MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII
AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 547.571., 572.1.,575., 576.. 577., 792.1.

POGREBNOI SERGHEI

METILCETONE AROMATICE ÎN SINTEZA COMPUŞILOR HETEROCICLICI BIOLOGIC ACTIVI

143.01 – CHIMIE ORGANICĂ

Rezumatul tezei de doctor habilitat în științe chimice

CHIŞINĂU, 2026

Teza a fost elaborată în cadrul Laboratorului de Sinteză Organică al Institutului de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova.

Consultant științific

MACAEV Fliur doctor habilitat în chimie, membru corespondent, profesor universitar, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova

Componența Comisiei:

ARÎCU Aculina	membru corespondent, doctor habilitat în științe chimice, conferențiar cercetător, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova - ***președinte***
MACAEV Fliur	membru corespondent, doctor habilitat în chimie, profesor universitar, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova – ***consultant științific***
GUȚU Iacob	doctor habilitat în științe chimice, profesor universitar, Universitatea de Stat din Moldova, - ***referent***
CALALB Tatiana	doctor habilitat în științe biologice, profesor universitar, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”, - ***referent***
STURZA Rodica	membru corespondent, doctor habilitat în științe chimice, profesor universitar, Universitatea Tehnică a Moldovei– ***referent***
MALKOV Andrei	doctor în științe chimice, profesor universitar, Universitatea Loughborough, Marea Britanie - ***referent***
KULCIȚKI Veaceslav	doctor habilitat în științe chimice, conferențiar cercetător, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova – ***secretarul comisiei***

Susținerea va avea loc la 15 iulie 2026, ora 14-00 în cadrul Ședinței Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat habilitat din cadrul Institutului de Chimie al Universității de Stat din Moldova. Sediul – Institut de Chimie (http://www.usm.md), str. Academiei 3, sala mică, MD-2028, Chișinău, Moldova.

Teza de doctor habilitat și rezumatul pot fi consultate la Biblioteca Națională a Republicii Moldova, Biblioteca Științifică Centrală ”Andrei Lupan” (Institut), Biblioteca Centrală a Universității de Stat din Moldova (MD 2009, mun. Chișinău, str. Alexei Mateevici 60), pe pagina web a ANACEC (http://www.cnaa.md), și pe pagina web a USM (http://www.usm.md).

Rezumatul a fost expediat la 05 iunie 2026

Președintele Comisiei
membru corespondent, doctor habilitat în științe chimice, conferențiar cercetător — **ARÎCU Aculina**

Consultant științific
membru corespondent, doctor habilitat în chimie, profesor universitar — **MACAEV Fliur**

Autor: **POGREBNOI Serghei**

© POGREBNOI Serghei, 2026

CUPRINS

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII …… 4
CONȚINUTUL TEZEI …… 10
CAPITOLUL 1. METILCETONELE AROMATICE ÎN SINTEZA ORGANICĂ 10
CAPITOLUL 2. SINTEZA ȘI ACTIVITATEA BIOLOGICĂ A SĂRURILOR DE AMONIU CUATERNARE PE BAZĂ DE ARIL-2-(1*H*-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)ETANONE 10
2.1. Sinteza sărurilor de amoniu cuaternare pe bază de aril-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanone 11
2.2. Activitatea biologică a sărurilor de amoniu cuaternare sintetizate pe baza aril-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanonelor ……. 13
2.3. Complecși noi ai Cu(II) cu izoconazolul: sinteza și structura 15
2.4. Activitatea biologică a complecșilor obținuți 16
CAPITOLUL 3. SINTEZA ȘI EVALUAREA ACTIVITĂȚII BIOLOGICE A DERIVAȚILOR VINIL-1,2,4-TRIAZOLULUI ȘI 2*H*-CHROMENOLULUI *IN SILICO* ȘI *IN VITRO* ……... 17
3.1. Sinteza derivaților vinil-1,2,4-triazolului 18
3.2. Metode de sinteză și studiere a derivaților vinil-1,2,4-triazolului 18
3.3. Evaluarea activității biologice a compușilor sintetizați …… 19
3.4. Sinteza derivaților 2*H*-chromenolului 20
3.5. Evaluarea activității biologice a chromenolilor 22
3.6. Studiile de citotoxicitate ale compușilor sintetizați 24a–n 23
CAPITOLUL 4. SINTEZA ȘI ACTIVITATEA ANTIVIRALĂ A MOLECULELOR HIBRIDE NOI CARE CONȚIN TIAZOL, 1,2,4-TRIAZOL, PIRAŻOLINĂ, 1,3,4-TIADIAZOL, OXINDOL ȘI ANALOGI AI TRIPTANTINULUI. ACTIVITATEA ANTI-TUBERCULOASĂ, ANTIMICROBIANĂ ȘI TOXICITATEA..... 23
4.1. Sinteza moleculelor hibride noi care conțin tiazol, 1,2,4-triazol, pirażolină, 1,3,4-tiadiazol și oxindol 25
4.2. Evaluarea activității biologice …….. 28
4.3. Produsul natural triptantinul 28
4.4. Sinteza analogilor triptantinului 29
4.5. Activitatea inhibitorie a analogilor formali ai triptantinului față de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv 31
4.6. Studiul toxicității …….. 31
CAPITOLUL 5. SINTEZA DERIVAȚILOR SUBSTITUIȚI AI 5-ARIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-TIOLILOR ȘI A SUBSTANȚELOR CU STRUCTURĂ SIMILARĂ 32
5.1. Obținerea 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor 33
5.2. Transformările 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor în 4-amino-1,2,4-triazoli substituiți 33
5.3. Sinteza [(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-il)aril]-3,5-diaril-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carbotioamidelor 37
CAPITOLUL 6. SINTEZA, STRUCTURA ȘI ACTIVITATEA ANTI-TUBERCULOASĂ A 1,3,4-OXADIAZOLILOR 2,5-DISUBSTITUIȚI..... 44
6.1 Studiul activității antimicobacteriene împotriva *M. tuberculosis* H37Rv 45
6.2. Metode de obținere și studiere a complecșilor cu *beta*-ciclodextrina 45
6.3. Prepararea amestecurilor fizice 46
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI 47
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ …….. 49
LISTA PUBLICAȚIILOR AUTORULUI LA TEMA TEZEI …… 53
ADNOTARE 63
АННОТАЦИЯ 64
SUMMARY …… 65

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța lucrării. Una dintre direcțiile cheie în dezvoltarea chimiei organice în secolul XXI constă în crearea de noi substanțe cu proprietăți determinate. În ciuda realizărilor semnificative în sinteza organică modernă, procesele de asamblare a diferitelor blocuri sintetice care alcătuiesc materiale promițătoare sunt adesea etapizate și se confruntă cu dificultăți experimentale semnificative, ceea ce conduce la o creștere notabilă a timpului, energiei și efortului necesare pentru obținerea lor.

Metilcetonele aromatice reprezintă compușii de plecare accesibili pentru sinteza diverselor substanțe. În majoritatea cazurilor, reacțiile vizează grupările carbonil, metil sau fenil, însă, uneori, pot avea loc interacțiuni simultane în moleculă. Prin urmare, perfecționarea conceptelor existente de sinteză organică, precum și dezvoltarea de noi metodologii de transformări selective ale acestor molecule, ar trebui să constituie baza pentru construirea sistemelor moleculare de complexitate variată, inclusiv a compușilor cu activitate farmacologică.

Având în vedere cele expuse anterior, obiectul de cercetare a fost reprezentat de metilcetonele aromatice substituite, cu scopul de a sintetiza compuși heterociclici cu proprietăți fizico-chimice și biologice determinate. Această alegere se datorează nu numai activității chimice și diversității transformărilor metilcetonelor aromatice, dar și potențialului de a obține compuși care pot găsi aplicații largi în medicină, farmaceutică și în alte domenii științifice, unde se impune dezvoltarea de molecule cu proprietăți unice. Această abordare contribuie la dezvoltarea nu doar a sintezei organice, ci și a științelor conexe, stimulând cercetările în domeniul dezvoltării de noi materiale, inclusiv medicamente.

Lucrarea a fost realizată în cadrul laboratorului „*Sinteza Organică*” al Institutului de Chimie, al Universității de Stat din Moldova, în contextul proiectelor internaționale și naționale, precum și al proiectului postdoctoral 15.21.00208.5107.05/PD „*Metilcetone aromatice în sinteza compușilor heterociclici cu activitate biologică*”.

Cercetările privind activitatea biologică au fost efectuate la Institutul de Cercetări de Sud (Birmingham, SUA), la Universitatea Aristotel (Salonic, Grecia), la Centrul de Cercetare a Medicamentelor al Universității de Medicină și Farmacie „*Nicolae Testemițanu*”, la Institutul de Genetică, Fiziologie și Protecție a Plantelor al Universității de Stat din Moldova, precum și la Institutul Științifico-Practic de Horticultură, Viticultură și Tehnologii Alimentare din Moldova.

Scopul acestei cercetări a constat în dezvoltarea de noi abordări și căi de sinteză pentru compuși anterior necunoscuți: (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-one, 1,3-difenil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-one, 2*H*-cromen-2-oli, 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-b]chinazolin-5-one și 1,3,4-oxadiazoli, prin formarea de noi legături C–C, C–N și C–S. S-a dorit, de asemenea, implementarea unei strategii de sinteză a bibliotecilor de noi substanțe pe bază de metilcetone

aromatice, care dispun de activitate anti-tuberculoasă, anti-microbiană și anti-fungică, identificarea compușilor lider și studiul relației structură-activitate fiziologică.

