19, p. 21473-21488. Disponibil: DOI: 10.3390/molecules191221473.
11. SILVA, W., A., ANDRADE, C., K., Z., NAPOLITANO, H., B., VENCATO, I., LARIUCCI, C., CASTRO, M., R., C. Biological and tructure-activity evaluation of chalcone derivatives against bacteria and fungi, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 2013, Vol. 24 (1), p. 133-144. Disponibil: https://doi.org/10.1590/S0103-50532013000100018.
12. CACERES-CASTILLO, D., CARBALLO, R., M., QUIJANO-QUINONES, R., MIRO-LOPEZ, G., GRANIEL-SABIDO, M., MOO-PUC, R., MENA-REJON, G. Synthesis, in vitro antigiardial activity, SAR analysis and docking study of substituted chalcones. *Medicinal Chemistry Reasearch,* 2020, 29, pp. 431-441. Disponibil: https://doi.org/10.1007/s00044-019-02492-5.
13. SEBTI, S., SOLHY, A., TAHIR, R., BOULAAJAJ, S., MAYORAL, J., A., FRAILE, J., M., KOSSIR, A., OUMIMOUN, H. Calcined sodium nitrate/natural phosphate: an extremely active catalyst for the easy synthesis of chalcones in heterogeneous media. *Tetrahedron Lett.,*2001, 42, p. 7953-7955. Disponibil: DOI: 10.1016/S0040-4039(01)01698-7.
14. LOPEZ, J., JACQUOT, R., FIGUERAS, F. Heterogeneous catalysis of aldolisations on activated hydrotalcites. *Studies in Surface Science and Catalysis*, 2000, 130, p. 491-496. Disponibil: https://doi.org/10.1016/S0167-2991(00)81005-8.
15. RAO, A., S., SIMON, L., SRINIVASAN, K., K., MOORKOTH, S., HALEEM, Z., A., JADON, S., S., MATSA, R., M., SAGIRAJU, R. Synthesis and *in vitro* antimicrobial Evaluation of 5'-Acetamido-2'-Hydroxy Chalcone derivatives. *Research Journal of Chemical Sciences,* 2014, Vol. 4(2), p. 56-59. ISSN 2231-606X. Disponibil: http://www.isca.me/rjcs/Archives/v4/i2/10.ISCA-RJCS-2014-005.pdf.
16. WATANABE, K., I., IAMAZAWA, A. Aldol condensations catalyzed by Co (II) complexes of pyridine-containing copolymers. *Bulletin of the Chemical Society of Japan,* 1982, 55 (10), pp. 3208-3211. Disponibil: https://doi.org/10.1246/bcsj.55.3208.

17. EKANAYAKE, U., G., M., WEERATUNGA, H., WEERASINGHE, J., WACLAWIK, E., R., SUN, Z., MACLEOD, J., M., MULLANE, P., O., OSTRIKOV, K., K. Sustainable Claisen-Schmidt Chalcone synthesis catalysed by plasma-recovered MgO nanosheets from seawater. *Sustainable Material and Technologies*, 2022, 23, e00394. Disponibil: https://doi.org/10.1016/j.susmat.2022.e00394.
18. WEYESA, A., ESWARAMOORTHY, R., MELAKU, Y., MULUGETA, E. Antibacterial, docking, DFT and ADMET properties evaluation of chalcone-sulfonamide drivatives preparated using ZnO nanoparticle. *Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry*, 2021, 14, pp. 133-144. Disponibil: https://doi.org/10.2147/AABC.S336450.
19. BUKNARI, S., N., A. Synthesis and evaluation of new chalcones and oximes as anticancer agents. *Royal Society of Chemistry*, 2022, 12, pp. 10307-10320. Disponibil: DOI: 10.1039/D2RA01198K.
20. MAHDAVINIA, G., H., H., ROSTAMIZADEH, S., AMANI, A., M. $NH_4H_2PO_4/SiO_2$: a recyclable, efficient heterogeneous catalyst for crossed aldol condensation reaction. *Green Chemistry Letters and Reviews*, vol. 5, No. 3, 2012, pp. 255-281. Disponibil: DOI: 10.1080/17518253.2011.617317.
21. SALEHI, P., KHODAEI, M., M., ZOLIFIGOL, M., A., KEYVAN, A. Solvent-Free Crrosed aldol condensation of ktones with aromatic aldehydes mediated by magnesium hydrogensulfate. *Monatshefte fuer Chemie*, 2002, 133, 10, pp. 1291-1295. Disponibil: https://doi.org/10.1007/s007060200107.
22. FRINGUELLI, F., PIZZO, F., VITTORIANI, C., VACCARO, L. Polystyrol-supported TBD as efficient and reusable catalyst under solvent - free conditions. *Chemical Communication*, ISSU 23, 2004, p. 2756-2757. Disponibil: https://doi.org/10.1039/B409808K.
23. THIRUNARAYANAN, G., VANANGAMUDI G. Synthesis of some aryl chalcones using silica sulphuric acid reagent under solvent free conditions. *E-Journal of Chemistry.*, 2007, 4(1), pp. 90-96. ISSN: 0973-4945. Disponibil: DOI: 10.1155/2007/421435.
24. SIDDIQUI, Z., N., MUSTAFA, T. An efficient and novel synthesis of chromonyl chalcones using recyclable Zn(L-proline)$_2$ catalyst in water. *Tetrahedron Letter*, 2011, 52, Issue 31, 4008-4013. Disponibil: https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.05.118.
25. KAKATI, D., SARMA, J., C. Microwave assisted solvent free synthesis of 1,3-diphenylpropenones. *Chemistry Central Journal*, 2011, 5 (8). 5 p. Disponibil: DOI: 10.1186/1752-153X-5-8.

26. POZZETTI, L., IBBA, R., ROSSI S., TAGLIALATELA-SCAFATI, O., TARAMELLI, D., BASILICO, N., D'ALESSANDRO, S., PARAPINI, S., BUTINI, N., CAMPIANI, G., GEMMA, S. Total synthesis of the natural chalcone Lopfirone E, synthetic studies toward benzofuran and indole-bazed analogues, and investigation of anti-Leismanial activity. *Molecules*, 2022, 27 (2), 463, 20 p. Disponibil: https://doi.org/10.3390/molecules27020463.
27. JAYAPAL, M., R., SREENIVASA PRASAD, K., SREEDHAR, N., Y. Synthesis and characterization of 2,4-dihydroxy substituted chalcones using aldol condensation by $SOCl_2$/ EtOH. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Rese*arch, 2010, 2(3), pp. 127-132. ISSN: 0975-7384.
28. RUEPING, M., BOOTWICHA, T., BAARS, H., SUGIONO, E. Synthesis of α, β - Unsaturated ketones from alkynes and aldehydes using a heterogeneous solid acid catalyst, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2011, 7, 1680-1687. Disponibil: https://doi.org/10.3762/bjoc.7.198.
29. JULAKANTI, S., R., PATEL, M., PONNERI, V. Highly efficient synthesis of chalcones from poly carbonyl aromatic compounds using BF_3-Et_2O via a regioselective condensation reaction. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 2016, 64, pp. 570-576. Disponibil: DOI: 10.1248/cpb.c15-00939.
30. EDDARIR, S., COTTELLE, N., BAKKOUR, Y., ROLANDO, C. An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. *Tetrahedron Lett*ers, 2003, 44, pp. 5359-5363. Disponibil: DOI: 10.1016/S0040-4039(03)01140-7.
31. XU, L., W., LI, L., XIA, C., G., ZHAO, P., Q. Efficent coupling reactions of arylalkynes and aldehydes leading to the synthesis of enones. *Helvetica Chemica Acta*, 2004, 87, pp. 3080-3084. Disponibil: https://doi.org/10.1002/hlca.200490276.
32. SCHRAMM, O., G. *Multicomponent Heterocycle Syntheses based Upon Sonogashira Coupling Isomerization.* Dissertation, Ruprecht-Karls University, Heidelberg, Germany, 2006. Disponibil: DOI: 10.11588/heidok.00006849. http://www.ub.uni-heidelberg.de/archiv/6849.
33. GOMEZ-RIVERA, A. AGUILAR-MARISCAL, H., ROMERO-CERONIO, N., ROA-DE LA FUENTE, L., F., LABATO-GARCIA, C., E. Synthesis and Inflammatory activity of three nitro chalcones. *Bioorganic Medicinal Letters*, 2013, 23, pp. 5519-5522. Disponibil: DOI:10.1016/j.bmcl.2013.08.061.

34. DAVEY, W., GWILT, J., R. Chalcones and related compounds. Part I. Preparation of nitro-, amino-, and halogeno-chalcones. *Journal of the Chemical Soc*iety,1957, pp. 1008-1014. Disponibil: https://doi.org/10.1039/JR9570001008.
35. DZURILLA, M., KRISTIAN, P., GYORYOVA, K. Isothiocyanates and their synthetic producers. IX. Synthesis and Study of the infrared, ultraviolet, and NMR spectra of 4'- substituted 3-isothiocyanato and 4-isothiocyanatochalcones. *Collection of Czechoslovac Chemical Communications*, 1970, 24, pp. 207-217. Disponibil: https://chempap.org/file_access.php?file=243a207.pdf.
36. YAIR-HIDALGO, A., VELESCO, M., SANCHEZ-LARA, E., GOMEZ-RIVERA, A., VILCHIS-REYES, M., A., ALVARADO, C., HERRERA-RUIZ, M., LOPEZ-RODRIGUEZ, R., ROMERO-CERONIO, N., LOBATO-GARCIA, C., E. Synthesis, crystal structures, and molecular properties of three nitro-sustituted chalcones. *Crystals*, 2021, 11, pp. 1589-1601. Disponibil: https://doi.org/10.3390/cryst11121589.
37. IRFAN, R., MOUSAVI, S., ALAZMI, M., SALEEM, R., S., Z. A comprehensive review of aminochalcones. *Molecules*, 2020, 25 (22), pp. 5381-5457. Disponibil: DOI: 10.3390/molecules25225381.
38. DUBERNET, M., CAUBERT, V., GUILLARD, J., VIAUD-MASSUARD, M., C. Synthesis of substituted bis(heteroaryl)maleimides. *Tetrahedron*. 2005, 61, 19, pp. 4585-4593. Disponibil: https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.03.016.
39. PATEL, J., R., DHOLAKIYA, B., Z. Synthesis of 1-(4-((E)-3-arilacryloyl)phenyl)-3,4-dibromo-1H-pyrrole-2,5-diones and screening for anti-Candida and antituberculosis activity. *Medicinal Chemistry Research*, 2012, 21(8), pp. 1977-1983. Disponibil: DOI 10.1007/s00044-011-9718-x.
40. PATEL, J., R., DHOLAKIYA, B., Z. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of 4'-aminochalcone-based dibromomaleimides. *Der Pharma Chemica*, 2011, 3, p. 458-466. ISSN: 0975-413X.
41. BAZI, F., MOUNIR, M., HAMZA, M., SEBTI, S. A mild and efficient method for the synthesis of acylals from aromatic aldehydes and their deprotections catalysed by synthetic phosphates under solvent-free conditions. *Green and Sustainable Chemistry*, 2018, 8 (4), pp. 334-344. Disponibil: DOI: 10.4236/gsc.2018.84023.
42. KOZLOWSKA, J., POTANIEC, B., BACZYNSKA, D., ZAROWSKA, B., ANIOL, M. Synthesis and biological evaluation of novel aminochalcones as potential anticancer and

antimicrobial agents. *Molecules*, 2019, 24 (22), pp. 4129-4147. Disponibil: DOI: 10.3390/molecules24224129.

43. PATI, H., N., HOLT, H., L., LEBLANC, R., DICKSON, J., STEWART, M., BROWN, T., LEE, M., Synthesis and cytotoxic properties of nitro- and aminochalcones. *Medical Chemistry Research*, 2005, 14 (1), pp. 19-25. Disponibil: https://doi.org/10.1007/s00044-004-0122-7.
44. DRUZILLA, M., KRISTIAN, P. The synthesis infrared and ultraviolet absorption spectra of 4-substituted 3'- and 4'- isothiocyanatochalcones. *Collection of Czechoslovac Chemical Communications*, 1970, 35, pp. 417-429. Disponibil: https://doi.org/10.1135/cccc19700417.
45. BARBĂ, N., LUCHIȚA, G., BARBĂ, A., VIERU, R., *Procedeu de obținere a izotiocianatochalconelor*. Brevet de invenție. 2985 (13) G2, C07C 331/16. Nr. Depozit A 2004 0244. Data depozit 04.10.2004. Publicat 28.02.2006. In BOPI 2006, nr. 2, pp. 39-40.
46. FERRAZ, C., A., N., TINTINO, S., R., TEIXEIRA, A., M., R., BANDEIRA, P., N., SANTOS, H., S., CRUZ, B., G., NOGUEIRA, C., E., S., MOURA, T., F., PEREIRA, R., L., S., SENA, D., M., FREITAS, T., S., ROCHA, J., E., COUTINHO, H., D., M. Potențial of antibiotic activity by chalcone (E)-1-(4'-aminophenyl)-3-(furan-2-yl)-prop-2-en-1-one against gram-positive and gram-negative MDR stains. *Microbial Pathogenesis*, 2020, 148, 104453. 5 p. Disponibil: DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104453.
47. SÎRBU, D., MARIN, I. Synthesis and IR, NMR characterisation of new p-(N,N-diphenylamino)chalcones. *Chemistry Journal of Moldova, Industrial and Ecological Chemistry*, 2011, 6 (1), pp. 86-89. Disponibil: DOI: dx.doi.org/10.19261/cjm.2011.06(1).05.
48. YADAV, L., D., S., KAPOOR, R., Nanoclay-catalyzed tandem conjugate addition-annulation protocol for ımidazo-1,3-thiazines. *Letters in Organic Chemistry*, 2007, 4, pp. 218-221. Disponibil: DOI: 10.2174/157017807780737228.
49. SANTOS, L. LIMA, L., A., CECHINEL-FILHO, V., CORREA, R., BUZZI, F., C., NUNES, R., J. Synthesis of new 1-phenyl-3-{4-[(2E)-3-phenylprop-2-enoyl]phenyl}-thiourea and urea derivatives with anti-nociceptive activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2008, 16(18), pp. 8526–8534. Disponibil: https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.08.019.
50. MEWADA, N., S., SHAH, D., R., CHIKHALIA, K., H. Synthesis, characterization of biologically potent novel chalcones bearing ureea, thiourea and acetamide linkages. *Interactional Letters of Chemistry, Physics and Astronomy*, 2014, V-36, pp. 281-294. ISSN: 2299-3843. Disponibil: https://doi.org/10.56431/p-5qhz90.

51. KROLICKA, E., KIEC-KONONOWICZ, K., LAZEWSKA, D. Chalcones as potential ligands for the treatment of parkinsons disease. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(7), pp. 847-883. Disponibil: DOI: 10.3390/ph15070847.
52. AL-RAMMAHI, F., A., H., AL-SHAMMARI, A., A., A. Synthesis and characterization of some new heterocyclic compounds from chalcone derivatives. *Journal of Kufa for Chemical Science*, 2018, V-2, (4), pp. 35-56. ISSN(P): 2077-2351. https://journal.uokufa.edu.iq/index.php/jkcs/article/view/3355.
53. LIU, L., XING, M., HAN, Y., ZHAHG, X., LI, P., CAO, D., ZHAO, S., MA, L, LIU, Z. Sensing for hydrazine of pyrene chalcone derivative with acryloyl terminal group. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular spectroscopy*, 2022, 264 (5), pp. 12072-12079. Disponibil: https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.120272.
54. FAZAELI, R., ALIYAN, H., BORDBAR, M., MOHAMMADI, E. $H_3PW_{12}O_{40}$: highly efficient catalysts for the synthesis of novel 1,3,5-triaryl-2-pyrazoline derivatives. *The Open Catalysis Journal*, 2010, 3, pp. 79-82. Disponibil: DOI: 10.2174/1876214X01003010079.
55. SYAM, S., ABDELWAHAB, S., I., AL-MAMARY, M., A., MOHAN, S. Synthesis of chalcones with anticancer activities. *Molecules*, 2012, 17(6), pp. 6179-6195. Disponibil: DOI:10.3390/molecules17066179.
56. HU, K., YANG, Z., PAN, S., S., XU, H., REN, J. Synthesis and antitumor activity of liquiritigenin thiosemicarbazone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 45 (8), pp. 3453-3458. Disponibil: DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.04.036.
57. **POPUȘOI, A.** Study of the synthesis methods of 1,3-aryl(heteryl)propenone. *Studia Universitatis Moldaviae. Seria ,,Științe reale și ale naturii''*, 2022, 6(156), pp. 159-171. ISSN: 1814:3237. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7445813.
58. RUHOGLU, O., OZDEMIR, Z., CALIS, U., GUMUSEL, B., BILGIN, A., A. Synthesis of and pharmacological studies on the antidepressant and anticonvulsant activities of some 1,3,5-trisubstituted pyrazolines. *Arzneimittel-Forschung,/Drug Reasearch*, 2005, 55(08), pp. 431-436. Disponibil: DOI: 10.1055/S-0031-1296884.
59. STEPPELER, F., IWAN, D., WOJACZYNSKA, E., WOJACZYNSKI, J. Chiral thioureas – preparation and significance in asymmetric synthesis and medicinal chemistry. *Molecules*, 2020, 25(2), pp. 401-457. Disponibil: https://doi.org/10.3390/molecules25020401.
60. CULLEN, W., P., DONNELLY, D., M., X., KEENAN, A., K., LAVIN, T., P., MELODY, D., P., PHILBIN, E., M. The algar-flynn-oyamada oxidation of α-subtituted chalcones.

Journal of the Chemical Society C: Organic, 1971, pp. 2848-2855. Disponibil: https://doi.org/10.1039/J39710002848.

61. SHEN, X., ZHOU, Q., XIONG, W., PU, W., ZHANG, W., ZHANG, G., WANG, C. Synthesis of 5-substituted flavonols via the Algar-Flynn-Oyamada (AFO) reaction: The mechanism implication. *Tetrahedron*, 2017, 73(32), pp. 4822-4829. Disponibil: DOI: 10.1016/j.tet.2017.06.064.
62. SERDIUK, I., E., ROSHAL, A., D., BLAZEJOWSKI, J. Quantum-Chemical Analysis of the Algar-Oyamada. Reaction mechanism. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2014, 50 (3), pp. 396-403. Disponibil: DOI: 10.1007/s10593-014-1487-2.
63. WANG, P., CAI, J., YANG, J., SUN, C., LUSHEN, L., JI, M. Solvent-dependent regioselective oxidation of *trans*-chalcones using aqueous hydrogen peroxide. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 2013, 24 (3), pp. 518-522. Disponibil: https://doi.org/10.5935/0103-5053.20130063.
64. BERNINI, R., MINCIONE, E., CORATTI, A., FABRIZI, G., BATTISTUZZI, G. Epoxidation of chromones and flavonoids in ionic liquids. *Tetrahedron*, 2004, 60 (4), pp. 967-971. https://doi.org/10.1016/j.tet.2003.11.032.
65. TÖKE, L., BAKO, P., KEGLEVICH, G., BAKO, T. Crown Ethers in Enantioselective Synthesis. Kemija u Industriji *Chemistry in Industry*, *Journal of Chemists and Chemical Engineers of Croatia*, 2004, 53 **(**7–8), p. 349–358. Disponibil: https://doi.org/10.15255/KUI.2003.029.
66. NAYAK S., CHKROBORTY, S., BHAKTA, S., PANDA, P., MOHAPATRA, S. Recent advances of organocatalytic enantioselective Michael-addition to chalcone. *Research on Chemical Intermediates*, 2016, 42, pp. 2731-2747. Disponibil: DOI: 10.1007/s11164-015-2193-0.
67. PAUL, S., GUPTA, M., SINGH, P., P., GUPTA, R. A mild, efficient, and green procedure for Michael addition of active methylene compounds to chalcones under microwave irradiation. *Synthetic Communications*. *International Journal for rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*, 2005, 35, pp. 325-332. Disponibil: https://doi.org/10.1081/SCC-200048473.
68. EVRANOS AKSOZ, B., ERTAN, R. Chemical and structural properties of chalcone I. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011, 36, pp. 223-242. ISSN 1300-4182. Disponibil: https://dergi.fabad.org.tr/pdf/volum36/issue4/223-242.pdf.

69. TOMMA, J., H., KAHAZAAL, M., S., AL-DUJAILI, A., H. Synthesis and characterization of novel Schiff bases containing pyrimidine unit. *Arabian Journal of Chemistry*, 2014, 7(1), pp. 157-163. Disponibil: https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.08.024.
70. FAROOQ, S., NGAINI, Z. One-pot and two-pot methods for chalcone derived pyrimidines synthesis and applications. *Journal of heterocyclic Chemistry*, 2021, 16 p. Disponibil: https://doi.org/10.1002/jhet.4226.
71. ALAM, M., S., RAHMAN, S., M., LEE, D., U. Synthesis, biological evaluation, quantitative-SAR and dosking studies of novel chalcone derivatives as antibacterial and antioxidant agents. *Chemical Papers*, 2015, 69 (8), pp. 1118-1129. Disponibil: DOI: 10.1515/chempap-2015-0113.
72. ALIMENLA B., KUMAR, A., JAMIR, L., SIHHA, D., SIHHA, U., B. Microwave-induced reactions: an alternative route for chemical synthesis. *Radiation Effects and Defects in solids*, 2006, 161(12), pp. 687-693. ISSN: 1042-0150. Disponibil: https://doi.org/10.1080/10420150600907657.
73. TORTORA, C., PISANO, L., VERGINE, V., GHIRGA, F., IAZZETTI, A., CALCATERRA, A., MARKOVIC, V., BOTTA, B., QUAGLIO, D. Synthesis, biosynthesis, and biological activity of Diels-Alder Adducts from Morus Genus: An update. *Molecules*, 2022, 27(21), pp. 7580-7628. Disponibil: https://doi.org/10.3390/molecules27217580.
74. PRAKASH, O., KUMAR, A., SADANA, A., PRAKASH, R., SINGH, S., CLARAMUNT, R., M., SANZ, D., ALKORTA, I., ELGUERO, J. Study of the reaction of chalcone analogs of dehydroacetic acid and o-aminothiophenol: synthesis and structure of 1,5-benzothiazepines and 1,4-benzothiazine. *Tetrahedron*, 61(27), 2005, pp. 6642–6651. ISSN: 0040-4020. Disponibil: DOI: 10.1016/j.tet.2005.03.035.
75. DU, Y., TIAN, F., ZHAO, W. [BPy]HSO_4 Acidic ionic liquid as a novel, efficient, and environmentally bening catalyst for synthesis of 1,5-benzodiazepines under mild conditions. *SyntheticCommunications, International Journal for rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*, 2006, 36, pp. 1661-1669. ISSN: 1532-2432 Disponibil: https://doi.org/10.1080/00397910600616602.
76. SHARMA, N., JOSHI, Y., C. Synthesis of some novel 2,4-disubstituted-1,5-benzodiazepine derivatives under solvent – free microwave irradiation conditionsand their antimicrobial evaluation. *Journal of Phrmaceutical and biomedical sciences, 2012*, 3(2), pp. 55-59. ISSN 0976-5263.

77. SINGH, S., P., ANSARI, W., H., LEMIERE, G., JONCKERS, T., DOMMISSE, R. Bifunctional derivative of *p,p*^{I} -dichlorochalcone Part III. Synthesis and study for cytotoxic activity of a new compound, 2-[2,2-bis(4-chlorophenyl)ethyl]-2-(4-chlorophenyl)-thiazolidin-4-one from *p,p*^{I}-dichlorochalcone. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2002, 37(1), pp. 63–69. Disponibil: DOI: 10.1016/s0223-5234(01)01268-5.
78. NIELSAN, S., F., KHARZAMI, A., CHRISTENSEN, S., B. Modifications of the α,β-Double Bond in Chalcones only Marginally Affect the Antiprotozoal Activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 6, 1998, p. 937-945. Disponibil: DOI: 10.1016/s0968-0896(98)00051-0.
79. YADAV, L., D., S., PATEL, R., RAI, V., K., SRIVASTAVA, V., P. An efficient conjugate hydrothiocyanation of chalcones with a task-specific ionic liquid. *Tetrahedron Letters*, 2007, 48(44), pp. 7793-7795. Disponibil: https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.09.024.
80. SA, M., M., FERNANDES, L.,FERREIRA, M., BORTOLUZZI, A., J. Synthesis of allylic thiocyanates and novel 1,3-thiazin-4-ones from 2-(bromomethyl)alkenoates and S-nucleophiles in aqueous medium. *Tetrahedron Letters*, 2008, 49(7), pp. 1228-1232. Disponibil: DOI: 10.1016/j.tetlet.2007.12.029.
81. CAKKA, K., S., CELE, Z., E., D., SOSIBO, S., C., FRANCIS, V., ARVIDSSON, P., I., KRUGER, H., G., MAGUIRE, G., E., M., GOVENDER, T. Asymmetric conjugate addition of thioglycolate to a range of chalcones using tetrahydroisoquinoline (TIQ) N,N-dioxide ligands. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2012, 23(8), pp. 616–622. Disponibil: https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2012.04.010.
82. MESQUITA, K., WASKOW, B., SCHUMACHER, R., F., PERIN, G., JACOB, R., G., ALVES, D. Glycerol/Hypophosphorous Acid and PhSeSePh: An Efficient and Selective System for Reactions in the Carbon-Carbon Double Bond of (E)-Chalcones. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 2014, 25(7), pp. 1261-1269. Disponibil: https://doi.org/10.5935/0103-5053.20140104.
83. CORREA, M., J., C., NUNES, F., M., BITENCOURT, H., R., BORGES, F., C., GUILHON, G., M., S., P., ARRUDA, M., S., P., MARINHO, A., M., R. Biotransformation of Chalcones by the endophytic fungus Aspergillus flavus. isolated from paspalum maritimum trin. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 2011, 22 (7), pp. 1333-1338. Disponibil: https://doi.org/10.1590/S0103-50532011000700019.
84. DESHMUKH, S. Synthesis, structural study and biological evaluation of 1,3-thiazine. *Pelagia Research Library, Der Chemica Sinica*, 2015, 6 (3), pp. 59-63. ISSN 0976-8505.

85. DESHMUKH, S., U., TOCHE, R., B., TAKATE, S., J., SALVE, S., P., SABNIS, R., W. Synthesis of novel thiazol-5-ylpirimidine derivatives and their antimicrobial evaluation. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2020, 57(11), pp. 4070-4077. Disponibil: https://doi.org/10.1002/jhet.4116.
86. RAVINDRA, B., SRINIVASA MURTHY, M., AFZAL, B., S. Design facile synthesis, and biological evaluation of novel 1,3-thiazine derivatives as potential anticonvulsant agents. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2016, 9(5), pp. 272-276. ISSN 2455-3891. Disponibil: http://dx.doi.org/10.22159/ajpcr.2016.v9i5.13676.
87. CHENG, J., H., HUNG, C., F., YANG, S., C., WANG, J., P., WON, S., J., LIN, C., N. Synthesis and cytotoxic, anti-inflammatory, and anti-oxidant activities of 2′,5′-dialkoxylchalcones as cancer chemopreventive agents, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2008, 16 (15), pp. 7270-7276. Disponibil: DOI: 10.1016/j.bmc.2008.06.031.
88. CHIKHALIA, K., H., PATEL, M., J., VASHI, D., B. Design, synthesis and evaluation of novel quinolyl chalcones as antibacterial agents, *ARKIVOC*, 2008, 13, pp. 189-197. ISSN: 1551-7012. Disponibil: http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.0009.d21.
89. ZHAN, C., YANG, J. Protective effects of isoliquiritigenin in transient middle cerebral artery occlusion-induced focal cerebral ischemia in rats. *Pharmacology Reshers*, 53(3), 2006, pp. 303-309. Disponibil: DOI: 10.1016/j.phrs.2005.12.008
90. GO, M., N., LIU, M., WILAIRAT, P., ROSENTHAL, P., J., SALIBA, K., J., KIRK, K. Antiplasmodial Chalcones Inhibit Sorbitol-Induced Hemolysis of Plasmodium Falciparum-Infected Erythrocytes, *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48 (9), pp. 3241–3245. Disponibil: DOI: 10.1128/AAC.48.9.3241-3245.2004.
91. KARTHIKEYAN, C., MOORTHY, N., S., H., RAMASAMY, S., VANAM, U., MANIVANNAN, E., KARUNGARAN, D., TRIVEDI, P. Advances in chalcones with anticancer activities. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2015, 10(1), pp. 97-115. Disponibil: DOI: 10.2174/1574892809666140819153902.
92. SASHIDHARA, K., V., KUMAR, A., KUMAR, M., SARKAR, J., SINHA, S. Synthesis and in vitro evaluation of novel coumarin–chalcone hybrids as potential anticancer agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2010, 20 (24), pp. 7205-7211. Disponibil: DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.10.116.
93. RAMMOHAN, A., REDDY, J., S., SRAVYA, G., RAO, C., N., ZYRYANOV, G., V. Chalcone synthesis, properties and medicinal applications: a review. *Enviromental chemistry*

Letters, 2020, 18 (2), pp. 433-458. ISSN 1610-3653. Disponibil: DOI: 10.1007/s10311-019-00959-w.

94. AL-OSTOOT, F., H., SALAH, S., KHANUM, S., A. Recent investigations into synthesis and pharmacological activities of phenoxy acetamide and its derivatives (chalcone, indole and quinoline) as possible therapeutic candidates. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 2021, 18 (8), pp. 1839-1875. Disponibil: DOI: 10.1007/s13738-021-02172-5.
95. SALEHI, B., QUISPE, C. *et al.*, Pharmacological proprietes of chalcones: A review of preclinical including molecular mechanisms and clinical evidence. *Front Pharmacol*, 2020, 11, 21 p. Disponibil: DOI: 10.3389/fphar.2020.592654.
96. ZHANG, F., X., YUAN, Y., L., L., CUI, S., S., LI, M., TAN, X., QUI, Z., C., LI, R., M., Dissection of the potential pharmacological function of neohesperidin dihydrochalcone –a – food additive – by in vivo substances profiling and network pharmacology. *Food & Function*, 2021, 12(10), pp. 4325-4336. Disponibil: DOI: 10.1039/d1fo00104c.
97. GORDUZA, V., TĂRĂBĂȘANU, C. *Coloranți organici. Aplicații neconvenționale*. Editura Uni-Press C-68, 2000, ISBN 973-98967-1-5, 466 p. (355-358).
98. WINNIG, M., BUFE, B., KRATOCHWIL, N., A., SLACK, J., P., MEYERHOF, W. The binding site for neohesperidin dihydrochalcone at the human sweet taste receptor. *BMC Structural Biology*. 2007, 7(66), 12p. Disponibil: DOI: 10.1186/1472-6807-7-66.
99. SAHU, N., K., BALBHADRA, S., S., CHOUDHARY, J., KOHLI, D., V. Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: A review. *Current Medicinal Chem*istry, 2012, 19 (2), pp. 209-225. Disponibil: DOI: 10.2174/092986712803414132.
100. NI. L., MENG, C., Q., SIKORSKI, J., A. Recent advances in therapeutic chalcones. *Expert Opinion on Therapeutic* Patents, 2014, 14(12), pp. 1669-1691. Disponibil: https://doi.org/10.1517/13543776.14.12.1669.
101. YAMAGUCHI, K., KATO, M., SUZUKI, M., ASANUMA, K., ASO, Y., IKEDA, S., ISHIGAI, M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of the effect of an sodium-glucose cotransporter inhibitor, phlorizin, on renal glucose transport in rats. *Drug Metabolism and disposition,* 2011, 39(10), pp. 1801-1807. Disponibil: DOI: 10.1124/dmd.111.040048.
102. YANG, L., H., HO, Y., J., LIN, J., F., YEH, C., W., KAO, S., H., HSU, L., S. Butein inhibits the proliferation of breast cancer cells through generation of reactive oxygen species and modulation of ERK and p38 activities. *Molecular Medicine Reports*, 2012, 6(5), pp. 1126-1132. Disponibil: DOI: 10.3892/mmr.2012.1023.