Pentru atingerea scopului declarat, s-au formulat următoarele **obiective**, care au determinat structura și conținutul lucrării:

- Studiul izomerizării amestecului de *o*-, *m*- și *p*-diclorobenzeni, urmată de acilare prin reacția Friedel–Crafts, pentru sinteza precursorului medicamentului propiconazol.
- Sinteza și optimizarea metodelor de obținere a noilor aril-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanone și a sărurilor lor de amoniu cuaternare, pe baza metilcetonelor aromatice disponibile.
- Dezvoltarea de noi abordări pentru (*Z*)-1,3-diaril-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-one, bazate pe condensarea 1-aril-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanonelor cu aldehidele aromatice substituite, în condițiile reacției Knoevenagel.
- Dezvoltarea de căi practice de sinteză a noilor 2-aril-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2*H*-cromen-2-oli și studiul activității biologice.
- Extinderea domeniului de aplicare a reacției de hidrazinoliză la 3-(2-oxo-2-ariletiliden)-2-indoliinonă, în direcția obținerii compușilor cu activitate biologică.
- Studierea particularităților transformărilor 1-aril-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanonelor în aminotiazoli și 1,3,4-tiadiazoli substituiți, în cadrul dezvoltării de abordări pentru noi substanțe cu proprietăți determinate.
- Realizarea unei sinteze formale a analogului alcaloidului triptantrin, pe baza 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-b]chinazolin-5-onei, utilizând reactivi electrofili, inclusiv derivați ai acetofenonelor.
- Studierea transformărilor derivaților 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor cu α-bromo și α,α-dibromocetonele din seria aromatică, prin variația temperaturii reacției, a naturii reactivului și a solventului.
- Investigarea reacțiilor de hidrazinoliză ale derivaților 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor izotiocianato- funcționalizați și studierea reacției de interacțiune cu monoetanolamină.
- Dezvoltarea pe baza [(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-il)aril]-3,5-diaril-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carbotioamidelor sintetizate pentru prima dată a unei metode de alchilare selectivă a grupării SH.
- Extinderea domeniului de modificare a lichidelor ionice cu participarea fenacilbromurilor, care permit sinteza medicamentului izoconazol și a noilor combinații complexe cu sărurile de cupru.
- Elaborarea unei strategii de sinteză pentru evidențierea influenței naturii derivatilor metilcetonelor aromatice cu blocurile heterociclice tiolice asupra nivelului de activitate anti-tuberculoasă, optimizarea și scalarea metodei de obținere a compusului lider pentru testări biologice și fiziologice (*in vitro* și *in vivo*).

- Dezvoltarea metodelor de obținere a complecșilor derivați din metilcetonele aromatice cu *β*-ciclodextrina și hidroxi-propil-*β*-ciclodextrina, precum și investigarea activității antimicrobiene, pentru a studia relația dintre structura compușilor sintetizați și activitatea biologică manifestată și identificarea tendințelor și blocurilor structurale cheie responsabile pentru activitatea țintă.

Ipoteza de cercetare. Studiile din prezenta lucrare s-au bazat pe posibilitatea presupusă de obținere selectivă a derivaților metilcetonelor aromatice, al căror particularitate structurală constă în prezența diferitor grupări electron-donatoare și electron-acceptoare în inelul aromatic, în combinație cu o componentă metilenică activată. Utilizând metode clasice și moderne din chimia organică, este posibilă construirea de sintoni cu diferențiere funcțională prin participarea reactivilor electrofili și nucleofili, ceea ce va permite dezvoltarea unor căi de sinteză a bioregulatorilor cu molecula mică din grupul sărurilor de amoniu cuaternare, cu un grad avansat de funcționalizare, hibrizi moleculari ce conțin fragmente tiazolice, 1,2,4-triazolice, pirazolinice, 1,3,4-tiadiazolice și oxindolice, precum și elaborarea metodelor de obținere a complexilor *β*-ciclodextrinei cu compușii sintetizați, pentru evaluarea relației structură-activitate biologică, inclusiv prin utilizarea calculelor cuanto-chimice. Compușii prezentați potențial pot fi utilizați ca substanțe active într-un nou tip de medicamente.

Metodele de cercetare și justificare a metodelor alese. Pentru rezolvarea obiectivelor de cercetare ale tezei s-au folosit principii moderne de planificare a sintezei, precum și pregătirea și desfășurarea experimentelor chimice, utilizând metode standard și modificate ale chimiei organice, orientate spre elaborarea unor căi raționale de obținere a derivaților cunoscuți și noi ai metilcetonelor aromatice. Pentru stabilirea structurii substanțelor obținute s-au aplicat diferite metode fizico-chimice de analiză: spectroscopia unidimensională (^{1}H și ^{13}C) și bidimensională RMN (HSQC, COSY, NOESY, HMBC), spectrometria de masă (MS), spectroscopia în infraroșu (IR), polarimetria, determinarea punctelor de topire, precum și metoda de analiză elementală și analiza structurală prin difracție de raze X pe monocristal.

Semnificația teoretică și noutatea științifică a lucrării. Autorul a formulat generalități și concluzii privind metodele eficiente de sinteză a compușilor heterociclici pe baza metilcetonelor aromatice, și anume:

- Pentru prima dată a fost realizată o metodă eficientă, într-un singur reactor, de obținere a compușilor hibrizi heterociclici polifuncționali care conțin fragmentul 2*H*-cromen-2-olic și 1,2,4-triazolic.
- S-a stabilit, că randamentul cromenolilor depinde de poziția substituenților din aldehidele salicilice, în timp ce substituenții din nucleul aromatic al compușilor 1-aril-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanonici nu exercită un efect semnificativ.

- Pentru prima dată s-a demonstrat, că 3-(2-oxo-2-ariletiliden)-2-indolinonele sintetizate ciclizează, în reacția cu hidratul de hidrazină, formând spirocompuși cu configurația *S* la atomul C(3).
- Pentru prima dată, pe baza metilcetonelor aromatice substituite disponibile, au fost dezvoltate și optimizate metode de obținere a aril-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanonelor și a sărurilor de amoniu cuaternare ale acestora, demonstrându-se influența substituenților din nucleul aromatic asupra randamentului produsului final și a activității biologice.
- A fost dezvoltată o metodă de sinteză a nitratului de izoconazol, folosind lichide ionice, în condiții de „*chimie verde*".
- A fost elaborată o metodologie pentru obținerea unui nou grup de (*Z*)-1,3-diaril-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-one prin condensarea corespunzătoare a compușilor 1-aril-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanonici cu aldehidele aromatice.
- S-a demonstrat, că 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-b]chinazolin-5-onele, fiind ambidente, participă în reacțiile de alchilare a grupării SH.
- Au fost stabilite condițiile optime de sinteză a aducților 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor și a derivaților lor de aminare cu *α*-bromo și *α,α*-dibromocetone aromatice.
- S-a demonstrat că, în reacția de hidrazinoliză a 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor funcționalizați cu izotiocianat, pe lângă formarea fragmentului 4-amino-5-mercapto-1*H*-1,2,4-triazolic, are loc și formarea unui fragment ariltiamidohidrazinic.
- A fost dezvoltată o metodă eficientă de sinteză a unei serii de [(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-il)aril]-3,5-diaril-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carbotiamide, stabile la păstrare.
- Pentru prima dată au fost obținuți complecși ai *β*-ciclodextrinei cu compușii sintetizați, iar structura acestora a fost confirmată.

Valoarea practică a lucrării. Activitatea antimicrobiană a compușilor sintetizați a fost testată în laboratorul condus de Profesorul Afina Geronikaki de la Universitatea Aristotel din Salonic (Grecia), pe speciile de microorganisme: *Aspergillus fumigatus, A. versicolor, A. ochramensis, A. niger, Trichoderma viride, Penicillium funiculosum, P. ochrochloron* și *P. verrucosum var. cyclopium*.

Evaluarea activității substanțelor sintetizate pe tulpinile de fungi *Bacillus subtilis, Pseudomonas fluorescens, Erwinia amylovora, E. carotovora* și *Xanthomonas campestris* a fost realizată de grupul coordonat de membrul corespondent, Profesor Galina Lupașcu din Institutul de Genetică, Fiziologie și Protecție a Plantelor al Universității de Stat din Moldova.

În colaborare cu grupul profesorului Robert Reynolds de la Institutul de Cercetări de Sud, SUA, a fost efectuat un test *in vitro* pentru evaluarea capacității derivaților metilcetonici aromatici sintetizați de a inhiba bacilul Koch *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv.

Pentru două substanțe lider, au fost optimizate și scalate metodele de sinteză, fiind obținute cantitățile necesare pentru desfășurarea studiilor preclinice la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „*Nicolae Testemițanu*”.

Aprobarea lucrării. Rezultatele obținute au fost prezentate la conferințe naționale și internaționale:

The IInd International Conference of the Chemical Society of the Republic of Moldova “Achievements and Perspectives of Modern Chemistry”. Chisinau, Moldova, 2007, VI Всероссийский научный семинар с Молодежной научной школой «Химия и медицина». Уфа, 2007. The International Conference dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Science of Moldova”. 2009, VII Всероссийская научная конференция «ХИМИЯ И МЕДИЦИНА, ОРХИМЕД-2009» с Молодежной научной школой. Уфа, Россия, 2009, International Conference «Advanced science in organic chemistry, ASOC-10», Miskhor, Ukraine, 2010, VIII Всероссийская конференция с международным участием «Химия и медицина». Уфа, Россия, 2010. 4th European Conference for Clinical Nanomedicine. Basel, Switzerland. 2011. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья». Уфа, Россия. 2011. XV Молодежная школа-конференция по органической химии. Уфа, Россия, 31 мая-3июня 2012: тез. докл. Уфа, 2012, IX Всероссийская конференция «химия и медицина» с молодежной научной школой. Уфа, Россия, Июнь 4-8, 2013. Тез. докл. Уфа, 2013, 7th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Applied Physics of the Academy of Sciences of Moldova. Chișinău, Moldova, September 16-19, 2014. Chișinău, 2014, Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья». Аэтерна, Уфа, Россия. 2015 Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry, 8-9 octombrie 2015, Chişinău. Chisinau, Republic of Moldova: 2015. Материалы IX Всероссийской конференции «Химия и медицина» с Молодежной научной школой. Новоабзаково, Россия, 2015. Новоабзаково, 31 мая - 06 июня 2015. International Conference „П’ятнадцята наукова конференція“Львівські хімічні читання - 2015”. Lьviv, 24-27 mai 2015. XXIII International scientific and practical conference of young scientists and students. Kharkiv, April 21, 2016. In: «Topical issues of new drugs development». NUPh, Kharkiv. Congresul Național de Farmacie din România. Ediția a XVI-a. Farmacia – centru al interdisciplinarității științelor vieții. București, România. București, 28 Septembrie -1 octombrie 2016. III Всероссийская молодежная конференция «Достижения

молодых ученых: химические науки», Уфа, Россия. Уфа, Май 17-20, 2017. VIIth International Conference “Chemistry, structure and function of biomolecules”, Minsk, Republic of Belarus. Minsk, 22-24 May, 2018. IV Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки», Уфа, Россия. Уфа, Май 16-19, 2018. 18th International symposium and summer school on bioanalysis. Komarno, Slovak Republic, June 25-30, 2018. Международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» «Современные достижения фармацевтической науки и практики». Витебск, Республика Беларусь, 31 октября 2019. Современные достижения фармацевтической науки и практики: Материалы Международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», 31 октября 2019, Витебск. Витебск: УО «Витебский государственный медицинский университет», 2019. Международная молодежная научно-практическая интернет-конференция «Актуальные вопросы современного материаловедения», Уфа, 28 октября 2021 Euroinvent 2021. European exhibition of creativity and innovation. Ediția a XVII. Expoziție Internațională Specializată 22 mai, Iași, România, 2021. Infoinvent 2021. Ediția a XVII-a. Catalog Oficial. Expoziție Internațională Specializată 17-19 noiembrie. Chișinău, 2021. Cyclodextrin complexes loaded with dehydroabietiic acid and chromenol-triazole hybrid. In: Ecological and environmental chemistry: - 2022, Ed. 7, 3-4 martie 2022, Chișinău.