103. CHEN, Y., H., YEH, C., W., LO, H., C., SU, S., L., HSEU, Y., C., HSU, L., S. Generation of reactive oxygen species mediates butein-induced apoptosis in neuroblastoma cells. *Oncology Reports*, 2012, 27(4), pp. 1233-1237. Disponibil: DOI: 10.3892/or.2012.1632.
104. PRAJAPATI, R., SEONG, S., H., PARK, S., E., PAUDEL, P., JUNG, H., A., CHOI, J., S. Isoliquiritigenin, a potent human monoamine oxidase inhibitor, modulates dopamine D_1 D_3, and vasopressin V_{1A} receptors. *Scientific reports*, 2021, 7 (11), pp. 23528 -23542. Disponibil: https://doi.org/10.1038/s41598-021-02843-6.
105. HARISH, V., HAQUE, E., SMIECH, M., TANIGUCHI, H., JAMIESON, S., TEWARI, D., BISHAYEE, A. Xanthohumol for human malignanncies: chemistry, pharmacokinetics and molecular targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(9), pp. 4478-4497. Disponibil: DOI: 10.3390/ijms22094478.
106. YONOVA, P., A., STOILKOVA, G. Stoilkova. Synthesis and biological activity of urea and thiourea derivatives from 2-aminoheterocyclic compounds. *Journal of Plant Growth Regulation*, 2004, 23(4), pp. 280-291. ISSN 0721-7595. Disponibil: DOI: 10.1007/BF02637251.
107. TUKUR, A., HABILA, J., D., AYO, R., G., O., YUN, O., R., A. DesigN, synthesis, docking studies and antibiotic evaluation (in vitro) of some novel (E)-4-(3-(diphenylamino)phenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-2-methylbut-3-en-1-one. *Bulletin of the National Research Centre*, 2022, 46(60), 13 p. Disponibil: https://doi.org/10.1186/s42269-022-00745-9.
108. DENG, J., SANCHEZ, T., AL-MAWSAWI, L., Q., DAYAM, R., YUNES, R., A., GAROFALO, A., BOLGER, M., B., NEAMATI, N. Discovery of structurally diverse HIV-1 integrase inhibitors based on a chalcone pharmacophore. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2007, 15 (14), pp. 4985–5002. Disponibil: DOI: 10.1016/j.bmc.2007.04.041.
109. MALLIKARJUN, K., G. Antiviral activity of substituted chalcones and their respective Cu (ii), Ni (ii) and Zn (ii) complexe. *Journal of Chemistry*, 2005, 2(1), ID 461302, pp. 58-61. Disponibil: https://doi.org/10.1155/2005/461302.
110. SRIVASTAVA, S., SONKAR, R., MISHRA, S., K., TIWARI, A., BALARAMNAVAR, V., M., MIR, S., BHATIA, G., SAXENA, A., K., LAKSHMI, V. Antidyslipidemic and antioxidant effects of novel lupeol-derived chalcones. *Lipids*, 2013, 48(10), pp. 1017-1027. Disponibil: DOI:10.1007/s11745-013-3824-0.
111. VIANA, G., S., B., BANDEIRA, M., A., M., MATOS, F., J., A. Analgesic and antiinflammatory effects of chalcones isolated from Myracrodruon urundeuva allemao.

Phytomedicine, 2003, 10(2-3), pp. 189-195. Disponibil: DOI: 10.1078/094471103321659924.

112. HAMDY, N., A., KAMEL, G., M. Potent anti-inflammatory and analgesic activities of new derivatives of chalcone, pyridine, pyrazole and isoxazole incorporated into 5,6,7,8-tetrahydronaphtholene. *Egyptian Pharmaceutical Journal*, 2012, 11(1), pp. 22-30. Disponibil: DOI: 10.7123/01.EPJ.0000416046.32749.90.
113. UGWU, D., EZEMA, B., EZE, F. et al., Synthesis and antimalarial activities of chalcone derivatives. *International Journal of Chem Tech Research*, 2015, 7(4), pp. 1966-1984. ISSN 0974-4290.
114. NOWAKOWSKA, Z., KEDZIA, B., SCHROEDER, G. Synthesis, physicochemical and antimicrobial evaluation of new (E)-chalcones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 43(4), pp. 707-713. Disponibil: DOI: 10.1016/j.ejmech.2007.05.006.
115. PANCHAL, A., D., KUNJADIA, P., D., PATEL, P., M. Synthesis and Biological Evaluation of Chalcone Derivatives Linked Triazoles. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 2011, 3(4), pp. 331-337. ISSN 0975-248X.
116. SANTOS, A., T., L., ARAUJO-NETO, J., B., SIVA, M., M., C. et al. Synthesis of chalcones and their antimicrobial and ddrug potentiating activities. *Microbial Pathogenesis*, 2023, 180, 106129. Disponibil: https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106129.
117. KUCEROVA-CHLUPACOVA, M., VYSKOVSKA-TYLLOVA, V., RICHTERÉROVA-FINCOVA, L., KUNES, J., BUCHTA, V., VEJSOVA, M., OPLETALOVA, V. Novel halogenated pyrazine-based chalcones as potential antimicrobial druds. *Molecules*, 2016, 21(11), pp. 1421-1437. Disponibil: DOI: 10.3390/molecules21111421.
118. KUCEROVA-CHLUPACOVA, M., KUNES, J., BUCHTA, V., VEJSOVA, M., OPLETALOVA, V. Novel pyrazine analogs of chalcones: Synthesis and Evaluation of their antifungal and antimycobacterial activity. *Molecules*, 2015, 20(1), pp. 1104-1117. Disponibil: DOI: 10.3390/molecules20011104.
119. RAJASEKHAR, M., PRASAD REDDY, T., S., V., DADHICH, A., S., RAM, B., BALRAM, B. Synthesis, characterisation and antibacterial evaluation of chalcone derivatives linked with 2-trifluoromethyl furan. *Scholars Research Library. Der Pharma Chemica*, 2015, 7(3), pp. 177-183. ISSN 0975-413X.
120. AL-RAWI, M., S., S. Synthesis of Some New Heterocyclic Compounds Via Chalcone Derivatives. *Ibn A1-Haitham Journal for Pure and Applied Sciences*, 2015, 28(1), pp. 88-99. Disponibil: https://www.researchgate.net/publication/322405612.

121. SHOBHA, K., L., SIMON, L., AMITA, S., R., MAIYA, G., B., C., SRINIVASAN, K., K. 1-(5'-Acetamido-2'-hydroxyphenyl)-3-propan-1-ones: Synthesis, antioxidant and antimicrobial activities. *Der Pharma Chemica*, 2016, 8(14), pp. 77-82. ISSN 0975-413X.
122. VALIPOUR, M. Recruitment of chalcones potential in drug discovery of anti-SARS-CoV-2 agents. *Phytotherapy Research*, 2022, 36(12), pp. 4477-4490. Disponibil: https://doi.org/10.1002/ptr.7651.
123. PARK, J., Y., KO, J., A., KIM, D., K., KWON, H., J., JEONG, H., J., KIM, C., Y., PARK, K., H., LEE, W., S., RYU, Y., B. Chalcones isolated from *Angelica keiskei* inhibit cysteine proteases of SARS-CoV. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2016, 31(1), pp 23-30. Disponibil: DOI: 10.3109/14756366.2014.1003215.
124. VALIPOUR, M. Chalcone-amide, a privileged backbone for the design and development of selective SARS-COV/SARS-COV-2 papain-like protease inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2022, 240, pp. 114572-114597. Disponibil: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114572.
125. ELKHALIFA, D., AL-HASHIMI, I., AL-MOUSTAFA, A., E., KHALIL, A. A comprehensive review on the antiviral activities of chalcones. Review. *Journal of Drug Trageting*, 2021, 29 (4). pp. 403-419. Disponibil: https://doi.org/10.1080/1061186X.2020.1853759.
126. DURAN, N., POLAT, M., F., AKTAS, D., A., ALAGOZ, M., A., AY, E., CIMEN, F., TEK, E., ANIL, B., BURMAOGLU, S., ALGUL, O. New chalcone derivatives a effctive againts SARS-CoV-2 agent. *The international journal of Clinical Practice*, 2021, 75(12), e14846, 43 p. Disponibil: https://doi.org/10.1111/ijcp.14846.
127. RAIN, F., S., HASAN, T., CHOWDHURY, S., I., ALI, R. Synthesis and antimicrobial activity of chalcone containing polystyrene. *Indian Journal of Chemistry*, 2021, V-60B, pp. 456-464. Disponibil: https://www.researchgate.net/publication/351849302.
128. JAYASEELAN, S., ARUN, A., Acrylate polymers of triazine containing chalcone moiety: Synthesis, characterization, reactivity ratio and photocrosslinking studies. *Polymers and Polymer Composites*, 2022, 30, pp. 1-13. Disponibil: https://doi.org/10.1177/09673911221107447.
129. JUNG, J., C., LEE, Y., MIN, J., OH, S. Practical synthesis of chalcone derivatives and their biological activities. *Molecules*, 2017, 22(11), pp. 1872-1883. Disponibil: DOI: 10.3390/molecules22111872.

130. KANIAPPAN, K., MURUGAVEL, S., C., THANGADURAI, T., D. A review on photopolymers for polymer nanocomposite applications. *Journal of Environmental Nanotechnology*, 2014, 3(3), pp. 1-15. Disponibil: https://doi.org/10.13074/jent.2014.09.143104.
131. TOMASCH, M., SCHWED, J., S., WEIZEL, L., STARK, H. Novel chalcone-based fluorescent human histamine h(3) receptor ligands as pharmacological tools. *Front Syst Neurosci*. 2012, 26, 6, pp. 1-14. Disponibil: DOI: 10.3389/fnsys.2012.00014.
132. WANGNGAE, S., PEWKLANG, T., CHANSAENPAK, K., GANTA, P., WORAKAENSAI, S., SIWAWANNAPONG, K., KLUAIPHANNAGAM, S., NANTAPONG, N., LAI, R., KAMKAEW, A. A chalcone-based fluorescent responsive probe for selective detection of nitroreductase activity in bacteria. *New Journal of Chemistry*. 2021, 45, pp. 11566-11573. Disponibil: https://doi.org/10.1039/D1NJ01794B.
133. COSTA, R., G., M., FARIAS, F., R., L., MAQUEIRA, L., NETO, C., C., CARNEIRO, L., S., A., ALMEIDA, J., M., S., BUARQUE, C., D., AUCELIO, R., Q., LIMBERGER, J. Synthesis, photophysical and electrochemical properties of novel D-π-D and D-π-A triphenilamino-chalcones and β-arylchalcones. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 2019, 30(1), pp. 81-89. Disponibil: https://doi.org/10.21577/0103-5053.20180156.
134. LUO, Z., LIU, B., QIN, T., ZHU, K., ZHAO, C., PAN, C., WANG, L. Cyclization of chalcone enables ratiometric fluorescence determination of hydrazine with a high selectivity. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2018, 263, pp. 229-236. Disponibil: https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.02.120.
135. BASAPPA, V., C., RAMAIAH, S., PENUBOLU, S., KARIYAPPA, A., K. Recent developments on the synthetic and biological aplications of chalcones-A Review. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 2022, 12(1), pp. 180-195. ISSN 2069-5837. Disponibil: https://doi.org/10.33263/BRIAC121.180195.
136. LIU, H., GUO, C., GUO, S., FAN, J., WANG, L., SHI, D. Chalcone-analogue fluorescent probes for detecting thiophenols in seawater samples. *Talanta*, 2019, 201, pp. 301-308. Disponibil: DOI: https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.03.112.
137. MAHESHA, P., SHETTY, N., S., KULKARNI, S., D. A review on metal ion sensors derived from chalcone precursor. *Journal of Fluorescence*, 2022, 32(3), pp. 835-862. Disponibil: https://doi.org/10.1007/s10895-022-02900-x.

138. FAROOQ, S., NGAINI, Z. Recent synthetic methodologies for chalcone synthesis (2013-2018). *Current Organocatalysis*, 2019, 6, pp. 184-192. ISSN 2213-3372. Disponibil: DOI: 10.2174/2213337206666190306155140.
139. GURDERE, M., B., BUDAK, Y., KOCYIGIT, U., M., TASLIMI, P., TUZUN, B., CEYLAN, M. ADME properties, bioactivity and molecular docking studies of 4-amino-chalcone derivatives: new analogues for the treatment of Alzheimer, glaucoma and epileptic diseases. *In Silico Pharmacology*, 2021, 9(1), pp. 34-45. Disponibil: DOI: 10.1007/s40203-021-00094-x.
140. KASCHULA, C., HUNTER, R. Chapter 1 – Synthesis and structure-activity relations in allylsulfide and isothiocyanate compounds from garlic and Broccoli Againts in vitro cancer cell growth. *Studies in Natural Products Chemistry*, 2016, 50, pp. 1-43. Disponibil: DOI: 10.1016/B978-0-444-63749-9.00001-3.
141. ZHU, S., Li, J., F. A novel synthesis of isothiocyanates from amines and phenyl isothiocyanate via replacement reaction. *Chemical Papers*, 2021, 75, pp. 4543-4547. ISSN 0366-6352 (print), ISSN 1336-9075 (online). Disponibil: DOI: 10.1007/s11696-021-01692-x.
142. BARBĂ, N., DRAGALINA, G., BARBĂ, A., VIERU, R., **POPUȘOI, A**. *Procedeu de obținere a N,N-dialchiltioureidoacetofenonelor*. Brevet de Invenție 3648 (13) F1, C07C335/06. Nr. Depozit A 2007 0154. Data depozit 28.05.2007. publicat 31.08.2008. In: BOPI 2008 nr. 8, pp. 36-37.
143. BARBĂ, N., DRAGALINA, G., **POPUȘOI, A**. Cercetarea unor căi de sinteză a izotiocianatochalconelor. *Studia Universitatis Moldaviae. Seria „Științe reale și ale naturii''*, 2008, nr. 7(17), pp. 154-158. ISSN 1857-1735.
144. DOUB, L., RICHARDSON, L., M., HERBST, D., L., BLACK, M., L., STEVENSON, O., L., BAMBAS, L., L. Some phenylthiourea and their antituberculous activity. *Journal of American Chemical Society*, 1958, 80(9), pp. 2205-2217. Disponibil: https://doi.org/10.1021/ja01542a043.
145. KANT, R., MAITI, B., AWASTHI, S., K. Hydrogen bonding patterns and DFT studies of (4-acetylphenyl)amino 2,2-dimethylpropanoate and (E)-1-(4-aminophenyl)-3-[4-(dimethylamino)phenyl]prop-2-en-1-one. *Journal of Chemical Crystallography*, 2014, 44(44), pp. 421-434. Disponibil: DOI: 10.1007/s10870-014-0533-3.
146. RAI, P., CHETTRI, P., KAR, S., NAGAR, M., A., SRIVASTAVA, S., GOLAKOTI, N., R. Synthesis, characterization and structure-activity relationship of non-linear optical response

of chalcone derivatives with in silico insights. *Chemical Papers*, 2021, 75, pp. 2603-2615. Disponibil: https://doi.org/10.1007/s1169 6-020-01487-6.

147. FERESENKO, A., A., SOLOVYEV, P., A., SHUTALEV, A., D. Practical synthesis of β-isothiocyanato ketones from chalcones. *Synthetic communications*, 2016, 46 (8), pp. 678-684. ISSN 0039-7911 (print), ISSN 1532-2432 (online). Disponibil: https://doi.org/10.1080/00397911.2016.1167221.
148. **POPUȘOI, A.** Investigarea metodelor de sinteză pentru 3-(antracen-9-il)-1-(4-izotiocianatofenil)-prop-2-en-1-onă. *Studia Universitatis Moldaviae, ,,Științe reale și ale naturii''*, 2016, nr. 6(96), pp. 185-188. ISSN 1814-3237 (print), ISSIN 1857-498X (online). Disponibil: http://dspace.usm.md:8080/xmlui/handle/123456789/1226.
149. CIOBANU, I., BARBĂ, N., **POPUȘOI, A**. Sinteza și cercetarea proprietăților fizico-chimice ale 4-hidroxi-3-metoxi-4'-izothiocianatochalconei. *Anale Științifice ale Universității de Stat din Moldova, seria Lucrări studențești, Științe reale și exacte,* 2009, pp. 84-86. ISBN 978-9975-70-881-4.
150. BARBĂ, N., GULEA, A., **POPUȘOI, A**., LOZAN-TIRUS, C., DONALD, P. Aromatic isothiocyanatopropenones and thiourea derivatives. Synthesis and biological properties. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științele vieții*, 2014, 1 (322), pp. 146-160. CZU: 579.61:615.281.9. ISSN 1857-064X.
151. **POPUȘOI, A.,** BARBĂ, N., SÎRBU, D. The synthesis of 4-hydroxy-3-methoxy-4'-isothiocyanatochalcone. *Book of Abstracts of the International Conference dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova*, 2009, p. 154. CZU 54(082)=111. ISBN 978-9975-62-258-5.
152. NATH, J., JAMIR, L., PATEL., B., K. Improved procedure for the preparation of isothiocyanates via iodine-mediated desulfurization of dithiocarbamic acid salts. *Green Chemistry Letters and reviews*, 2011, 4(1), pp. 1-34. Disponibil: https://doi.org/10.1080/17518253.2010.486773.
153. **POPUȘOI, A.**, BARBĂ, N. Sinteza și unele transformări chimice ale 3-(2-furil)-1-(4-izotiocianatofenil)-2-propen-1-onei. *Conferința Științifică a Masteranzilor și Doctoranzilor, Cercetarea și Inovare-Perspective de Evoluție și Integrarea Europeană, Rezumatele comunicărilor Științe reale și exacte*, 2009, pp. 61-62.CZU 001.891(082)=00. ISBN 978-9975-70-863-0.
154. MARIN, I., SÎRBU, D., **POPUȘOI, A.,** BARBĂ, N., TURTĂ, C., DUCA, G. The synthesis of 4-N,N-diaril(dialkyl)amino-4'-isothiocyanatochalcone. *Book of Abstracts of the*

International Conference dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova, 2009, p. 146. CZU 54(082)=111. ISBN 978-9975-62-258-5.

155. BARBĂ, N., **POPUȘOI, A**., LOZAN-TIRUS, C., JENNY, R., POIRIER D., GULEA, A. Aromatic isothiocyanatopropnones and thiourea derivatives. Synthesis and biological properties. *Primul Colocviu Francofon-Român de Chimie Medicală, Universitatea Alexandru Ioan Cuza, Iași, România.*2010, (172), p. 52.
156. **POPUȘOI, A.** Synthesis and study of Zn tetrasubstitutedphtalocyanine with chalconic groups. *The national Conference with international participation. „Life sciences in the dialogue of generations: Connections between Universities, Academia and Business Comunity'' September 29-30, Chișinău, Republic of Moldova. Abstract Book. E. Chemistry and chemical compounds in biology, agriculture and medicine,* 2022, pp. 220-221, CZU: 547.814.5. ISBN 978-9975-159-80-7.
157. GEORGE, G., KOYIPARAMBATH, V., P., SUKUMARAN, S., NAIR, A., S., PAPPACHAN, L., K., AL-SEHEMI, A., G., KIM, H., MATHEW, B. Structural modification on chalcone framework for developing new class of cholinesterase inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(6), pp. 3121-3161. Disponibil: DOI: 10.3390/ijms23063121
158. MADHAVI, S., SREENIVASULU, R., ANSARI, M., Y., AHSAN, M., J., RAJU, R., R. Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of pyridine incorporated chalcone derivatives as anticancer agents. *Letters în Organic Chemistry*, 2016, 13(9), pp. 682-692. Disponibil: DOI: 10.2174/1570178613666161021105317.
159. BEGUM, S., BHARATHI, K., PRASAD, K., V. An overview of chalcones as antinociceptive agents. *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences*, 2016, 7(3), pp. 3353-3361. ISSN 2230-7346 (online).
160. ELKANZI, N., A., A., HRICHI, H., ALOLAYAN, R., A., DERAFA, W., ZAHOU, F., M., BAKR, R., B. Synthesis of chalcones derivatives and their biological activities: A Review. *ACS Omega*, 2022, 7(32), pp. 27769-27786. Disponibil: DOI: 10.1021/acsomega.2c01779.
161. MENEZERS, A., P., JAYARAMA, A., RAVINDRA, H., J. Synthesis, growth, Hirshfeld surface analysis and crystal structure of a pyridine based chalcone single crystal. *Materials Today: Proceedings*, 2021, 35(3), pp. 387-391. Disponibil: https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.02.696.

162. MOJARRAB, M., SOLTANI, R., ALIABADI, A. Pyridine based chalcones: synthesis and evaluation of antioxidant activity of 1-phenyl-3-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-one derivatives. *Jundishapur journal of natural pharmaceutical products*, 2013, 8(3), pp. 125-130. Disponibil: DOI: 10.17795/jjnpp-10024.
163. VIMALA, D., SUBASHINI, P., SHAFI, S., S. A new series of chalcones incorporated with pyridine moiety as potential anti-bacterial agents. *International Journal Pharmaceutical Sciences and Research*, 2020, 11 (8), pp. 3788-3796. ISSN 0975-8232 (online), ISSN 2320-5148 (print). Disponibil: DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.11(8).3788-96.
164. VERMA, S., SRIVASTAVA, A., K., PANDEY, O.P. A review on chalcones synthesis and their biological activity. *Pharma Tutor*, 2018, 6(2), pp. 22-39. ISSN 2347-7881 (online), ISSN 2394-6679 (print). Disponibil: https://doi.org/10.29161/PT.v6.i2.2018.22.
165. PATHRIKAR, L., Y., BONDGE, S., P., BURUGALE, A., S., BHINGOLIKAR, V., E., INGLE, R., D., MANE, R., A. Kinetics of condensation of aryl isothiocyanates with aryl amines. *Indian Journal of Chemistry*, 2002, 41A, pp. 2518-2521. Disponibil: IJCA 41A(12)2518-2521.pdf.
166. **POPUȘOI, A.** Sinteza unor 1,3-arilpiridilpropenone cu grupări tioureice. *ICECHIM, Priochim – ediția a VII-a, București,* 2011, p. 58. ISBN 978-973-0-11606-9.
167. **POPUȘOI, A.** BARBĂ, N., GULEA, A., ROY, J., POIRIER D., PRISACARI, V. Synthesis and biologic properties of some 1-(alchyl)phenyl-3-(3-(pyridin-2-yl)acryloyl)phenylthioureea. *Chemistry Journal of Moldova. General, Industrial and Ecological Chemistry. 2013,* 8(1), p.83-89. ISSN 1857-1727 (online).
168. MENDES, E., P., GOULART, C., M., CHAVES, O., A., FAIOES, V., S., CANTO-CARVALHO, M., M., MACHADO, G., C., TORRES-SANTOS, E., C., ECHEVARRIA, A. Evaluation of novel chalcone-tiosemicarbazones derivatives as potential *Anti-Leishmania amazonensis* agents and its *HSA* binding studies. *Biomolecules*, 2019, 9(11), pp. 643-662. Disponibil: https://doi.org/10.3390/biom9110643.
169. GEORGIOU, N., KATSOGIANNOU, A., SKOURTIS, D., IATROU, H., TZELI, D., VASSILIOU, S., JAVORNIK, U., PLAVEC, J., MAVROMOUSTAKOS, T. Conformational properties of new thiosemicarbazone and thiocarbohydrazone derivatives and their possible targets. *Molecules*, 2022, 27(8), pp. 2537-2556. Disponibil: https://doi.org/10.3390/molecules27082537.
170. AL-RIFAI, N., M., MUBARAK, M., S. α-Substituted chalcones: A key review. *Chemistry Select*, 2021, 6(46), pp. 13224-13252. Disponibil: https://doi.org/10.1002/slct.202103325.

171. **POPUȘOI, A.,** BARBĂ, N., GULEA, A., ROY, J., POIRIER, D. Substituted 1,3-phenyl(pyridyl)propenones and derivatives with thiosemicarbazidic groups. Structrure-(HL-60) Antileukemia activity relationship. *Chemistry Journal of Moldova. General, Industrial and Ecological Chemistry*, 2014, 9 (2), p.67-73. ISSN 1875-1727.
172. MALLIA, A., SLOOP, J. Advances in the synthesis of heteroaromatic hybrid chalcones. *Molecules*, 2023, 28(7), 3201, 27 p. Disponibil: https://doi.org/10.3390/molecules28073201.
173. RAMMOHAN, A., REDDY, J., S., SRAVYA, G., RAO, C., N., ZYRYANOV, G. Chalcone synthesis, properties and medicinal applications: a review. *Enviromental Chemistry Letters*, 2020, 18(2), pp. 433-458. Disponibil: DOI: 10.1007/s10311-019-00959-W.
174. ISMAEL, A., AMIN, N., H., ELSSADI, M., T., ALI, M., R., A., ABDEL-RAHMAN, H., M. Design, synthesis and biological evaluation of new imidazol[1,2-α]pyridine derivatives as selective COX-2 inhibitors. *Journal of Molecular Structure*, 2022, 1250(2), pp. 131652. Disponibil: https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131652.
175. COSKUN, D., DALKILIC, S., DALKILIC, L., K., COSKUM, M., F. Synthesis, characterization, and antimicrobial potential of some chlorinated benzofuran chalcone. *Progres in Nutrition*, 2021, 23, supplement 2: e2021256, 17 p. Disponibil: https://doi.org/10.23751/pn.v23iS2.11963.
176. LIU, S., ZHANG, Y., SUN, K., GRAFF, B., XIAO, P., DUMUR, F., LALEVEE, J. Desingn of photoinitiating systems based on the chalcone-anthracene scaffold for LED cationic photopolymerization and application in 3D printing. *European Polymer Journal*, 2021, 147, pp. 110300-110309. Disponibil: DOI:10.1016/j.eurpolymj.2021.110300.
177. POPUȘOI, M., NESTOR, O., **POPUSOI, A.** Aspecte de sinteză în elaborarea materialelor nanostructurate cu conținut de izotiocianatochalcone. *Conferința Științifică Republicană a Tinerilor Cercetători ,,Chimia ecologică și estimarea riscului chimic''ediția a XII-a*, 2012, Chișinău, CEP UCM, pp. 62-63. ISBN 978-9975-71-324-5.
178. MAROTTA, L., ROSSI, S., IBBA, R., BROGI, S., CALDERONE, V., BUTINI, S., CAMPIANI, G., GEMMA, S. The green chemistry of chalcones: valuable sources of privileged core structures for drug discovery. *Frontiers in chemistry*, 2022, 10: 988376, 22 p. Disponibil: DOI: 10.3389/fchem.2022.988376.
179. MOHAMMED, M., KHAIRU, W., M., RAHAMATHULLAH, R., RAZAK, F., I., A., SAPARI, S. Synthesis, photophyzical and computational aproches oh nonlinear otical (NLO) proprietes of naphthalen-1-ylethynylated-chalcone derivative. *Malaysian Journal of Analitical Sciences*, 2022, 26(4), pp. 684-697. Disponibil: https://mjas.analis.com.my/mjas/v26_n4/pdf/Mas_26_4_1.pdf.

180. MAKAR, S., SAHA, T., SINGH, S., K. Naphthalene, a versatile platform in medicinal chemistry: sky-high perspective. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, 161, pp. 252-276. Disponibil: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.10.018.
181. MARINESCU, M. POPA, C., V. Pyridine compounds with antimicrobial and antiviral activities. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(10), pp. 5659-5699. Disponibil: https://doi.org/10.3390/ijms23105659.
182. TIWARI, A., BENDI, A., BHATHIWAL, A., S. An overview on synthesis and biological activity of chalcone derived pyrazolines. *Chemisry Select*, 2021, 6, pp. 12757-12795. Disponibil: https://doi.org/10.1002/slct.202103779.
183. DEBBIH, O., D., SID, A., BOUCHENE, R., BOUACIDA, S., MAZOUZ, W., GHERRAF, N., Two hydrazones derived from 1-aryl-3-(p-substituted phenyl)prop-2-en-1-one: synthesis, crystal structure, hirshfeld surface analysis and in vitro biological properties. *Acta Crystalographical*, *Section C*, 2018, 74(6), pp. 703-714. ISSN 2053-2296. Disponibil: https://doi.org/10.1107/S2053229618006812.
184. AKSOZ, B., E., ONURDAG, F., K., AKSOZ, E., OZGACAR, S., O. Investigations on antimicrobial and antitubercular activity of some 4,5-dihidro-1H-pirazole and chalcone derivatives. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 2021, 45(2), pp.227-237. Disponibil: DOI: 10.33483/jfpau.870815.
185. FAROOQ, S., NGAINI, Z. Microwave-Assisted synthesis, antimicrobial activities and molecular docking of methoxicarboxylated chalcone derivatived pyrazoline and Pyrazole derivatives. *Chemisry Select*, 2022, 7, e 202103984, 7 p. ISSN 2365-6549 (oline) Disponibil: https://doi.org/10.1002/slct.202103984.
186. CĂPĂȚÎNĂ, T., GULEA, A., BARBĂ, A. Sinteza 4-(2-piridil)tiosemicarbazidei și a unor 4-(2-piridil)tiosemicarbazone și activitatea antiproliferativă a celulelor leucenice HL-60, *Studia Universitatis Moldaviae. Seria Științe ale naturii: Biologie, Chimie*, 2012, nr. 6 (56), pp. 77-81. ISSN 1814-3237 (print), ISSN 1857-498X (online).
187. PAHOLNIȚCAIA, A., BARBĂ, N., GULEA, A., JALBĂ, A., LOZAN-TIRUȘ, C. sinteza și caracteristica hidrazonelor obținute în baza 2-hidrazinobenzotiazolului cu proprietăți antimicrobiene și antipropliferative. *Studia Universitatis Moldaviae. Seria Științe ale naturii: Biologie, Chimie*, 2012, nr. 6(56), pp. 82-86. ISSN 1814-3237. Disponibil: http://studiamsu.eu/nr-6-56-2012/.
188. GULEA, A., POIRIER, D., ROY, J., STAVILA, V., BULIMESTRU, I., TAPCOV, V., BIRCA, M., POPOVSCHI, L. In vitro antileukemia, antibacterial and antifungal activities of some 3d metal complexes: Chemical synthesis and structure-activity relation ships. *Journalof Enzyme*

Inhibition and Medicinal Chemistry, 2008, 23(6), pp. 806-818. Disponibil: https://doi.org/10.1080/14756360701743002.

189. KAMILOGLU, S., SARI, G., OZDAL, T., CAPANOGLU, E. Guidelines for cell viability assays. *Food Frontiers*, 2020, 1, pp. 332-349. Disponibil: https://doi.org/10.1002/fft2.44.
190. GARBUZ, O. Noi inhibitori moleculari anorganici și organici ai proliferării celulelor de cancer, mecanisme de actiune: rezumatul tezei de doctor în științe biologice. Chișinău, 2021, 35p. Disponibil:http://www.cnaa.md/files/theses/2021/56718/olga_garbuz_abstract.pdf.
191. MOSMANN, T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. *Journal of Immunological Methods*, 1983. vol. 65(1-2), pp. 55-63. Disponibil: DOI: 10.1016/0022-1759(83)90303-4
192. TARAR, A., PENG, S., CHEEMA, S., PENG, C. Anticancer activity, mechanism, and delivery of allyl isothiocyanate. *Bioengineering*, 2022, 9(9), 407, 20 p. Disponibil: https://doi.org/10.3390/bioengineering9090470.
193. ROBINSON, T., P., HUBBARD, R., B., EHLERS, T., J., ARBISER, J., L., GOLDSMITH, D., J., BOWEN, J., P. Synthesis and biological evaluation of aromatic enones related to curcumin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2005, 13(12), pp. 4007-4013.
Disponibil: https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.03.054.
194. MAHAPARTA, D., K., BHARTI, S., K., ASATI, A. Anticancer chalcones: structural and molecular target perspectives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, 98, pp. 69-114. Disponibil: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.05.004.
195. JANDIAL, D., D., BLAIR, C., A., ZHANG, S., KRILL, L., S., ZHANG, Y., B., ZI, X. Molecular targeted approaches to cancer therapy and prevention using chalcone. *Current Cancer Drug Targets*, 2014, 14(2), pp. 181-200. Disponibil: DOI: 10.2174/1568009614666140122160515.
196. HAIDER, K., SHAFEEQUE, M., YAHAYA. S., YAR, M., S. A comprehensive review on pyrazoline based heterocyclic hibrids as potent anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*, 2022, 5, 100042, 27 p. Disponibil: https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2022.100042.
197. BARBĂ, N., GULEA, A., **POPUȘOI, A**., JALBĂ, A. *Inhibitori al leucemiei mieloide umane în bază de N-a(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)-hidrozincarbotioamidă.* Brevet de Invenție 4215, (13) C1, CCCAA-C1. Nr. Depozit A 2012 0059. Data depozit 09.07.2012. In: BOPI. 2013, nr. 4, p. 23.
198. DYSHLOVOY, S., A., HONECKER, F. Marine compounds and cancer: the firts two decades of XXI century. *Marine Drugs*, 2020, 18(1), 20, 4 p. Disponibil: Doi: 10.3390/md18010020.

199. **POPUȘOI, A.,** GULEA, A., BARBĂ, N., JALBĂ, A. Inhibitor al leucemiei umane mieloide în bază de N-(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazincarbtioamidă. *Catalog oficial, Expoziția Internațională Specializată INFOINVENT*, 2013, p.108. [online] Disponibil: https://www.infoinvent.md/assets/files/catalog/catalog-2013.pdf.