Publicații pe tema tezei. Rezultatele cercetărilor au fost prezentate în 71 de lucrări științifice, inclusiv 8 articole în reviste cu factor de impact, 1 capitol de monografie, 12 articole în reviste naționale de categoria A, 41 de rezumate la evenimente științifice republicane și internaționale și 9 patente pentru invenții.

CONȚINUTUL TEZEI

Capitolul 1. Metilcetonele aromatice în sinteza organică

În primul capitol sunt prezentate date privind transformările primare ale grupării metil din metilcetonele aromatice, care conduc la halogenurile de fenacil și în reacțiile ulterioare ale acestora. Sunt descrise sinteza halconilor și reacțiile acestora în care gruparea metil acționează ca o componentă metilenică. Un accent deosebit este pus pe sinteza 1,3-dioxolanilor și a 2-bromometil-2-aril-1,3-dioxolanilor, care reprezintă intermediari importanți în obținerea diferitelor substanțe cu activitate biologică. Se abordează sinteza asimetrică a derivaților imidazolului și 1,2,4-triazolului, bazată pe metilcetonele aromatice substituite disponibile. În secțiunea finală sunt descrise metodele de obținere a sărurilor de amoniu cuaternare pe bază metilcetonelor aromatice, fiind prezentate și informații referitoare la activitatea biologică a unor compuși sintetizați anterior.

Capitolul 2. Sinteza și activitatea biologică a sărurilor de amoniu cuaternare pe bază de aril-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanone

Infecțiile fungice și afecțiunile cauzate de fungi devin o problemă tot mai semnificativă pentru sănătatea publică la nivel global. Cea mai mare amenințare o reprezintă persoanele cu boli cronice sau cu un sistem imunitar slăbit (de exemplu, cei infectați cu HIV), pacienții cu boli pulmonare cronice, tuberculoză (TB), cancer sau diabet zaharat [1].

Pandemia COVID-19 a fost asociată cu o creștere a numărului de infecții fungice invazive însoțitoare. S-a raportat frecvent, că trei grupuri de infecții fungice asociate cu COVID-19 – aspergiloza, mucormicoza și candidemia – complică tratamentul [2]. În plus, există dovezi, că atât frecvența, cât și distribuția geografică a infecțiilor fungice se extind la scară mondială din cauza schimbărilor climatice.

O amenințare mondială în creștere și insuficient recunoscută pentru sănătatea publică o reprezintă bolile fungice invazive (BFI), precum și apariția rapidă a rezistenței la medicamentele antifungice și, în multe cazuri, accesul limitat la diagnostic și tratament de calitate [3]. Rezistența la medicamentele antifungice are consecințe serioase pentru sănătatea umană, conducând de obicei la prelungirea terapiei și a spitalizărilor, precum și la o nevoie crescută de medicamente antifungice de linia a doua, care sunt costisitoare și adesea foarte toxice. Aceste medicamente sunt frecvent indisponibile în țările cu venituri mici și medii, ceea ce poate conduce la o creștere a mortalității. Problemele generate de rezistența multiplă a patogenului *Candida auris* evidențiază aceste aspecte: *C. auris* provoacă, nu doar, creșteri semnificative ale incidenței și mortalității, dar acest patogen este de asemenea dificil de eliminat din spitale, chiar și în condițiile unor strategii intensive de prevenire a infecțiilor. Apariția rezistenței este parțial cauzată de utilizarea incorectă

a medicamentelor antifungice în cadrul conceptului „*One Health*” [4]. De exemplu, agricultura contribuie la creșterea infecțiilor rezistente la azoli, cauzate de *Aspergillus fumigatus*, cu rapoarte de rezistență la azoli de 15–20% în anumite regiuni ale Europei și de peste 80% în probele de mediu din Asia. În prezent, în practica clinică se utilizează doar patru clase de medicamente antifungice sistemice (azoli, echinocandine, pirimidine și poliene), și doar câteva altele se află în stadii de dezvoltare. Deși medicamentele antifungice existente sunt eficiente, ele sunt asociate cu numeroase efecte secundare, necesită competențe specializate și interacțiunile dintre ele sunt destul de frecvente [5]. Aceste interacțiuni, alături de necesitatea unor cursuri terapeutice îndelungate, influențează suplimentar siguranța pacientului și prognosticul său.

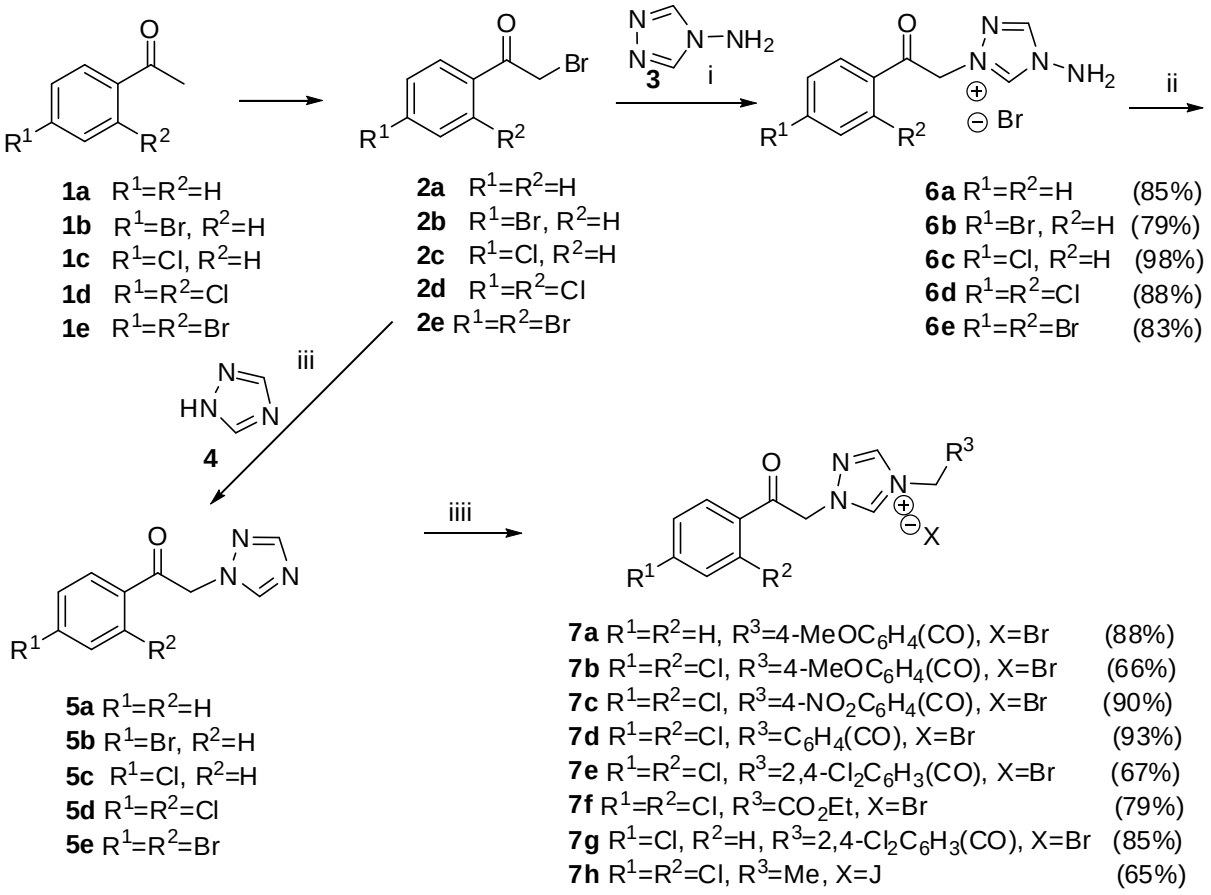
Unul dintre grupurile promițătoare pentru identificarea de noi antifungice este reprezentat de sărurile de amoniu cuaternare ale 1,2,4-triazolilor substituiți, întrucât s-a demonstrat, că multe dintre acestea prezintă o activitate antifungică pronunțată. Totuși, cercetările ulterioare în literatura de specialitate au arătat, că metodele de obținere a acestor săruri și studiile privind activitatea lor biologică nu au fost abordate într-un mod sistematic, reprezentând astfel un gol incontestabil în studiul acestui interesant grup de compuși organici. Prin urmare, dezvoltarea de metode eficiente pentru obținerea sărurilor de amoniu cuaternare ale 1,2,4-triazolilor substituiți, precum și studiul structurii, proprietăților și activității lor biologice, se dovedesc a fi teme de actualitate.

2.1. Sinteza sărurilor de amoniu cuaternare pe bază de aril-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanone

În scopul extinderii listei de noi substanțe cu activitate biologică pe bază de aril-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanone (**5a–e**) (vezi Figura 2.1), au fost sintetizate trei tipuri de săruri de amoniu cuaternare (**7a–h**), utilizând fenacilbromurele (**2a–e**), etiliodura și eterul etilic al acidului monobromoacetic.

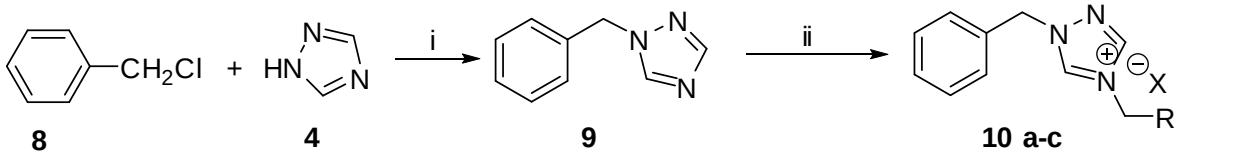
În plus, au fost sintetizate săruri de amoniu cuaternare (**10a–c**) pe bază de 1-benzil-1*H*-1,2,4-triazol (**9**), obținut prin alchilarea 1*H*-1,2,4-triazolului (**4**) cu clorura de benzil (**8**). S-a demonstrat, că refluxul în acetonă unui amestec format din triazolul (**9**), fenacilbromura (**2a**) sau 2,4-diclorfenacilbromura (**2d**) și clorura de benzil (**8**) conduce, cu randamente bune, la obținerea compușilor țintă (**10a–c**) (vezi Figura 2.2).

Structura compușilor obținuți a fost confirmată prin date spectrale (spectroscopie IR, RMN ^{1}H și ^{13}C) și analiza elementală.



Reagenţi şi condiţii de reacţie: i) 4-mino-1,2,4-triazol, MeCN, t.c., 1 oră; ii) soluție apoasă de HCl, $NaNO_2$, 5°C, 1 oră, 3 ore până la t.c., apoi NH_4OH la pH = 8-9; iii) 1*H*-1,2,4-triazol, Et_3N, MeCN, 7 ore, t.c; iiii) 1-aril-2-brometanonă, etil-2-bromacetat sau iodetan, MeCN, 7 ore, reflux.

Fig.2.1. Schema de sinteză a sărurilor de amoniu cuaternare pe baza aril-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanonelor (5a-e)



10a R=C_6H_5, X=Cl (59%)
10b R=C_6H_5(CO), X=Br (74%)
10c R=2,4-$Cl_2C_6H_3$(CO), X=Br (81%)

Reagenţi şi condiţii de reacţie: i) clorură de benzil, K_2CO_3, acetonă, t.c., 24 ore; ii) clorură de benzil, bromură de fenacil şi bromură de 2,4-diclorfenacil, acetonă, reflux, 8 ore.

Fig.2.2. Sinteza sărurilor de amoniu cuaternare pe bază de 1-benzil-1*H*-1,2,4-triazolului

2.2. Activitatea biologică a sărurilor de amoniu cuaternare sintetizate pe baza aril-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanonelor

Toți compușii sintetizați au fost testați pentru activitatea antifungică împotriva unui set de fungi patogeni, utilizând metoda diluțiilor succesive în mediu nutritiv. Ca microorganisme de test au fost alese fungii patogeni tipici, capabili să se reproducă rapid și să dezvolte rezistență, și anume: *Aspergillus fumigatus* – agent patogen responsabil de aspergiloză și stări de imunosupresie, *Aspergillus versicolor* – capabil să provoace iritații ale mucoasei, *Aspergillus ochraceus* – agent patogen al onicomicozei, aspergilozei, otomicozei, antromicozei, *Aspergillus niger* – cauzează afecțiuni la om (mucormicoză), la animale (aspergiloze) și la plante (degradarea fibrelor de bumbac), *Trichoderma viride* și *Penicillium funiculosum* – agenți patogeni ai putregaiului plantelor, *Penicillium ochrochloron* – produce tremortina, toxică pentru om și animale, *Penicillium cyclopium* var. *verrucosum* – produce o neurotoxină puternică.

Toți compușii au demonstrat o activitate bună, exprimată prin concentrația minimă inhibitorie (CMI) și concentrația minimă fungicidă (CMF), cu valori în intervalul 0,0003–0,2 / 0,0006–0,4 mg/mL (0,0005–0,055 / 0,001–1,116 mmol/mL). CMI și CMF sunt termeni utilizați în microbiologia și micologia medicală pentru a evalua eficacitatea agenților antimicrobieni (de obicei antibiotice sau agenți antifungici) în controlul creșterii și reproducerii microorganismelor, cum ar fi bacteriile și fungii. Ordinea activității antifungice a compușilor testați poate fi reprezentată astfel:

7d > 6c > 7b > 7dg > 7e > 6b > 6d > 7f > 7c > 7a > 7h > 10a > 6a > 10b.

Astfel, compusul **7d** a prezentat cea mai bună activitate, cu CMI și CMF în intervalele 0,009–0,037 mg/mL și, respectiv, 0,0125–0,05 mg/mL, în timp ce cel mai scăzut nivel de activitate a fost observat la compusul **10b** (CMI/CMF: 0,025–0,20 / 0,05–0,40 mg/mL). Trebuie menționat, că toți compușii testați au demonstrat o activitate antifungică semnificativ mai ridicată decât medicamentele fungicide de referință comercial disponibile (Ketoconazol și Bifonazol).

Conform studiului efectuat, potențialul antifungic al Ketoconazolului a fost de 0,28–1,88 mg/mL (CMI) și 0,38–2,82 mg/mL (CMF), iar al Bifonazolului a fost de 0,32–0,64 mg/mL (CMI) și 0,64–0,81 mg/mL (CMF). Studiul a evidențiat, că potențialul antifungic al compusului **5a** este de zece ori mai mare decât cel al Ketoconazolului și de la două până la doisprezece ori mai mare decât cel al Bifonazolului. Mai mult, compusul **7d** s-a dovedit a fi un agent antifungic mai puternic decât medicamentele de comparație, având un potențial inhibitor și fungicid cuprins între de 50 și 209 ori mai mare în raport cu toate micromicetele testate.

Analiza sensibilității fungilor patogeni la substanțele experimentale a relevat, că diferitele tulpini de fungi prezintă niveluri variate de sensibilitate. Astfel, pentru fungii de tip *A. fumigatus*, care prezintă cea mai mare rezistență, ordinea sensibilității față de compușii testați a fost: **6b = 6c > 7d = 7b > 6d = 7c = 7f = 7g > 7e = 7a > 6a = 10a = 7h = 10b,** în timp ce pentru cele mai

sensibile tulpini de *T. viride* succesiunea a fost: **7e > 6c = 7e = 7g = 7b > 7f > 6d = 7c > 10a > 6a = 7a = 10b > 7h > 6b**.

Deși, *A. fumigatus* a manifestat cel mai scăzut nivel de sensibilitate față de compușii **7h** și **10a–b**, aceștia au demonstrat, totuși, un potențial antifungic de la două până la cinci ori mai bun comparativ cu Ketoconazolul și Bifonazolul. De asemenea, aproape toate varietățile de *Aspergillus* (cu excepția *A. versicolor*) s-au dovedit sensibile la compusul **6b**, în timp ce varietățile de *Penicillium* au răspuns în principal la compusul **6c**.

Compușii **6c**, **7d**, **7g** și **7b** (CMI/CMF la 0,009/0,0125 mg/mL), precum și compusul **7e** (CMI/CMF: 0,0006/0,00125 mg/mL) au demonstrat o activitate excelentă împotriva *T. viride*, în timp ce compusul **7c** a prezentat cea mai bună activitate generală și, în special, împotriva *A. versicolor* (CMI și CMF de 0,0003 mg/mL și 0,0006 mg/mL, respectiv), urmat de compusul **7a** (CMI/CMF: 0,0006/0,0125 mg/mL). O activitate similară excelentă împotriva *A. versicolor* a fost observată și pentru compușii **6c** și **7d** (CMI/CMF: 0,0125/0,025 mg/mL). De asemenea, compusul **6c** a demonstrat o bună activitate împotriva *P. funiculosum* și *P. ochraceus*.

Analiza relației structură-activitate a evidențiat următoarele aspecte:

- Prezența ca substituent a etanonei (2,4-diclorofenil) în poziția *N*-1 a fragmentului triazolic, precum și a 1-feniletanonei în poziția *N*-4 (așa cum se regăsește în compusul **7d**), influențează pozitiv activitatea antifungică.
- Înlocuirea etanonei (2,4-diclorofenil) cu etanona (2,4-dibromofenil) și a 1-feniletanonei cu un grup amino- la poziția *N*-4 a triazolului conduce la un compus (**6c**) cu activitate mai scăzută.
- Înlocuirea 1-feniletanonei din compusul **7d** cu 1-(4-metoxifenil)etanona (compusul **7b**) duce la scăderea activității biologice.
- Prezența unui grup benzil ca substituent la *N*-1 al inelului triazolic și a 1-feniletanonei la *N*-4 (precum în compusul **10b**) are un efect foarte negativ asupra activității antifungice.