200. MELLADO, M., SARIEGO-KLUGE, R., VALDES-NAVARO, F., GONZALES, C., SANCHEZ-GONZALES, R., PIZARRO, N., VILLENA, J., JARA-GONZALESZ, C., CORDOVA, C., BRAVO, M., A., AGUILAR, L.,F. Synthesis of fluorescent chalcones, photophysical properties, quantitative structure-activuty relationship and their biological application. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2023, 291, article 122332. Disponibil: https://doi.org/10.1016/j.saa.2023.122332.

201. WANGNGAE, S., CHANSAENPAK, K. Photophysical study and biological applications of synthetic chalcone based fluorescent dyes. *Molecules*, 2021, 26 (10), pp. 2979-2992. Disponibil: https://doi.org/10.3390/molecules26102979.

202. VERLAN, V., IOVU, M., CULEAC, I., **POPUȘOI, A**., DRAGALINA, G., ROBU, S., BARBĂ, N., MALAHOVA, L. New organic luminophore compounds-polymer nanocomposites: technology and absorbance. *Proc. SPIE 7821, Advanced Topics in Optoelectronics, Microelectronics, and Nanotechnologies V*. 2010, 78211. 8p. Disponibil: https://doi.org/10.1117/12.882258.

203. NIZAR, A., M., RAHMAN, F., A., ZAINI, F., ANIZAIM, A., H., RAZAK, I., A., ARSHAB, S. The photovoltaic performance of sensitizers for organic solar cells containing fluorenated chalcones with diferent halogen substituents. *Cristals* 2021, 11(11), pp. 1357-1375. Disponibil: https://doi.org/10.3390/cryst11111357.

204. IBRAHIM, A., R., AL-SAADI, B., S., HUSBAND, J., ISMAIL, A., H., BAQI, Y., ABOU-ZIED, O., K. Electron transfer from a new chalcone dye to TiO_2 nanoparticles: Synthesis, photophysics, and excited-state dynamics. *Journal of Molecular Structure*, 2023, 1271, 134012, 11 p. Disponibil: https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134012.

205. SIRBU, D., TURTA, C., BENNISTON, A., C., ABOU-CHAINE, F., LEMMETYINEN, H., TKACHENKO, N., V., WOOD, C., GIBSON, E. Synthesis and properties of a meso tris-ferrocene appended zinc (II) porphyrin and a critical evaluation of its dye sensitiesed solar cell (DSSC) performance. *The Royal Society of Chemistry Advances*, 2014, 4, pp. 22733-22742. Disponibil: https://doi.org/10.1039/C4RA03105A.

ANEXE

Anexa 1. Spectrele de absorbție în domeniul IR al compușilor calconici sintetizați