Printre compușii care conțin fragmentul 1-(2,4-diclorofenil)etanonic în inelul triazolic atașat la *N*-4, ordinea activității este: **7d > 7b > 7e > 6d > 7f > 7c > 7h.**

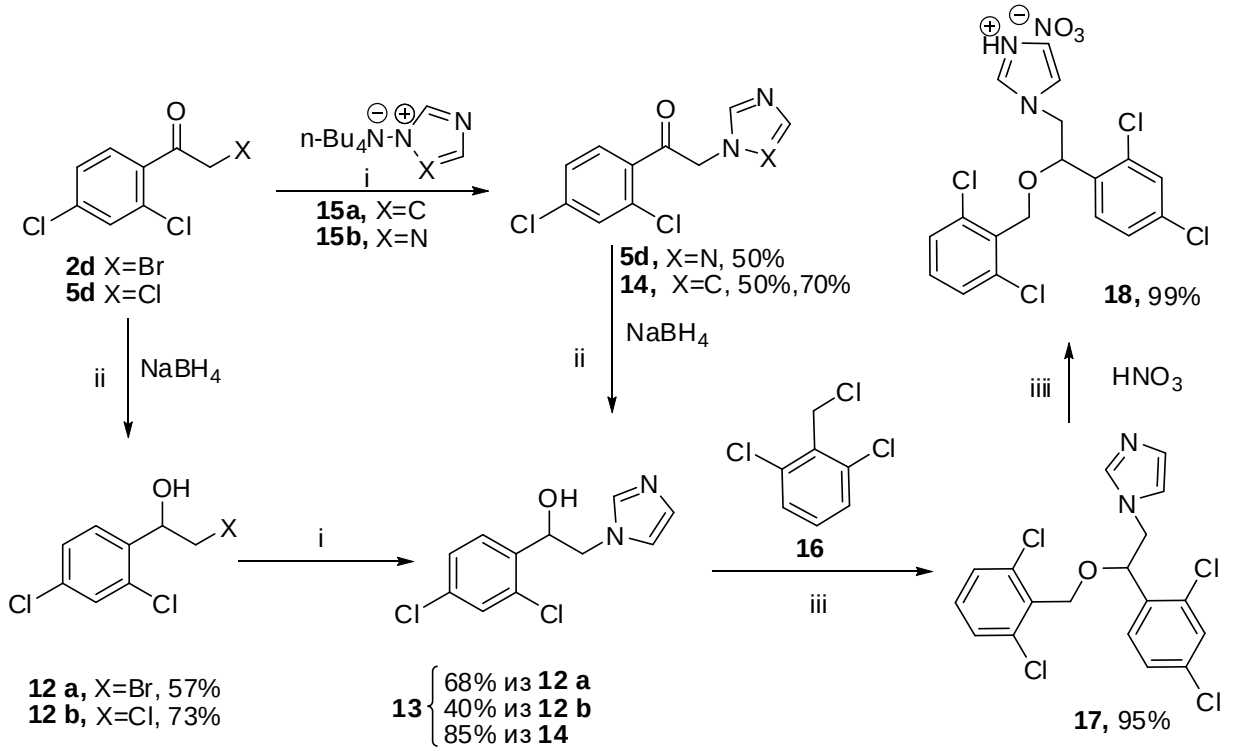
În general, se presupune, că aceste grupări sunt cele mai active. Astfel, prezența 1-feniletanonei ca substituent la *N*-4 al inelului triazolic este benefică pentru activitate, în timp ce înlocuirea acesteia cu 1-(4-nitrofenil)etanona (precum în compusul **7c**) sau cu un grup etil (precum în compusul **7h**) are un efect negativ. Pe de altă parte, compusul dibromosubstituit **6c**, este preferabil față de compusul monobromosubstituit **6b**. În cazul în care fragmentul aromatic din poziția *N*-1 a inelului triazolic nu este substituit, ordinea activității este: **7a > 10a > 6a > 10b**.

Acest fapt atestă, că prezența fragmentului 1-(2,4-diclorofenil)etanonei la *N*-4 al triazolului influențează pozitiv activitatea antifungică, în timp ce prezența 1-feniletanonei (așa

cum se regăsește în compusul **10b**) are un efect negativ. Astfel, activitatea compușilor depinde nu doar de natura acestora, ci și de poziția substituenților în inelul triazolic.

2.3. Complecși noi ai Cu(II) cu izoconazolul: sinteza și structura

În ultimul timp, cercetările privind dezvoltarea de noi compuși pe bază de metale și molecule biologic active atrag un interes enorm. Astfel de compuși coordonativi ai metalelor prezintă un potențial considerabil pentru dezvoltarea de noi medicamente terapeutice și de diagnostic, care pot reduce efectele secundare, pot preveni apariția rezistenței și pot îmbunătăți selectivitatea în tratamentul unei game largi de boli importante la om [6]. Mai mult, compușii coordinativi ai metalelor reprezintă o bază excelentă pentru crearea următoarei generații de medicamente cu conținut de metale cu adevărat utile și mijloace de diagnostic. Acestea permit combinarea caracteristicilor metalelor – cum ar fi numărul variat de coordonări și geometrii, stările redox variabile, capacitatea de a se lega de diverși liganzi organici, dar și alegerea sau proiectarea liganzilor organici cu grupările donatoare-acceptoare pentru ajustarea stabilității optime și a activității biologice *in vitro*.



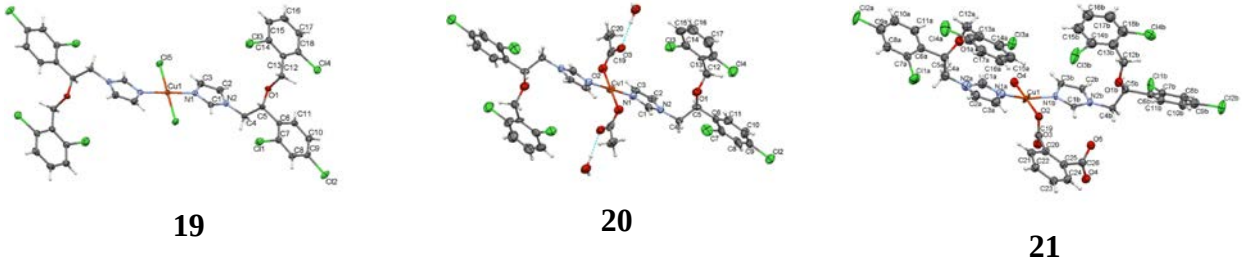
Reagenţi şi condiţii de reacţie: i) CH_3CN abs., resp. lichid ionic, reflux; ii) 2-Propanol, $NaBH_4$, 3–5°C,3 ore t.c.; iii) NaH, 1,4-dioxan, reflux; iiii) acetonă, HNO_3 (99%), t.c., 12 ore.

Fig.2.3. Sinteza azotatului de izoconazol (18)

Nitratul de izoconazol **18** este un medicament antifungic bine cunoscut, care aparține familiei derivaților imidazolului *N*-substituit. Acesta a demonstrat o activitate puternică împotriva diverselor infecții fungice și cele provocate de drojdii, și este utilizat pe scară largă în tratamentul

oamenilor și animalelor [7]. Mai mult, nitratul de izoconazol **18** a prezentat o activitate antifungică superioară față de alți derivați ai imidazolului împotriva unor specii patogene de *Candida* și s-a dovedit eficient în tratamentul dermatomicozelor. Coordonarea nitratalui de izoconazol cu ionii metalici poate conduce la îmbunătățirea proprietăților sale. Din câte cunoaștem, nu există publicații privind complecși coordinativi cu izoconazol. Ionul de cupru este un element esențial în multe sisteme biologice, iar compușii de coordonare ai cuprului au demonstrat, că pot fi utilizați ca agenți terapeutici cu activitate antifungică și antineoplazică [8]. În prezenta lucrare, am dezvoltat și perfecționat sinteza nitratalui de izoconazol **18** prin două metode: una clasică și una cu utilizarea lichidelor ionice (Fig. 2.3).

Trei complecși noi ai Cu(II) cu nitratul de izoconazol (L) au fost sintetizați (Fig. 2.4). Aceștea includ doi complecși mononucleari, $[CuCl_2(L)_2]$ (**19**) și $[Cu(CH_3COO)_2(L)_2]\times 2H_2O$ (**20**), precum și un polimer de coordonare, $[Cu(pht)(L)_2]_n$ (**21**) (unde H_2pht reprezintă acidul *o*-ftalic). Toți compușii au fost caracterizați prin analiza elementală, spectroscopie IR, RMN (^1H și ^{13}C), analiza termogravimetrică și difracție de raze X pe monocristal.



19 **20** **21**

Fig.2.4. Structura complecșilor $[CuCl_2(L)_2]$ (19), $[Cu(CH_3COO)_2(L)_2]\times 2H_2O$ (20) și $[Cu(pht)(L)_2]_n$ (21)

2.4. Activitatea biologică a complecșilor obținuți

Activitatea biologică a compușilor de coordonare poate fi explicată prin prezența în compoziția lor a atomilor metalici, care acționează, atât ca formatori de complecși, cât și ca oligoelemente – cum ar fi cobalt (Co), cupru (Cu), fier (Fe), mangan (Mn), zinc (Zn), nichel (Ni), molibden (Mo) etc. Oligoelementele sunt substanțe prezente în organism în cantități mici, care interacționează cu proteinele, enzimele, vitaminele sau hormonii, acționând ca inhibitori ai proceselor oxidante și participând activ la reglarea unor procese biochimice esențiale în organismele vii. Cuprul este unul dintre cele mai răspândite elemente din sistemele biologice [9]. În enzimologie, cuprul este oarecum asemănător fierului, deoarece participă la funcționarea unor oxidaze, oxigenaze și proteine de dimensiuni reduse, care transferă electroni și sunt similare cu ferredoxinele. În plus, unele clase de superoxiddismutaze conțin cupru, precum și polifenoloxidazele și tirozinazele. Cuprul este un metal bioactiv, esențial pentru creșterea

microorganismelor, deoarece acționează ca cofactor pentru numeroase enzime. Se știe, că prezența cuprului favorizează absorbția fierului și integrarea acestuia în citocromi. Având în vedere cele expuse, studiul proprietăților biologice ale compușilor de coordonare ai cuprului sintetizați este foarte promițător, atât din punct de vedere teoretic, cât și practic.

Activitatea biologică a complecșilor de coordonare (**19**–**21**) în ceea ce privește biosinteza enzimelor (*β*-glucohidrazidaza, xilanaza și endoglucanaza) produse de tulpina fungică *Aspergillus niger* CNMN FD 10 a fost testată. Pentru evaluarea și explicarea activității biologice a unui complex de coordonare sunt necesare cunoștințe despre contribuția ionului metalic, a ligandului și a întregii molecule complexe, precum și despre efectul sinergic al două sau mai multe componente, pe lângă specificul complecșilor **19**–**21**.

Datele arată, că adăugarea, atât a nitratalui de izoconazol **18**, cât și a complexului de coordonare **19**, în care ionii de Cu(II) sunt coordonați cu grupările izoconazol și clor (Cl), în mediul de cultură al fungului *Aspergillus niger* CNMN FD 10, determină un efect inhibitor semnificativ asupra activității enzimatice a tuturor tipurilor de hidrolaze (*β*-glucohidrazidaza, endoglucanaza și xilanaza) comparativ cu controlul. Efectul inhibitor se intensifică odată cu creșterea concentrației complexului **19**. Acest fenomen poate fi explicat prin prezența atomilor de clor în ligand, precum și în sfera de coordonare a metalului din complexul **19**. Ionii de clor și anumiți compuși ai acestora sunt cunoscuți ca fiind printre cei mai puternici agenți antimicrobieni.

În cazul adăugării complecșilor de coordonare **20** și **21**, ionii de clor coordonați la metal sunt înlocuiți cu grupări carboxil, iar la o concentrație de 1,0 mg/L în mediul nutritiv al fungului *Aspergillus niger* CNMN FD 10 se observă un efect pozitiv. Astfel, rezultatele studiului au arătat, că complecșii de coordonare Cu(II) **20** și **21**, la o concentrație optimă (1,0 mg/L), contribuie la accelerarea biosintezei *β*-glucohidrazidazei, xilanazei și endoglucanazei de către *Aspergillus niger* CNMN FD 10 pe parcursul a 24–48 de ore. Acest efect este avantajos din punct de vedere economic, deoarece reduce semnificativ costurile energetice ale producției industriale a enzimelor menționate, scurtează ciclurile tehnologice și are implicații importante în biotehnologie. Abordarea propusă oferă, de asemenea, avantaje economice, inclusiv creșterea cantității de produs pe unitatea de timp și reducerea consumului de energie, ceea ce contribuie la creșterea rentabilității tehnologice și la reducerea costurilor finale ale produsului.

Capitolul 3. Sinteza și evaluarea activității biologice a derivaților vinil-1,2,4-triazolului și 2*H*-chromenolului *in silico* și *in vitro*

Factorii care determină interesul practic pentru cercetarea compușilor chimici ce includ fragmentul 1,2,4-triazolic se datorează proprietăților sale unice. Această structură moleculară

reprezintă un compus heterociclic compact și stabil, în care atomii de azot pot acționa, atât ca donatori de legături de hidrogen, cât și ca acceptori ai centrelor active ale receptorilor din sistemele biologice. Acest fenomen se explică prin varietatea interacțiunilor slabe (legături de hidrogen, efecte hidrofobe și legături de coordonare). Mai mult, fragmentul structural 1,2,4-triazolic demonstrează o stabilitate ridicată, atât față de acțiunile chimice, cât și față de degradarea metabolică, ceea ce îl face o bază de încredere pentru dezvoltarea compușilor chimici cu proprietăți îmbunătățite. Un alt aspect important este capacitatea acestui fragment de a crește solubilitatea ligandului, influențând astfel activitatea lor biologică. Se subliniază faptul, că prezența fragmentului 1,2,4-triazolic într-o moleculă poate optimiza semnificativ parametrii farmacocinetici ai unui medicament (absorbție, distribuție, metabolizare și eliminare), datorită naturii sale polare, modificări ce pot influența și caracteristicile farmacodinamice, îmbogățindu-i astfel profilul de activitate.

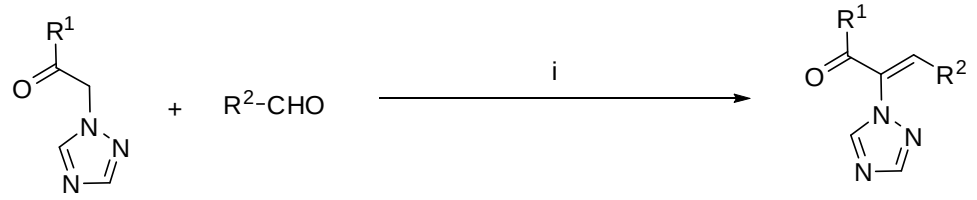
3.1. Sinteza derivaților vinil-1,2,4-triazolului

Având în vedere proprietățile menționate, studiul compușilor ce conțin fragmentul 1,2,4-triazolic reprezintă un subiect de interes major pentru comunitatea științifică și promite aplicații importante în domenii precum medicina, biologia și chimia. Rezistența la antibiotice, alături de apariția noilor infecții virale [10], reprezintă o amenințare serioasă pentru sănătatea populației și evidențiază necesitatea urgentă de a dezvolta medicamente antimicrobiene, antivirale și antifungice noi și îmbunătățite [11]. Compușii ce conțin inelul 1,2,4-triazolic se remarcă prin activitatea lor biologică diversificată și sunt integrați în numeroase molecule cu activitate largă, incluzând acțiuni antibacteriene [12], analgezice [13], antifungice, antiinflamatorii, antitumorale, antiproliferative, antivirale și antituberculoase.

3.2. Metode de sinteză și studiere a derivaților vinil-1,2,4-triazolului

Pe baza datelor prezentate, a fost realizată sinteza unui nou grup de derivați ai 1,2,4-triazolului (Fig. 3.1). Acești compuși vinil-1,2,4-triazolici au fost obținuți prin condensarea triazolilcetonelor cu aldehide aromatice, iar activitatea lor antifungică și antibacteriană a fost investigată.

Viniltriazolii **22a–g** au fost sintetizați prin reacția corespunzătoare a triazolilcetonelor cu benzaldehidele, desfășurată în benzen, în prezența acidului acetic și a piperidinei (raport 1:1) ca catalizatori. Randamentele produselor au variat de la 42% pentru **22f** până la 93% pentru **22b**. Este important de subliniat că, în condițiile experimentale utilizate, toți compușii au fost obținuți cu un grad ridicat de stereoselectivitate, fapt confirmat de datele experimentale obținute prin tehnica NOESY. Aceste date indică faptul, că protonii vinilici nu interacționează cu protonii din 1,2,4-triazol, permițând astfel concluzia, că produsele obținute corespund izomerului Z.



5a R^1=C_6H_5
5f R^1=4-Ph-C_6H_4
5c R^1=4-Cl-C_6H_4
5g R^1=2-naftil
5d R^1=2,4-Cl_2-C_6H_3

22a R^1=C_6H_5, R^2=3-OH-C_6H_4 (78%)
22b R^1=4-Ph-C_6H_4, R^2=4-NMe_2-C_6H_4 (93%)
22c R^1=4-Cl-C_6H_4, R^2=2-OH,5-NO_2-C_6H_3 (76%)
22d R^1=2-naftil, R^2=4-NMe_2-C_6H_4 (80%)
22e R^1=2,4-Cl_2-C_6H_3, R^2=C_6H_5 (82%)
22f R^1=2,4-Cl_2-C_6H_3, R^2=4-NO_2-C_6H_4 (42%)
22g R^1=2,4-Cl_2-C_6H_3, R^2=3,5-(^{t}Bu)$_2$-4-OH-C_6H_2 (82%)

Reagenţi şi condiţii de reacţie: i) piperidină/acid acetic (cat.), benzen, reflux.

Fig.3.1. Schema de sinteză a viniltriazolilor (22a-g)

3.3. Evaluarea activității biologice a compușilor sintetizați

Toți compușii sintetizați au manifestat o activitate antimicrobiană bună, cu valori ale concentrației minime inhibitorii (CMI) și concentrației minime fungicide (CMF) variind între 0.0002 și 0.0069 mM. Ordinea activității antimicrobiene a compușilor este următoarea: **22f > 22g > 22c > 22a > 22e > 22b > 22d.**

Compusul **22f** s-a dovedit cel mai activ, având CMI între 0.0006 și 0.0013 mM și CMF de 0.0013 mM, urmat de compușii **22g** și **22c**. Compușul **22d** a prezentat cea mai scăzută activitate antimicrobiană (CMI și CMF între 0.0027 și 0.0054 mM). Se remarcă faptul, că sensibilitatea diferitelor tulpini bacteriene la compușii testați a variat:

- Împotriva *Bacillus subtilis*: **22f** > **22g** > **22c** > **22b** > **22e** > **22d** > **22a**;
- Împotriva *Pseudomonas fluorescens*: **22f** > **22a** > **22c** > **22b** > **22d** > **22e** > **22g**;
- Pentru speciile de *Erwinia* (*E. amylovora, E. carotovora*), ordinea a fost diferită (de exemplu, **22g** > **22b** > **22a** > **22c** > **22e** = **22f** > **22d** și **22a** > **22c** = **22d** > **22e** = **22f** > **22b** > **22g**);
- *Xanthomonas campestris* a manifestat un răspuns distinct: **22c** > **22a** > **22e** = **22f** > **22d** > **22b** > **22g**.

Cea mai sensibilă bacterie s-a dovedit a fi *Xanthomonas campestris*, iar cea mai rezistentă – *Erwinia amylovora*. Compușii **22f** și **22g** au manifestat o activitate foarte bună împotriva *B. subtilis, Pseudomonas fluorescens, Erwinia amylovora* și *Xanthomonas campestris*, cu CMI și CMF între 0.0008 și 0.0017 mM. De asemenea, compusul **22f** a prezentat activitate împotriva *Erwinia carotovora* (CMI și CMF de 0.0013 μM), iar **22g** a fost practic echivalent cu ampicilina în cazul *Pseudomonas fluorescens*. În general, compușii s-au dovedit a fi mai activi împotriva bacteriilor gram-negative.

Activitatea antifungică a fost evaluată împotriva a opt specii de ciuperci: *Aspergillus fumigatus, A. versicolor, A. ochramensis, A. niger, Trichoderma viride, Penicillium funiculosum, P. ochrochloron* și *P. verrucosum* var. *cyclopium*. Pentru fiecare compus, s-au determinat CMI și CMF pentru toate cele opt tulpini fungice. Rezultatele activității antifungice (prezentate în Tabelul 3.3) au arătat, că toți compușii au avut CMI între 0.02 și 0.52 mM și CMF între 0.03 și 0.52 mM, valori ce depășesc performanța medicamentelor standard, cum ar fi Ketoconazolul (CMI: 0.28–1.88 mM, CMF: 0.38–2.82 mM) și Bifonazolul (CMI: 0.32–0.64 mM, CMF: 0.64–0.81 mM). Ordinea activității antifungice a compușilor este:

22g > 22f > 22d > 22c > 22e > 22b > 22a.

Cea mai bună activitate antifungică, similară cu cea observată în cazul activității antibacteriene, a fost înregistrată la compusul **22f** (CMI între 0.01 și 0.014 mM, CMF de 0.019 mM), în timp ce compusul **22a** a prezentat cea mai scăzută activitate. Se remarcă că, spre deosebire de bacterii, fungii au manifestat o sensibilitate aproape identică la compușii testați, cu diferențe foarte mici. Astfel, activitatea antifungică împotriva *Aspergillus fumigatus* poate fi ordonată:

- *A. fumigatus*: **22g** > **22f** > **22e** > **22d** > **22c** > **22b** > **22a**;
- Împotriva *A. niger*: **22g** > **22e** > **22f** > **22c** > **22d** > **22a** > **22b**;
- Și împotriva *P. verrucosum var. cyclopium*: **22f** > **22d** > **22g** > **22c** > **22e** > **22b** > **22a**.