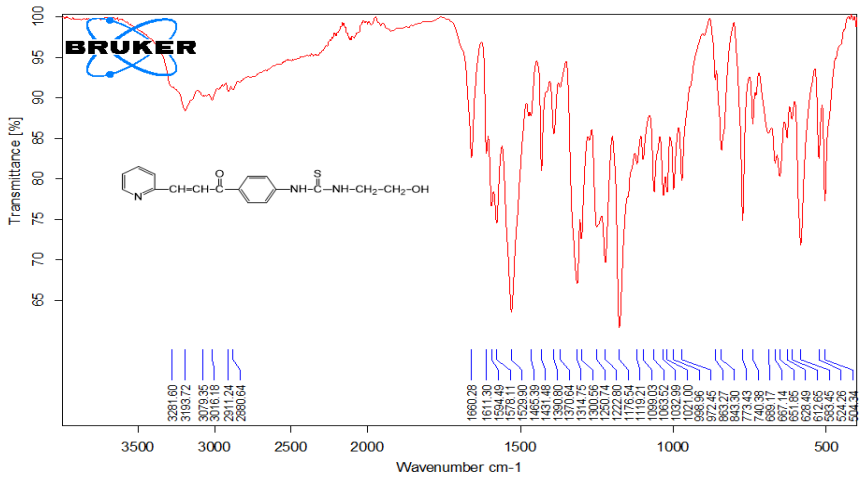


Figura A.1. Spectrul IR al compusului 152a

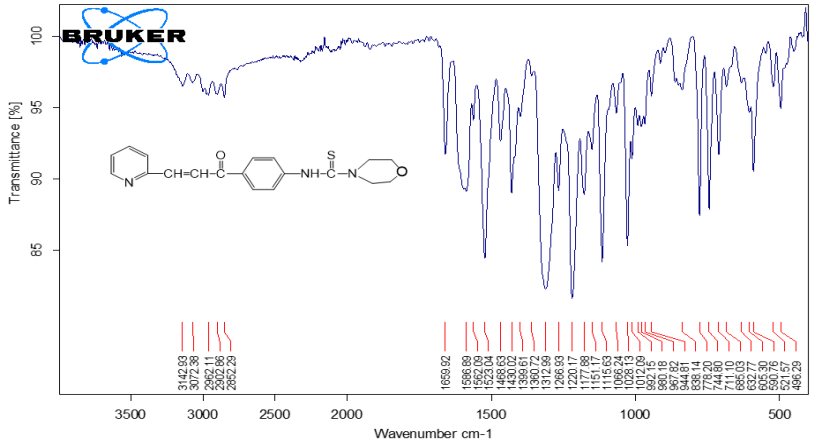


Figura A.2. Spectrul IR al compusului 152b

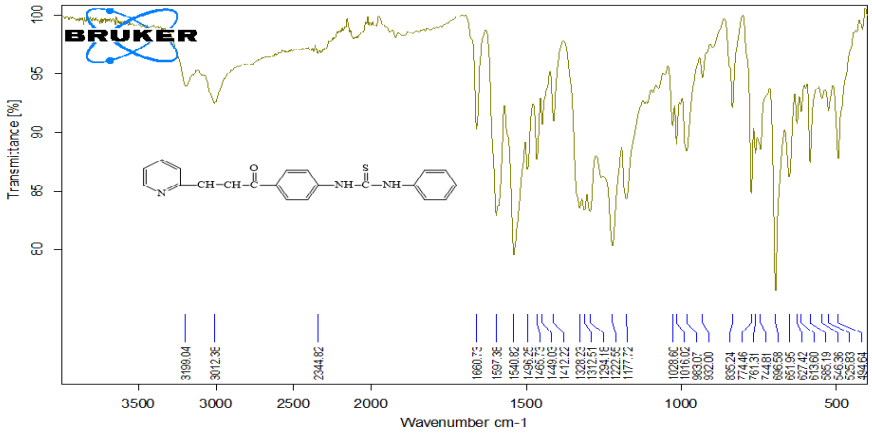


Figura A.3. Spectrul IR al compusului 152c

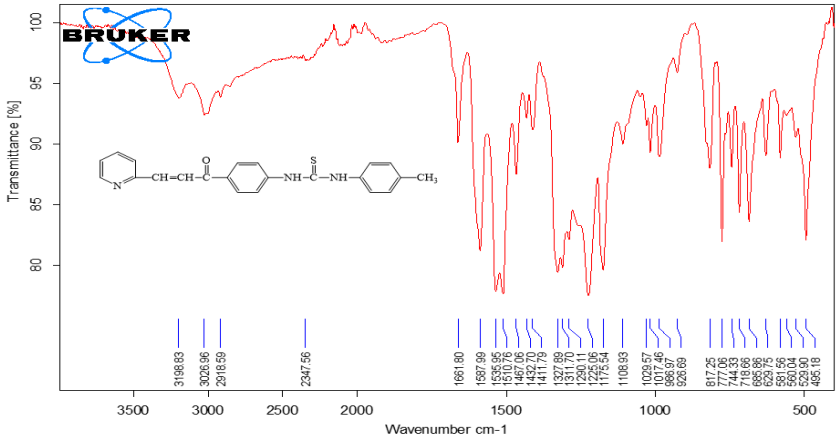


Figura A.4. Spectrul IR al compusului 152d

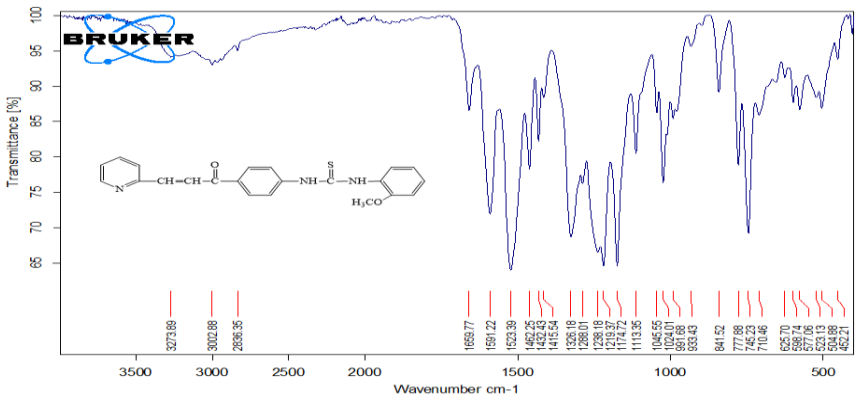


Figura A.5. Spectrul IR al compusului 152e

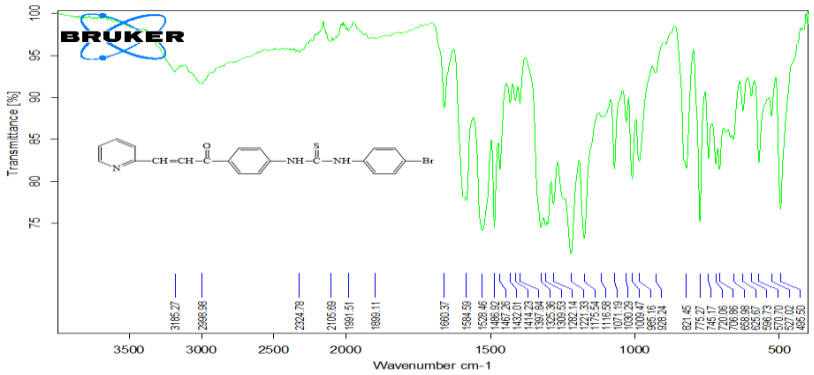


Figura A.6. Spectrul IR al compusului 152g

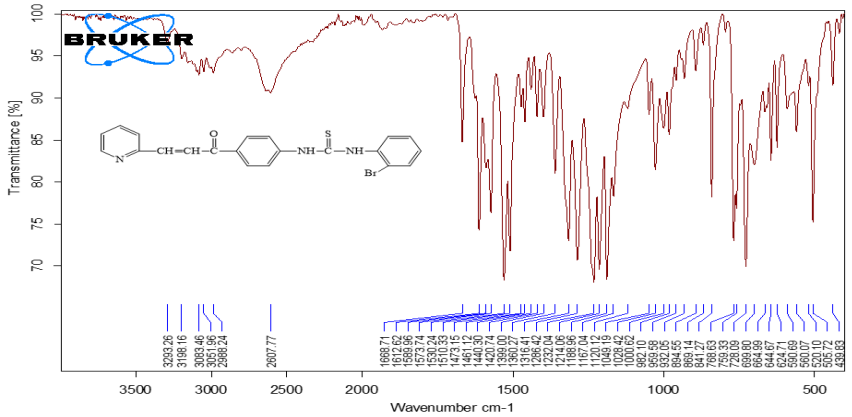


Figura A.7. Spectrul IR al compusului 152h

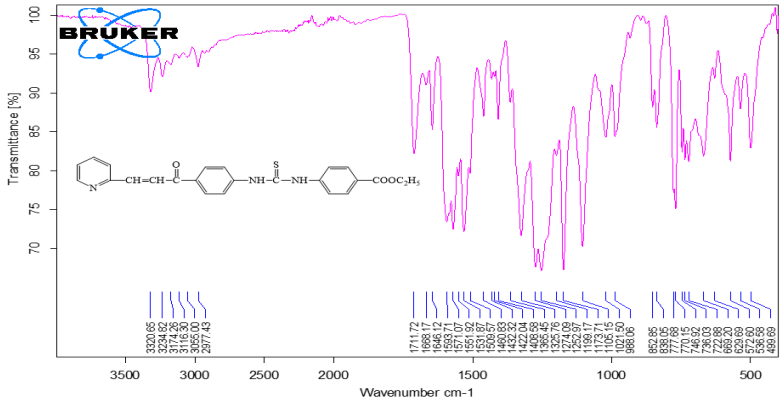


Figura A.8. Spectrul IR al compusului 152j

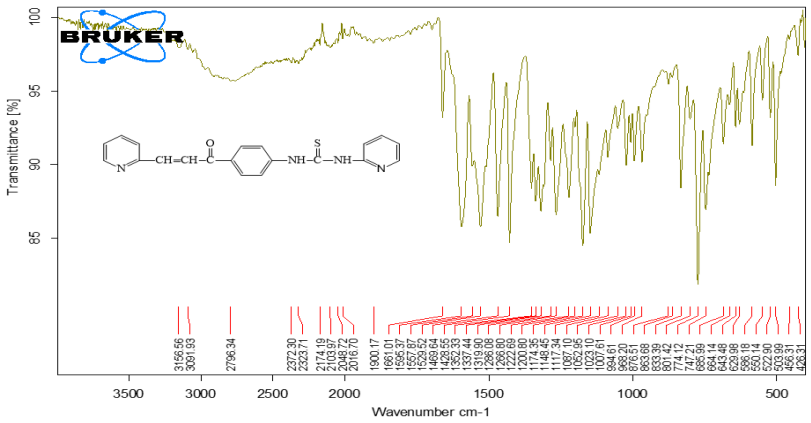


Figura A.9. Spectrul IR al compusului 152i

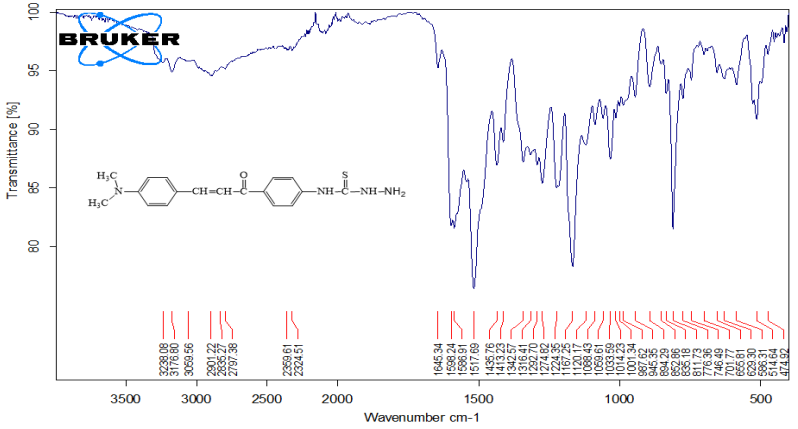


Figura A.10. Spectrul IR al compusului 153a

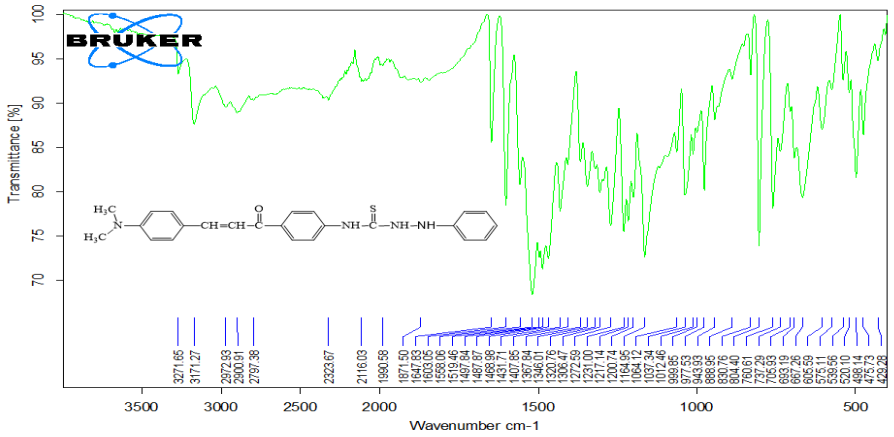


Figura A.11. Spectrul IR al compusului 153b

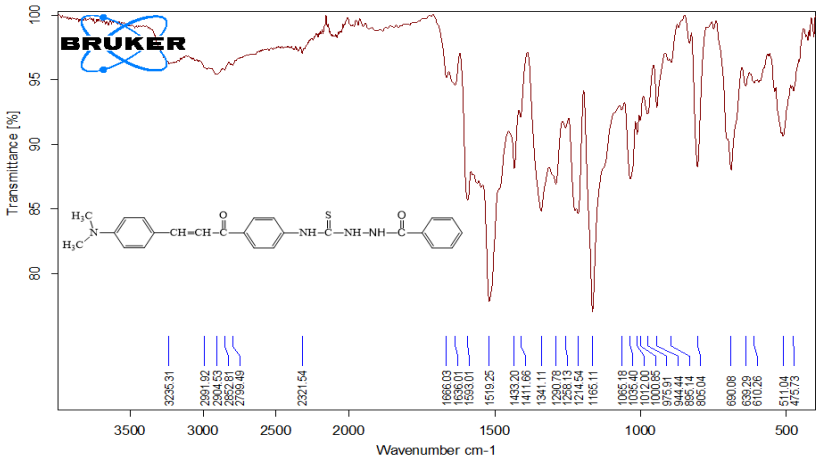


Figura A.12. Spectrul IR al compusului 153c

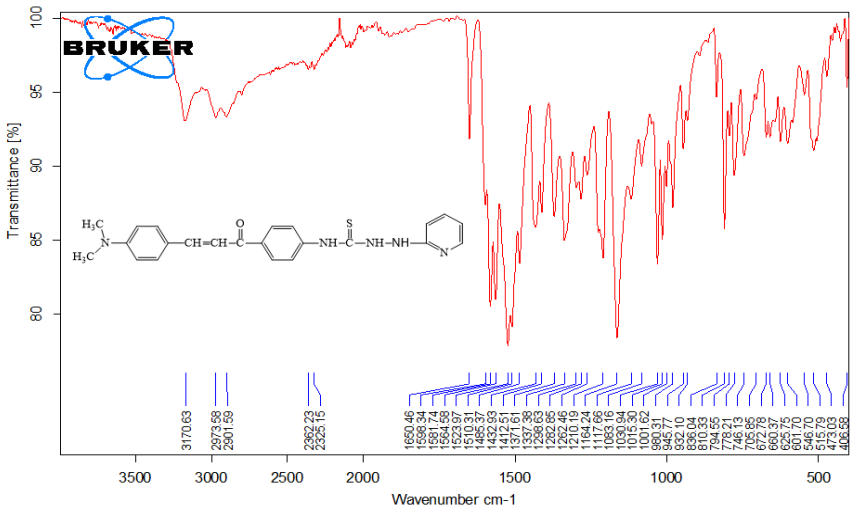


Figura A.13. Spectrul IR al compusului 153d

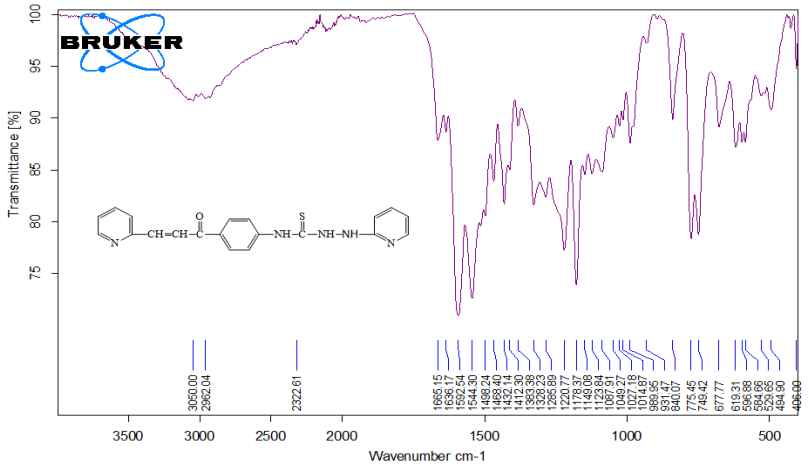


Figura A.14. Spectrul IR al compusului 153f

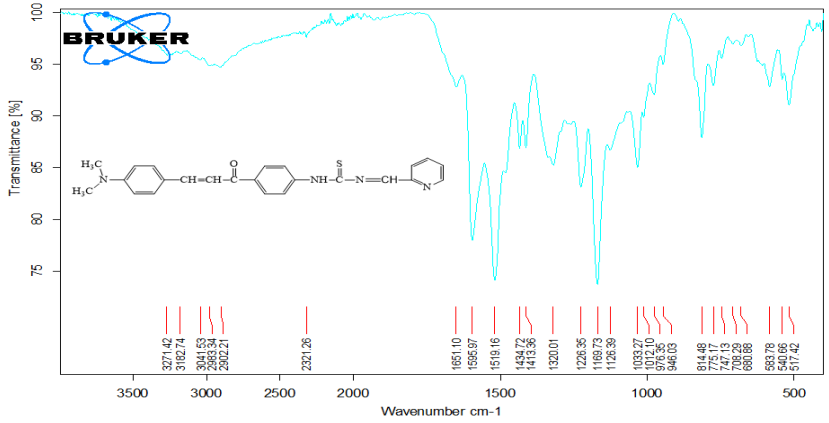


Figura A.15. Spectrul IR al compusului 154a

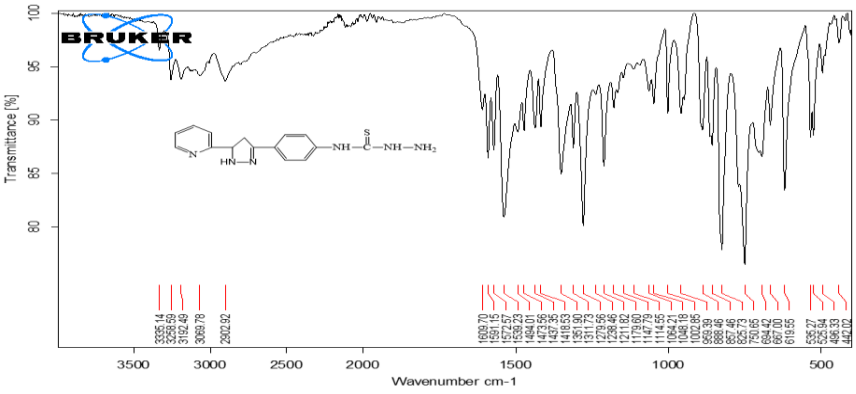


Figura A.16. Spectrul IR al compusului 155b

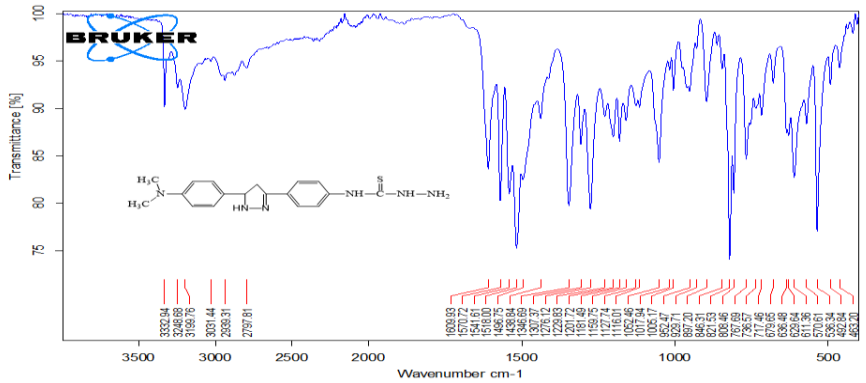


Figura A.17. Spectrul IR al compusului 155a

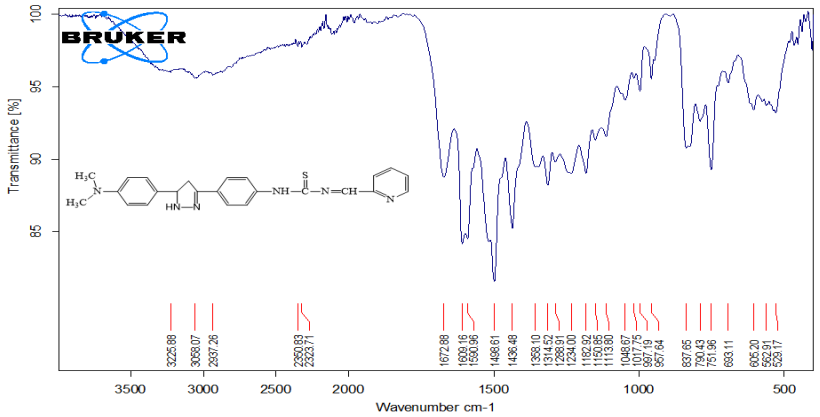


Figura A.18. Spectrul IR al compusului 156a

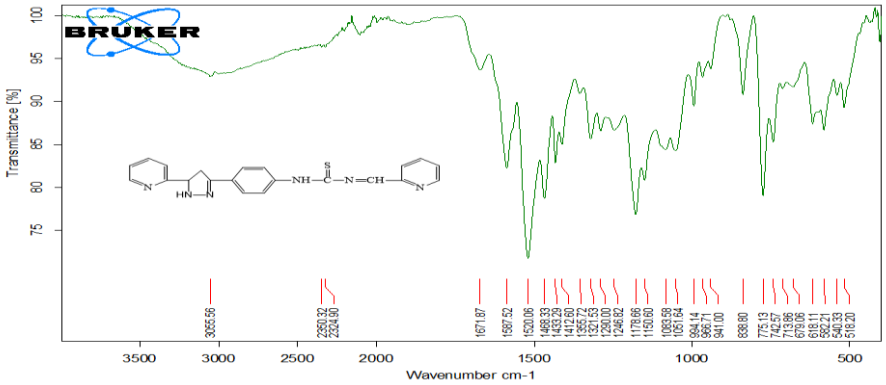


Figura A.19. Spectrul IR al compusului 156b

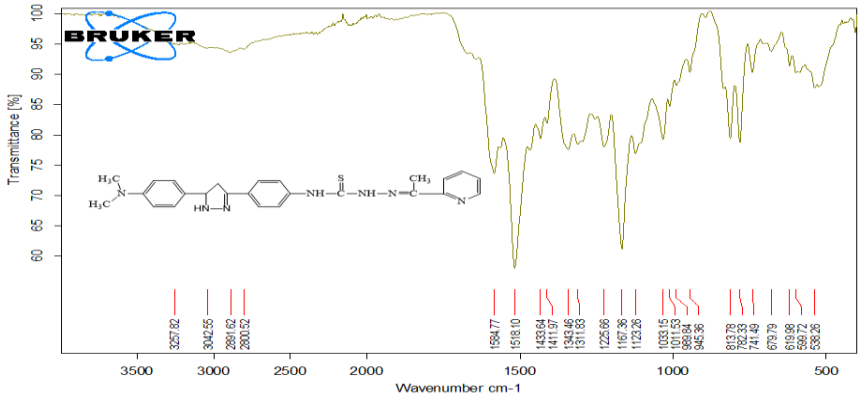


Figura A.20. Spectrul IR al compusului 156c

Anexa 2. Spectrele RMN al compușilor calconici sintetizați

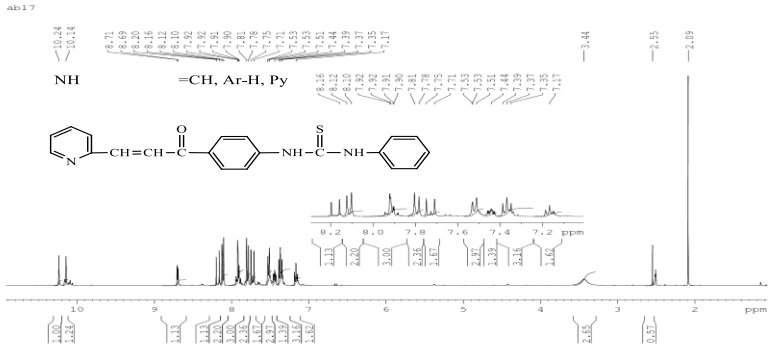


Figura A.21. Spectrul ^{1}H RMN al compusului 152c

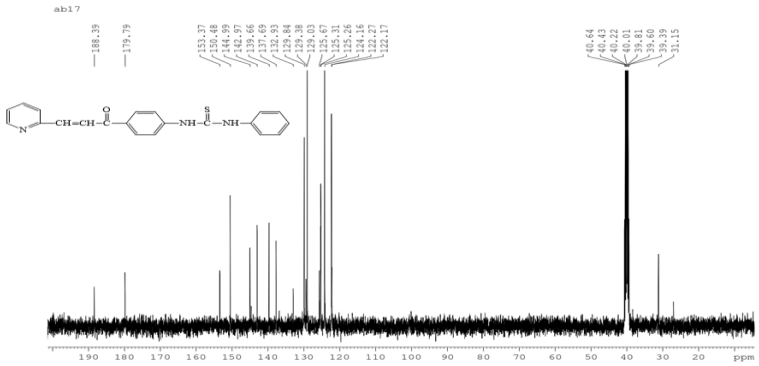


Figura A.22. Spectrul ^{13}C RMN al compusului 152c

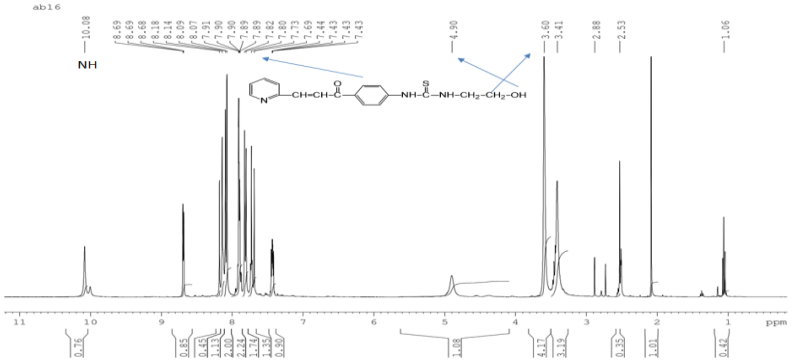


Figura A.23. Spectrul ^{1}H RMN al compusului 152a

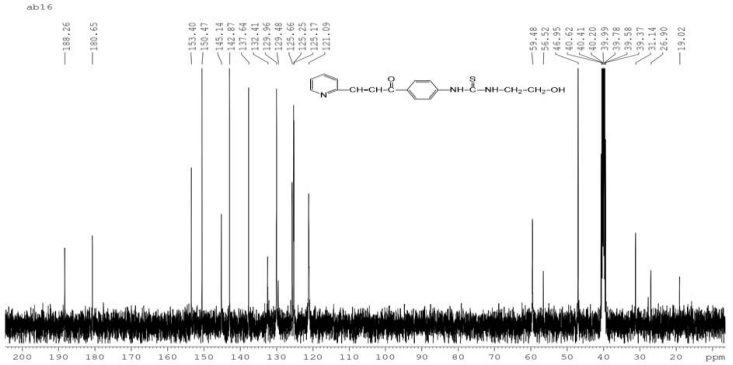


Figura A.24. Spectrul ^{13}C RMN al compusului 152a

Anexa 2. Spectrele RMN al compușilor calconici sintetizați (continuare)