Aproape toți fungii au fost insensibili la compusul **22a**, cu excepția *A. niger*, care nu a manifestat sensibilitate la compusul **22b**. Cel mai sensibil fung a fost *Trichoderma viride*, în timp ce *P. verrucosum var. cyclopium* a fost cel mai rezistent.

Compușii **22e–22g** au manifestat o activitate antifungică foarte bună împotriva *T. viride* (CMI între 0.03 și 0.08 mM, CMF între 0.06 și 0.10 mM), în timp ce **22d** a prezentat activitate împotriva *A. ochraceus* și *T. viride* (CMI de 0.07 mM și CMF de 0.14 mM). Compușul **22c** a demonstrat o activitate bună (CMI de 0.10 mM și CMF de 0.20 mM) împotriva *A. versicolor, A. ochraceus* și *T. viride*. Ketoconazolul a înregistrat un potențial antifungic de 0.38–1.88 mM (CMF: 0.57–2.82 mM), iar Bifonazolul a prezentat CMI între 0.32 și 0.64 mM și CMF între 0.64 și 0.81 mM. Trebuie menționat, că toți compușii testați s-au dovedit a fi mai eficienți antifungici decât medicamentele standard.

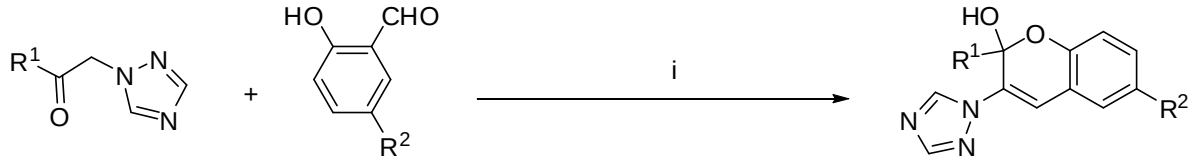
3.4. Sinteza derivaților 2*H*-chromenolului

În capitolul precedent s-a demonstrat că, prin optimizarea procesului de obținere a viniltriazolilor, s-au sintetizat compuși ciclici reprezentând derivați ai cromenului, mai exact derivați ai chromenolului. Cromenele aparțin clasei compușilor heterociclici, constând dintr-un inel benzenic condensat cu un piran. În funcție de poziția legăturii duble din inel, se disting 2*H*-cromenele și 4*H*-cromenele. Derivații cromenelor sunt compuși organici importanți, răspândiți pe scară largă în natură [14]. Unii dintre ei prezintă o activitate biologică variată [15–17], incluzând

proprietăți antineoplazice [26–64], acțiune antimicrobiană și activitate antivirală împotriva HIV. Acești compuși sunt utilizați, de asemenea, ca insecticide naturale și servesc drept produse intermediare în sinteza compușilor, atât naturali, cât și sintetici. Proiectarea și dezvoltarea de noi strategii sintetice, precum și implementarea unor metode eficiente și ecologice pentru sinteza acestor compuși heterociclici valoroși reprezintă o provocare serioasă pentru chimiștii organici. În prezent, cercetătorii sunt interesați de dezvoltarea procedurilor de sinteză într-un singur reactor și într-o singură etapă, care nu necesită utilizarea solvenților organici și a catalizatorilor, având avantajul unui timp de reacție mai scurt și al unor procese de purificare simplificate.

S-a demonstrat anterior, că derivații 1,2,4-triazolului au o activitate biologică diversificată, iar derivații cromenelor sunt cunoscuți pentru spectrul lor larg de activitate. Având în vedere acestea, s-a realizat sinteza unui set de compuși heterociclici în care, pe lângă fragmentul 1,2,4-triazolic, este prezent și fragmentul chromenoic. Astfel, s-au obținut molecule hibride, compuse din mai multe fragmente structurale, care pot influența activitatea lor biologică.

A fost realizată sinteza 2*H*-chromen-2-olilor funcționalizați (marcați **24a–n**) pornind de la triazolilcetonele corespunzătoare și aldehidele salicilice, în prezența unei cantități catalitice de amestec piperidină–acid acetic, în benzen la fierbere (Fig. 3.2). Randamentul produselor finale a variat între 25% și 89%.



5a R^1=C_6H_5
25a R^1=2-Cl-C_6H_4
25b R^1=4-CH_3-C_6H_4
5d R^1=2,4-Cl_2-C_6H_3
25a R^1=Me_3C

23a R^2=Br
23b R^2=Cl
23c R^2=H
23d R^2=NO_2
23e R^2=C_6H_5

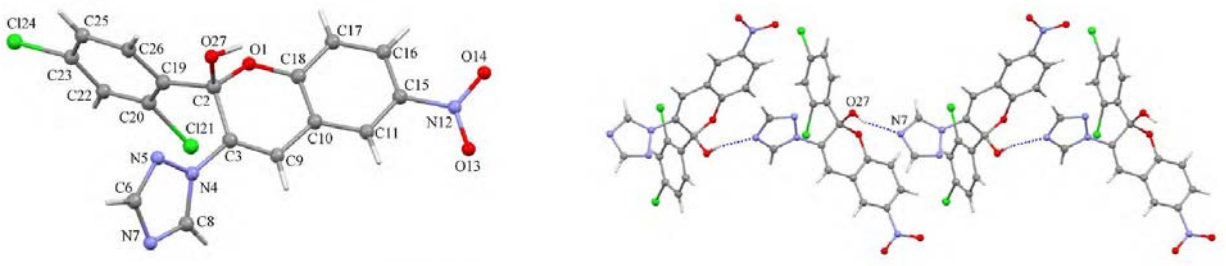
24a	R^1=C_6H_5, R^2=Br	65%
24b	R^1=C_6H_5, R^2=Cl	43%
24c	R^1=2-Cl-C_6H_4, R^2=H	71%
24d	R^1=2-Cl-C_6H_4, R^2=Cl	53%
24e	R^1=4-CH_3-C_6H_4, R^2=H	30%
24f	R^1=2,4-Cl_2-C_6H_3, R^2=Cl	75%
24g	R^1=2,4-Cl_2-C_6H_3, R^2=Br	89%
24h	R^1=2,4-Cl_2-C_6H_3, R^2=NO_2	25%
24i	R^1=2,4-Cl_2-C_6H_3, R^2=C_6H_5	40%
24j	R^1=Me_3C, R^2=C_6H_5	67%
24k	R^1=Me_3C, R^2=H	70%
24l	R^1=Me_3C, R^2=NO_2	40%
24m	R^1=Me_3C, R^2=Cl	56%
24n	R^1=Me_3C, R^2=Br	70%

Reagenţi şi condiţii de reacţie: i) piperidină/acid acetic (cat.), benzen, reflux.

Fig. 3.2. Sinteza 2*H*-chromen-2-olilor funcționalizați (24a-n)

Structurile compușilor sintetizați **24a–n** au fost confirmate prin metode fizico-chimice; datele complete caracteristice acestor compuși sunt prezentate în partea experimentală.

Structura compusului **24h** a fost determinată prin difracție cu raze X pe monocristal. În Figura 3.3 (a) este prezentată proiecția moleculară, iar în Figura 3.3 (b) se evidențiază formarea unei legături de hidrogen intermoleculare, O27–H···N7, care leagă trei molecule ale compusului **24h** într-un lanț.



a **b**

Fig.3.3. Structura moleculară a compusului 24h determinată prin metoda difracției cu raze X pe monocristal

3.5. Evaluarea activității biologice a chromenolilor

Compușii **24a–24n** au fost evaluați prin metoda diluțiilor succesive în microplăci, folosind opt specii de ciuperci, cu Bifonazol și Ketoconazol ca medicamente de comparație. Toți compușii au manifestat activitate antifungică.

Ordinea activității antifungice poate fi reprezentată astfel: **24k > 24n > 24g > 24m > 24d > 24c > 24h > 24b > 24e > 24l > 24a > 24i > 24f > 24j.** Cea mai bună activitate antifungică a fost obținută pentru compusul **24k**, cu valori ale CMI (concentrația minimă inhibitorie) între 22.1 și 184.2 µM și CMF (concentrația minimă fungicidă) între 46.0 și 368.5 µM. Compusul **24j** a manifestat cea mai scăzută activitate, cu CMI și CMF între 143.9–1151 µM și 575.6–1439 µM, respectiv.

În ceea ce privește medicamentele de comparație, Ketoconazolul a prezentat un potențial antifungic cu CMI între 380 și 4750 µM și CMF între 950 și 5700 µM, iar Bifonazolul a avut CMI între 480 și 640 µM și CMF între 640 și 800 µM. Astfel, toți compușii sintetizați s-au dovedit a fi mai eficienți antifungic decât Ketoconazolul, iar aproape toți (12 din 14) au manifestat o activitate superioară și față de Bifonazol.

Interesant este, că fungii au prezentat sensibilități diferite la compușii testați. Ordinea activității compușilor împotriva celor mai sensibili fungi, *Trichoderma viride*, este: **24k = 24n > 24b = 24g = 24m > 24c = 24d = 24e = 24h = 24i = 24l = 24j > 24a > 24f**, iar pentru fungii cei mai rezistenți, *Aspergillus fumigatus*, se obține: **24d = 24e = 24k > 24g = 24h = 24m > 24b = 24n > 24c = 24l > 24j > 24a = 24i > 24f**.