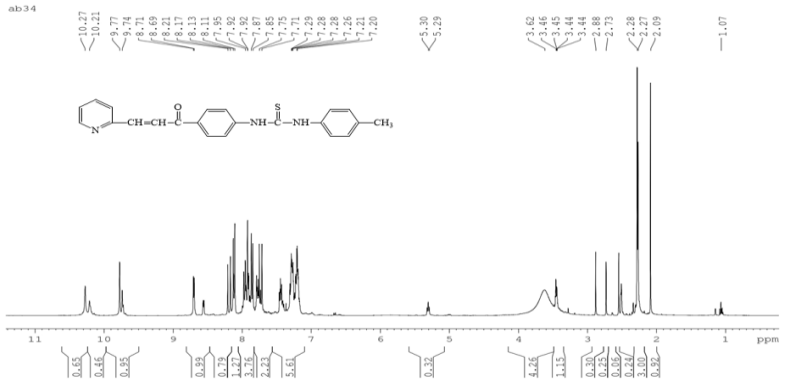


Figura A.25. Spectrul ^{1}H RMN al compusului 152d

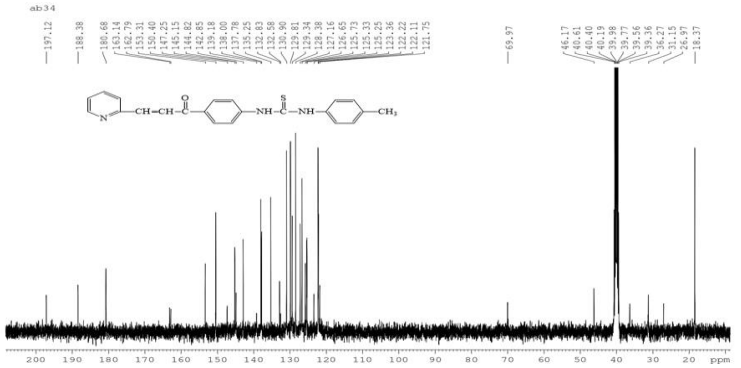


Figura A.26. Spectrul ^{13}C RMN al compusului 152d

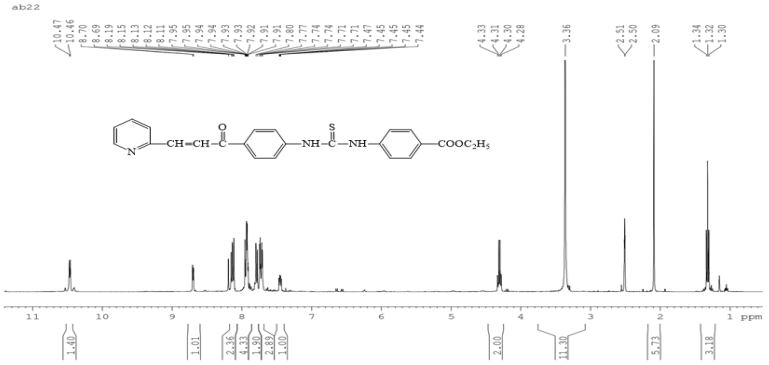


Figura A.27. Spectrul ^{1}H RMN al compusului 152j

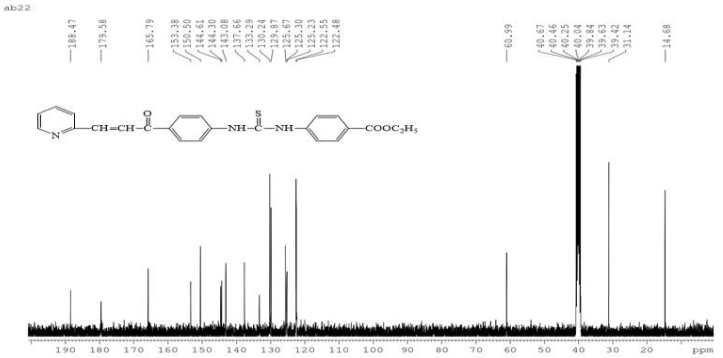


Figura A.28. Spectrul ^{13}C RMN al compusului 152j

Anexa 2. Spectrele RMN al compușilor calconici sintetizați (continuare)

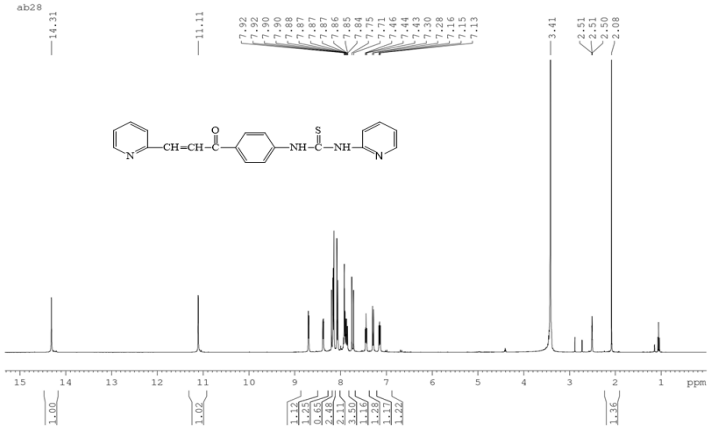


Figura A.29. Spectrul ^{1}H RMN al compusului 152i

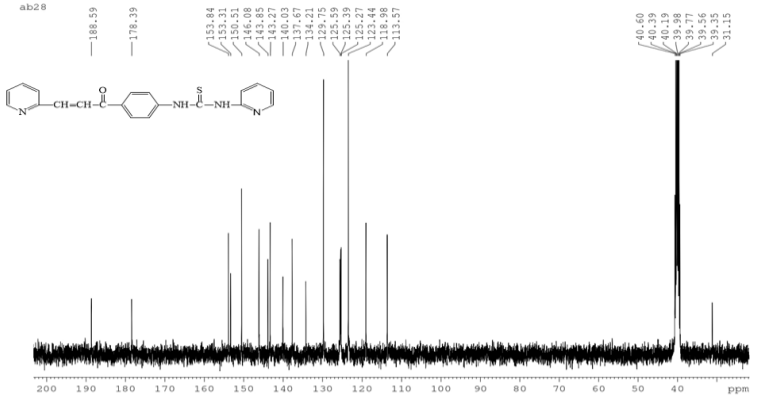


Figura A.30. Spectrul ^{13}C RMN al compusului 152i

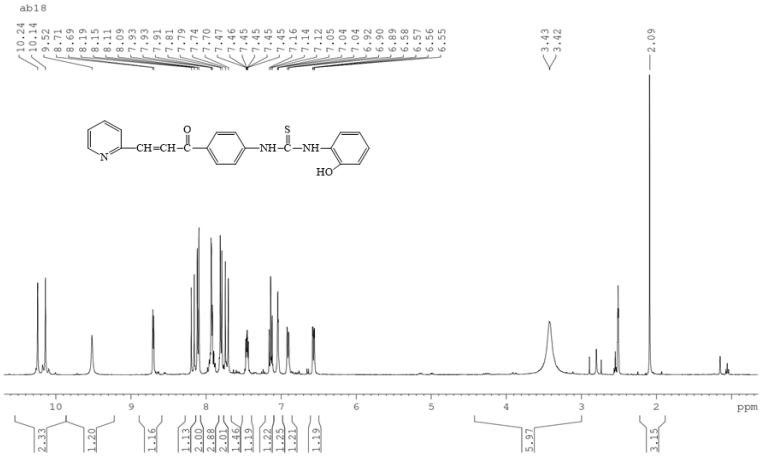


Figura A.31. Spectrul ^{1}H RMN al compusului 152f

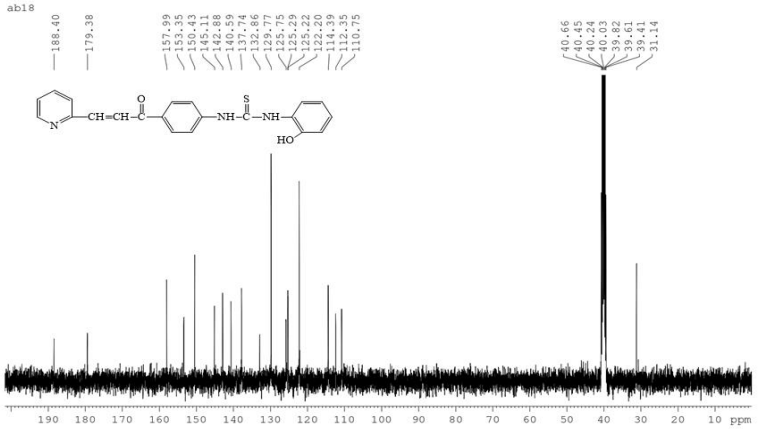


Figura A.32. Spectrul ^{13}C RMN al compusului 152f

Anexa 2. Spectrele RMN al compușilor calconici sintetizați (continuare)

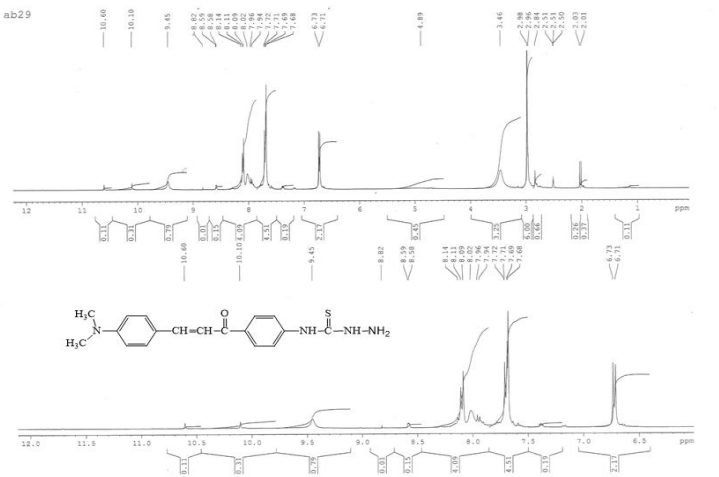


Figura A.33. Spectrul ^{1}H RMN al compusului 153a

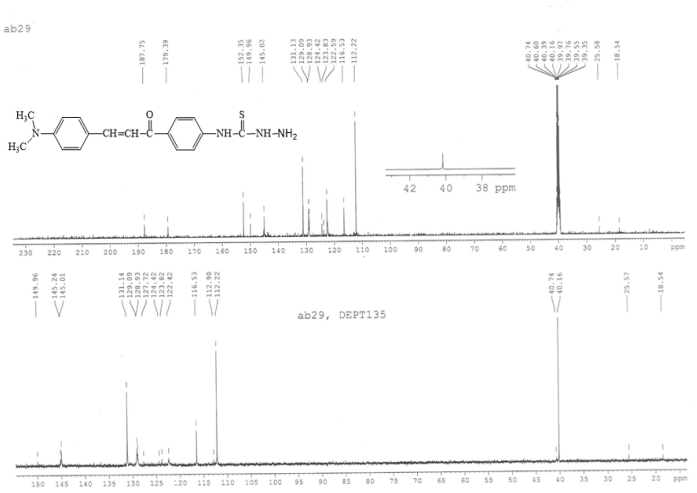


Figura A.34. Spectrul ^{13}C RMN al compusului 153a

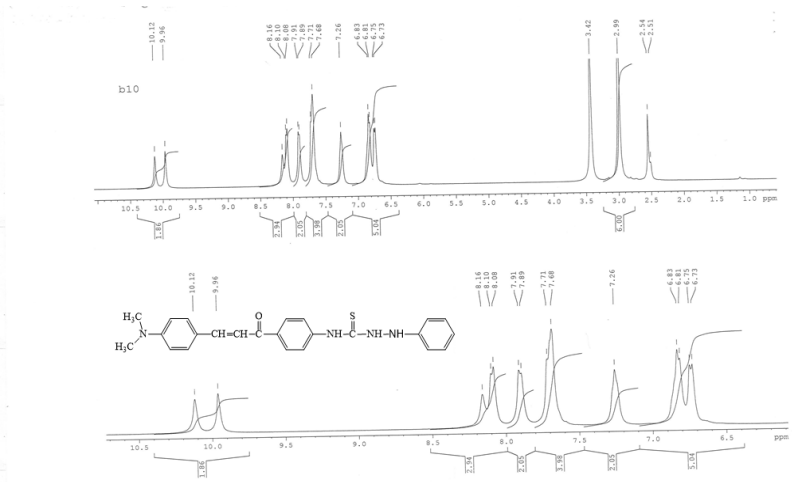


Figura A.35. Spectrul ^{1}H RMN al compusului 153b

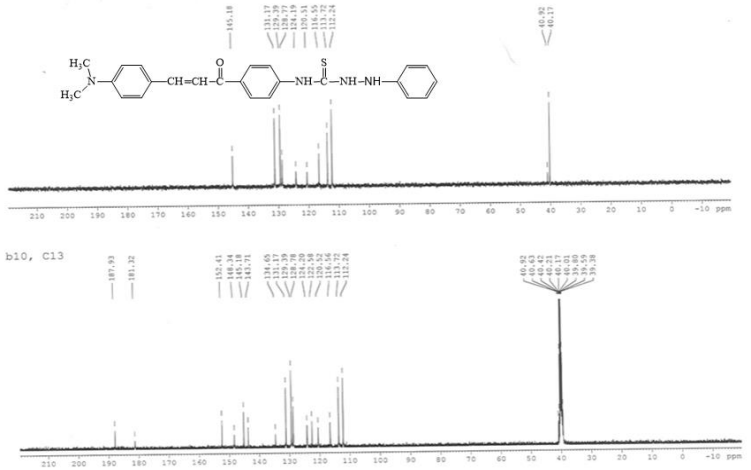


Figura A.36. Spectrul ^{13}C RMN al compusului 153b

Anexa 2. Spectrele RMN al compușilor calconici sintetizați (continuare)

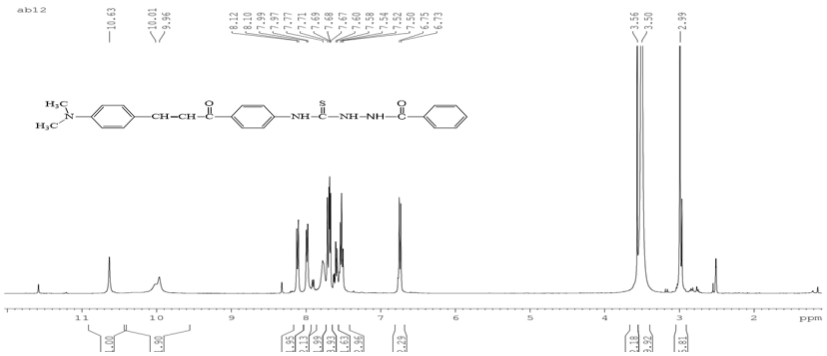


Figura A.37. Spectrul ^{1}H RMN al compusului 153c

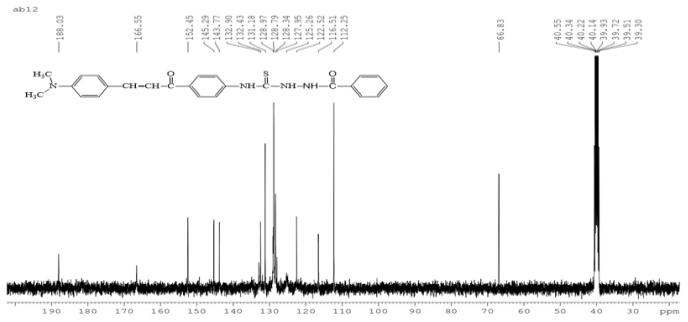


Figura A.38. Spectrul ^{13}C RMN al compusului 153c

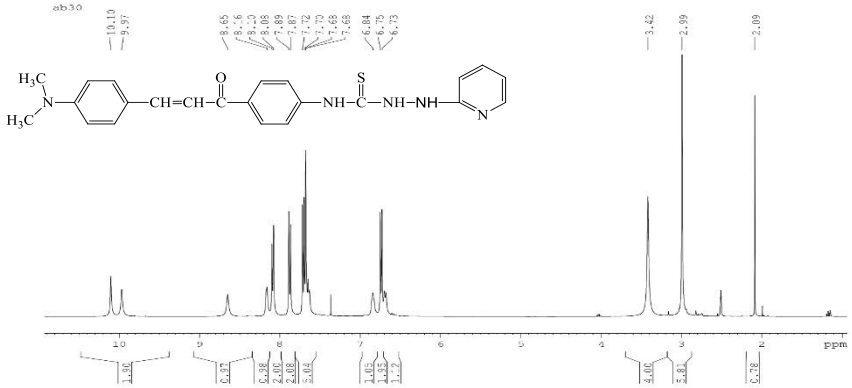


Figura A.39. Spectrul ^{1}H RMN al compusului 153d

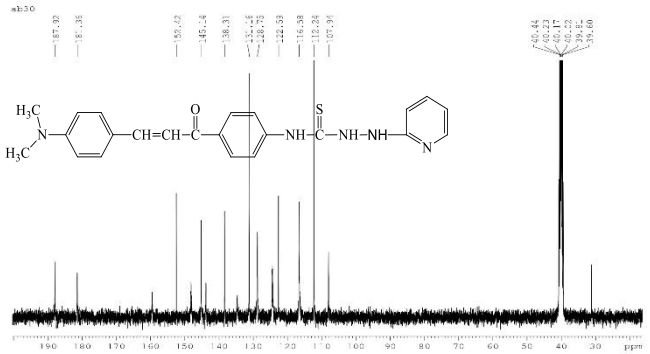


Figura A.40. Spectrul ^{13}C RMN al compusului 153d

Anexa 2. Spectrele RMN al compușilor calconici sintetizați (continuare)

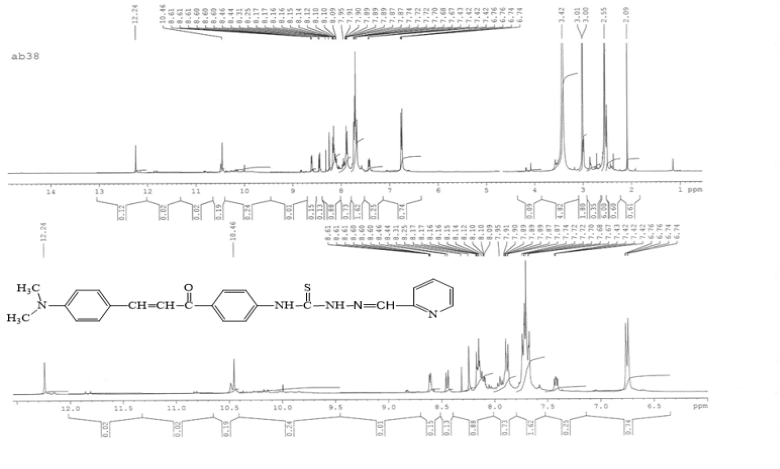


Figura A.41. Spectrul ^{1}H RMN al compusului 154a

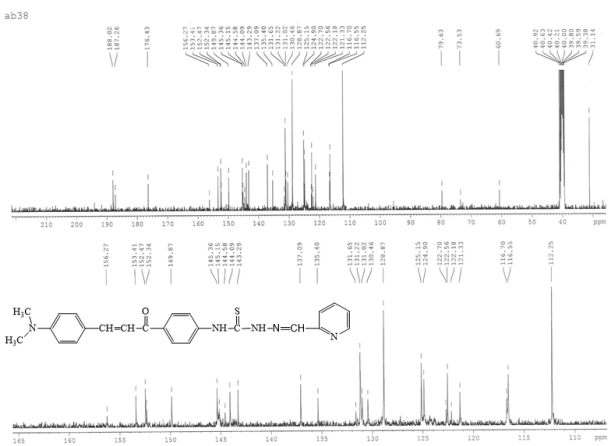


Figura A.42. Spectrul ^{13}C RMN al compusului 154a

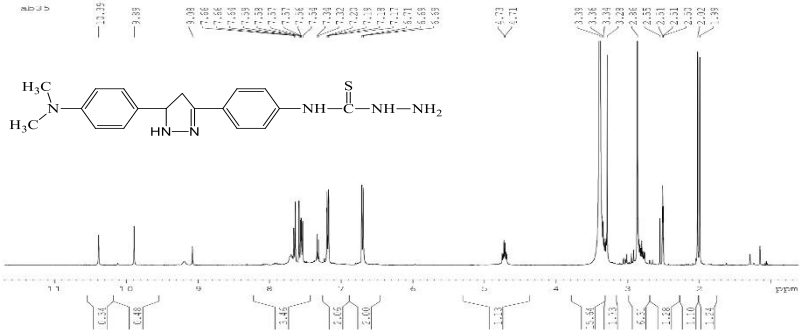


Figura A.43. Spectrul ^{1}H RMN al compusului 155a

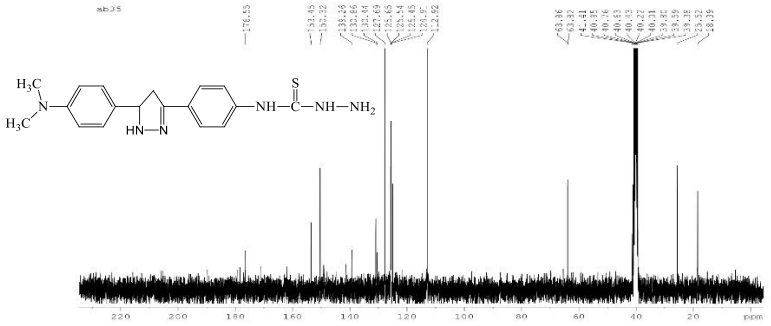


Figura A.44. Spectrul ^{13}C RMN al compusului 155a

Anexa 2. Spectrele RMN al compușilor calconici sintetizați (continuare)

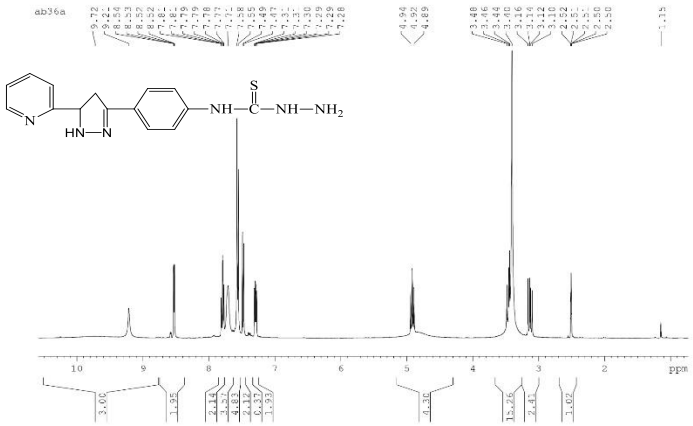


Figura A.45. Spectrul ^{1}H RMN al compusului 155b

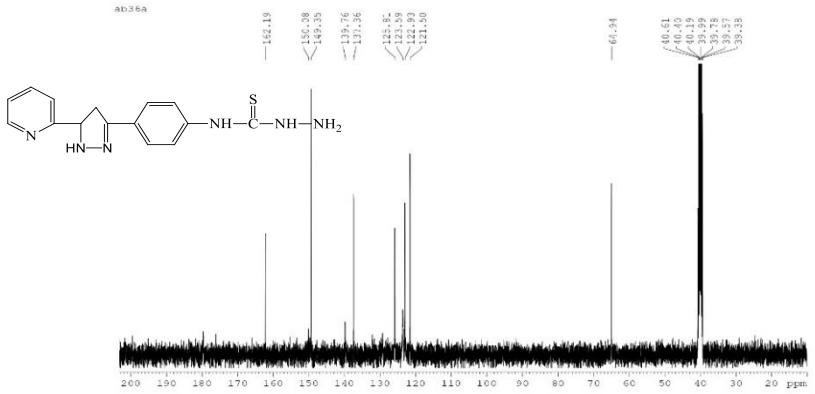


Figura A.46. Spectrul ^{13}C RMN al compusului 155b

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, **POPUȘOI Ana**, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

POPUȘOI Ana

Semnătura 

Data 8.12.2023

CURRICULUM VITAE

Informații personale



Nume / Prenume	**Popușoi Ana Anatolie**
Adresă (e)	Str. Gheorghe Casu 28/1, cămin 16, USM, ap.31a
Telefon(oane)	Mobil: (00373) 79440925
Email (uri)	popusoi.ana@gmail.com, ana.popusoi@usm.md
Naționalitatea (-țăți)	Moldoveancă
Data nașterii	21 iulie 1983
Sex	Feminin

Studii:

- **2007-2010** Studii superioare de doctorat, ciclul III, specialitatea: 143.01 chimie organică, profil: 143 chimie organică, Universitatea de Stat din Moldova, str. A. Mateevici 60, Chișinău, RM;
- **2005-2006** Studii superioare de master, ciclul II, Specialitatea Chimie, profil: Chimie, Universitatea de Stat din Moldova, str. A. Mateevici 60, Chișinău, RM, Titlul – magistru în chimie;
- **2001 – 2005** Studii superioare de licență, ciclul I, Specialitatea: Chimie, profilul chimie, Titlul – licențiat în chimie;

Stagii:

- **01.09.2007-prezent** Lector universitar la Departamentul Chimie, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică, Universitatea de Stat din Moldova, str. A. Mateevici 60, Chișinău, RM;
- **01.09.2005-31.08.2007** Laborant superior la Catedra de Chimie Organică și Analitică, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică, Universitatea de Stat din Moldova, str. A. Mateevici 60, Chișinău, RM;
- **01.01.2019-prezent** Cercetător științific LCȘ „Materiale Organice/Anorganice în optoelectronică'' Facutatea de Fizică și Inginerie, Universitatea de Stat din Moldova, str. A. Mateevici 60, Chișinău, RM.

Domeniile de interes științific: Chimia organică fină, chimia compușilor naturali și fiziologic activi, metode fizico-chimice de analiză, sinteză chimică.

Participări în proiecte naționale și bilaterale:

1. „Elaborarea materialelor electrofotoconductibile avansate pe baza de polimeri carbazolici pentru fotonică" proiectul nr. 07.408.04.06PF din cadrul Programului de Stat, 01.02.2007 – 31.12.2008, Universitatea de Stat din Moldova Chişinău, Moldova, (funcția - cercetător științific stagiar).
2. „Obţinerea şi cercetarea nanocompozitelor polimerice cu structura moleculară controlată", proiectul din cadrul Acordului de colaborare între Academia de Ştiinţe a Moldovei şi Fondul de Cercetări Fundamentale din Belarus, (01.07.2008–31.12.2009), Institutul de Fizică Aplicată al AŞM, Chişinău, Moldova, (funcția - cercetător științific).
3. ,,Fotosensibilizatori pentru aplicații în terapia fotodinamică și fotovoltaică'', 20.80009.5007.16. din cadrul Programului de Stat, 01.12.2019 – prezent, USM, (funcția - cercetător științific).
4. ,,Explorarea infecțiilor nasocomicale în unități de terapie intensivă. Elaborarea preparatelor antibacteriene noi'' din 13.11.2021-prezent, USMF, (funcția - cercetător științific).

Premii: Medalii de aur la saloane de Inventica – **3**. Medalii de argint – **2**.
Medalii de bronz – **1**.

Participări la manifestații științifice (naționale și internaționale):

Lucrări științifice și științifieco-metodice publicate, număr de monografii, articole, materiale ale comunicărilor științifice, brevete de invenții, manuale etc.

Articole în reviste din RM – **12**. Articole în reviste internaționale – **3**. Publicații la conferințe din RM – **40**. Publicații la conferințe internaționale – **12**. Brevete de invenție – **7**.

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘTIINȚIFICE

la teza de doctor cu titlul

„ Izotiocianatocalcone și derivații lor. Sinteză și proprietăți''

Articole în reviste științifice

1. **POPUȘOI, A.** Study of the synthesis methods of 1,3-aryl(heteryl)propenone. *Studia Universitatis Moldaviae. Seria „Științe reale și ale naturii''*, **2022**, 6 (156), pp. 159-171. ISSN: 1814:3237. Disponibil: https://doi.org/10.5281/zenodo.7445813.
2. **POPUȘOI, A.** Investigarea metodelor de sinteză pentru 3-(antracen-9-il)-1-(4-izotiocianatofenil)-prop-2-en-1-onă. *Studia Universitatis Moldaviae. Seria „Științe reale și ale naturii''*, **2016**, nr. 6(96), pp. 185-188. ISSN 1814-3237. Disponibil: http://dspace.usm.md:8080/xmlui/handle/123456789/1226.
3. BARBĂ, N., GULEA, A., **POPUȘOI, A**., LOZAN-TIRUS, C., POIRIER, D. Aromatic isothiocyanatopropenones and thiourea derivatives. Synthesis and biological properties. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științele vieții*, **2014**, 1 (322), pp. 146-160. CZU: 579.61:615.281.9. ISSN 1857-064X.
4. **POPUȘOI, A.,** BARBĂ, N., GULEA, A., ROY, J., POIRIER, D. Substituted 1,3-phenyl(pyridyl)propenones and derivatives with thiosemicarbazidic groups. Structure- (HL-60) antileukemia activity relationship. *Chemistry Journal of Moldova. General, Industrial and Ecological Chemistry*, **2014**, 9(2), pp. 67-73. ISSN 1857-1727.
5. **POPUȘOI, A.** BARBĂ, N., GULEA, A., ROY, J., POIRIER D., PRISACARI, V. Synthesis and biologic properties of some 1-(alchyl)phenyl-3-(3-(pyridin-2-yl)acryloyl)phenylthioureea. *Chemistry Journal of Moldova. General, Industrial and Ecological Chemistry*. **2013**, 8(1), p.83-89. ISSN 1857-1727 (online).
6. VERLAN, V., IOVU, M., CULEAC, I., **POPUȘOI, A**., DRAGALINA, G., ROBU, S., BARBĂ, N., MALAHOVA, L. New organic luminophore compounds-polymer nanocomposites: technology and absorbance. *Proc. SPIE 7821, Advanced Topics in Optoelectronics, Microelectronics, and Nanotechnologies V*. **2010**, 78211. 8p. Disponibil: https://doi.org/10.1117/12.882258.
7. BARBĂ, N., DRAGALINA, G., **POPUȘOI, A**. Cercetarea unor căi de sinteză a izotiocianatochalconelor. *Studia Universitatis Moldaviae. Seria „Științe reale și ale naturii''*, **2008**, nr. 7(17), pp. 154-158. ISSN 1857-1735.

Aricole în lucrările conferințelor și altor manifestări științifice

1. CIOBANU, I., BARBĂ, N., **POPUȘOI, A**. Sinteza și cercetarea proprietăților fizico-chimice ale 4-hidroxi-3-metoxi-4'-izothiocianatochalconei. *Anale Științifice ale Universității de Stat din Moldova, seria Lucrări studențești, Științe reale și exacte,* Chișinău **2009**, pp. 84-86. ISBN 978-9975-70-881-4.

Materiale/teze la conferinţe ştiinţifice internaţionale și naționale

1. **POPUȘOI, A.** Synthesis and study of Zn tetrasubstitutedphthalocyanine with chalconic groups. *The national Conference with international participation. „Life sciences in the dialogue of generations: Connections between Universities, Academia and Business Comunity'' September 29-30, Chișinău, Republic of Moldova. Abstract Book. E. Chemistry and chemical compounds in biology, agriculture and medicine***, 2022**, pp. 220-221, CZU: 547.814.5. ISBN 978-9975-159-80-7.
2. **POPUȘOI, A.,** GULEA, A., BARBĂ, N., JALBĂ, A. Inhibitor al leucemiei umane mieloide în bază de N-(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazincarbtioamidă. *Catalog oficial, Expoziţia Internaţională Specializată INFOINVENT,* **2013**, p.108. [online] Disponibil: https://www.infoinvent.md/assets/files/catalog/catalog-2013.pdf.
3. POPUȘOI, M., NESTOR, O., **POPUSOI, A.** Aspecte de sinteză în elaborarea materialelor nanostructurate cu conținut de izotiocianatochalcone. *Conferința Științifică Republicană a Tinerilor Cercetători „Chimia ecologică și estimarea riscului chimic''ediția a XII-a,* **2012**, Chișinău, CEP UCM, pp. 62-63.
4. **POPUȘOI, A.** Sinteza unor 1,3-arilpiridilpropenone cu grupări tioureice. *ICECHIM, Priochim – ediția a VII-a, București,* **2011**, p. 58. ISBN 978-973-0-11606-9.
5. BARBĂ, N., **POPUȘOI, A**., LOZAN-TIRUS, C., ROY, J., DONALD, P., GULEA, A. Aromatic isothiocyanatopropnones and thiourea derivatives. Synthesis and biological properties. *Primul Colocviu Francofon-Român de Chimie Medicală, Universitatea Alexandru Ioan Cuza, Iași, România.* **2010**, (172) p. 52.
6. **POPUȘOI, A.** Sinteza și unele transformări chimice ale 3-(2-furil)-1-(4-izotiocianatofenil)-2-propen-1-onei. *Conferința Științifică a Masteranzilor și Doctoranzilor, Cercetarea și Inovare-Perspective de Evoluție și Integrarea Europeană, Rezumatele comunicărilor Științe reale și exacte*, **2009**, pp. 61-62. CZU 001.891(082)=00. ISBN 978-9975-70-863-0.

7. MARIN, I., SÎRBU, D., **POPUȘOI, A.,** BARBĂ, N., TURTĂ, C., DUCA, G. The synthesis of 4-N,N-diaril(dialkyl)amino-4'-isothiocyanatochalcone. *Book of Abstracts of the International Conference dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova,* **2009**, p. 146. CZU 54(082)=111. ISBN 978-9975-62-258-5.
8. **POPUȘOI, A.,** BARBĂ, N., SÎRBU, D. The synthesis of 4-hydroxy-3-methoxy-4'-isothiocyanatochalcone. *Book of Abstracts of the International Conference dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova,* **2009**, p. 154. CZU 54(082)=111. ISBN 978-9975-62-258-5.

Brevete de invenţie obținute

1. BARBĂ, N., GULEA, A., **POPUȘOI, A.,** JALBĂ, A. *Inhibitori al leucemiei mieloide umane în bază de N-a(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)hidrozincarbotioamidă.* Brevet de Invenție 4215, (13) C1, CCCAA-C1. Nr. Depozit A 2012 0059. Data depozit 09.07.2012. publicat 30.04.**2013**. In: BOPI. 2013, nr. 4, p. 23.
2. BARBĂ, N., DRAGALINA, G., BARBĂ, A., VIERU, R., **POPUȘOI, A**. *Procedeu de obținere a N,N-dialchiltioureidoacetofenonelor*. Brevet de Invenție 3648 (13) F1, C07C335/06. Nr. Depozit A 2007 0154. Data depozit 28.05.2007. publicat 31.08.**2008**. In: BOPI 2008 nr. 8, pp. 36-37.