Nu doar, că s-au observat diferențe de sensibilitate între specii, dar și în cadrul aceleiași specii. De asemenea, toate speciile au fost sensibile la compusul **24k** și insensibile la **24f** și **24j**. Analiza relației structură–activitate a evidențiat, că prezența unui substituent în poziția 3 a 2-(*tert*-butil)-2*H*-chromen-2-olului (compusul **24k** din inelul 1,2,4-triazolic) este benefică pentru activitatea antifungică. Introducerea bromului în poziția 6 a 2-(*tert*-butil)-2*H*-chromen-2-olului a condus la un compus cu activitate redusă (**24n**), iar înlocuirea în poziția 2 cu un radical 2,4-diclorofenil (**24g**) a redus semnificativ activitatea antifungică. Cel mai activ compus din serie a fost 2-*tert*-butil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2*H*-chromen-2-olul (**24k**), urmat de derivați cu substituenți în inelul benzenic ce conțin grupări electronoacceptoare (Br, Cl, NO_2), în timp ce un substituent electronodonor, fenil (**24j**), are un efect negativ asupra activității antifungice. În cazul substituentului 2,4-diclorofenil din poziția 2, efectul benefic a fost observat pentru derivatul bromurat (**24g**) în inelul benzenic. Ordinea activității poate fi rezumată astfel: **Br > NO_2 > Ph > Cl.** Din cele prezentate se poate concluziona, că activitatea antifungică depinde nu numai de inelul 1,2,4-triazolic, dar și de substituenții săi.

3.6. Studiile de citotoxicitate ale compușilor sintetizați 24a–n

Testele de citotoxicitate pentru compușii investigați au fost efectuate, atât pe linia celulară umană de adenocarcinom mamar MCF7/S0.5, cât și pe linia celulară ne-tumorală a epiteliului renal HK-2. Screening-ul inițial, la o concentrație ridicată (153 μM), a fost realizat pe linia MCF7/S0.5, unde șapte compuși (**24c**, **24d**, **24j**, **24k**, **24l**, **24m**, **24n**) au manifestat o toxicitate scăzută. La aceeași concentrație, compușii **24a** și **24e** au prezentat o rată de supraviețuire celulară mai ridicată comparativ cu alte rezultate. Deoarece liniile celulare tumorale sunt mai sensibile la xenobiotice, aceleași experimente au fost efectuate și pe linia celulară ne-tumorală HK-2 pentru a confirma siguranța compușilor. Rezultatele au arătat valori de supraviețuire mult mai ridicate pentru celulele HK-2, ceea ce era de așteptat. Aceste date indică faptul, că nouă din cei paisprezece compuși sintetizați pot fi considerați candidați potențiali pentru dezvoltarea ulterioară a unui medicament. La corelarea datelor privind activitatea antifungică, cei mai promițători compuși sunt **24c**, **24d**, **24k**, **24m** și **24n**.

Capitolul 4. Sinteza și activitatea antivirală a moleculelor hibride noi care conțin tiazol, 1,2,4-triazol, pirażolină, 1,3,4-tiadiazol, oxindol și analogi ai triptantinului. Activitatea anti-tuberculoasă, antimicrobiană și toxicitatea.

Scheletul 2-aminotiazolic reprezintă un component structural important în dezvoltarea medicamentelor din clasa compușilor heterociclici care conțin sulf și azot. Derivații 2-aminotiazolului sunt larg utilizați în formularea preparatelor medicale pentru tratarea eficientă a

diverselor afecțiuni. În articolul de totalizare [18] sunt prezentați compușii sintetizați recent, în perioada 2008–2020 și care conțin gruparea 2-aminotiazolică. Unicitatea acestui articol de totalizare constă în strategiile de sinteză dezvoltate pentru obținerea diverșilor derivați ai 2-aminotiazolului, inclusiv compușii *N*-substituiți, 3-substituiți, 4-substituiți și multiplu-substituiți. Literatura citată în acest articol de totalizare descrie numeroase căi sintetice pentru obținerea acestor 2-aminotiazoli, asociate cu patru tipuri diferite de activitate biologică (antineoplazică, antioxidantă, antimicrobiană și antiinflamatorie). Această revizuire va fi utilă pentru formarea unor perspective noi în elaborarea schemelor sintetice raționale pentru medicamentele bazate pe 2-aminotiazol.

În articolul [19] sunt prezentate schemele de sinteză și diversele activități biologice ale derivaților 2-aminotiazolului. Articolul de totalizare [20] este dedicat sintezei derivaților oxindolului, care dispun de activități antineoplazice, antimicrobiene, antituberculoase, antivirale, antireumatice, de reducere a presiunii intraoculare și de activitate antileishmanială. În articolul [21] și articolul de totalizare [22] se prezintă sinteza, evaluarea biologică și studiile *in silico* ale unor derivați ai oxindolului în calitate de substanțe antineoplazice.

Ideea creării moleculelor hibride, care reunesc două sau mai multe unități terapeutice într-o singură moleculă, este complet nouă. Această strategie de hibridizare moleculară este utilizată pe scară largă de chimiști în medicină pentru dezvoltarea de noi compuși biologic activi, orientați spre atingerea simultană a mai multor obiective terapeutice.

Pirażolinele reprezintă molecule universale cu un potențial antineoplazic puternic, fapt ce a atras atenția chimiștilor în dezvoltarea acestor structuri. În articolul de totalizare [23] autorii au prezentat diverse date din literatură privind compușii hibrizi ai pirażolinei care conțin fragmente suplimentare heterociclice sau neheterociclice. În general, aceste structuri hibride au manifestat o activitate mai ridicată decât compușii de bază.

Chimia 1,3,4-tiadiazolului reprezintă una dintre cele mai promițătoare direcții de sinteză a medicamentelor noi, datorită diverselor proprietăți farmacologice. Modificarea inelului tiadiazolic conduce la creșterea eficienței și la reducerea toxicității, făcându-l o bază pentru multiple activități biologice. Pe piață există deja o serie de medicamente care conțin inelul 1,3,4-tiadiazolic. În articolul de totalizare [24] autorii au încercat să sistematizeze informația despre derivații de 1,3,4-tiadiazolului sintetizați din 2014 până în prezent, care au o semnificație farmaceutică sporită.

În articolul de totalizare [25–27] autorii au acordat o atenție specială izomerilor 1,2,4-oxadiazolici și 1,3,4-tiadiazolici, deoarece aceștea posedă proprietăți farmacologice semnificative și stabilitate termică remarcabilă, ceea ce îi diferențiază de ceilalți izomeri. Posibilitatea utilizării acestora ca substituenți bioizosterici în dezvoltarea medicamentelor îi face deosebit de valoroși. Autorii analizează modificările structurale ale diverșilor derivați ai oxadiazolului și tiadiazolului,

având în vedere activitatea lor antituberculoasă și antineoplazică. Scopul acestor articole de totalizare este de a examina în detaliu ultimele progrese în studiul izomerilor biologici cheie ai 1,2,4-oxadiazolului și 1,3,4-tiadiazolului, constituind un punct de plecare excelent pentru cercetările viitoare în domeniu.

Autorii [27] examinează derivații 2-amino-1,3,4-tiadiazolului ca un potențial element structural pentru dezvoltarea medicamentelor antimicrobiene promițătoare.

4.1. Sinteza moleculelor hibride noi care conțin tiazol, 1,2,4-triazol, pirazolină, 1,3,4-tiadiazol și oxindol

Pornind de la considerentele de mai sus, am dezvoltat metode de sinteză a moleculelor hibride care conțin tiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,4-triazol, pirazolină și oxindol. Folosind acetofenona **1a** și 2,4-dicloracetofenona **1c** în reacția cu oxindolul **26a** și derivații săi *N*-alchilați **26b–h**, au fost obținute 3-hidroxi-3-(2-oxo-2-ariletil)indolin-2-one, marcate **27a–l**. Ulterior, prin deshidratare într-un amestec de acid acetic și acid clorhidric, au fost sintetizați 3-(2-oxo-2-ariletilen)indolin-2-onele, marcate **28a–k**. Interacțiunea ulterioară cu monohidratul de hidrazină a condus la obținerea derivaților de pirazolină **29a–c** și a compușilor **30–32** (Fig. 4.1).

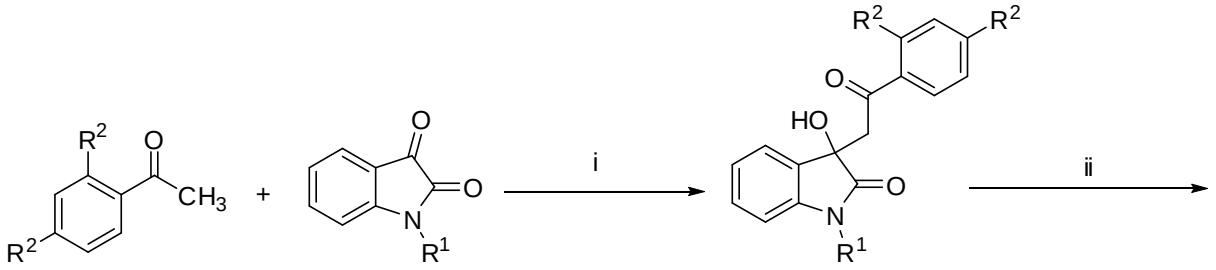
Prin bromurarea triazolilcetonelor corespunzătoare, până la obținerea derivaților monobromurați, și ulterior prin reacția cu tioureea, au fost obținuți derivați ai aminotiazolului **36–40**, cu randamente bune, variind între 77% și 93%. La interacțiunea cu tiosemicarbazida la reflux în anhidrida acetică, s-au obținut derivați acilici ai 1,3,4-tiadiazolului **44–46**, cu randamente de 50–63% (Fig. 4.2).

Din reacția izatinei **26a–h** și acetofenona **1a**, rezultă aldolul **27a** cu un randament de 79%, iar substituția cu 2,4-dicloracetofenona **1d** a redus randamentul aldolului 27b la doar 41%. Acest lucru evidențiază influența substituenților din inelul aromatic, care afectează activitatea grupării metil ca element metilenic în reacția de condensare cu izatina.

Este important de menționat că, în cazul obținerii aldolilor, în reacția dintre izatinele alchilate **27d–l** și acetofenona **1a** sau 2,4-dicloracetofenona **1d**, randamentul produselor finale practic nu depinde de natura substituenților acetofenonei, ele variind între 62% pentru 27f și 99% pentru **27l**.

La deshidratarea aldolilor **27a–b**, obținuți din izatină, într-un amestec de acid acetic și acid clorhidric, randamentul produselor finale **28a–b** a fost de 59%, iar la deshidratarea aldolilor obținuți din izatinele alchilate, randamentul a fost semnificativ mai mare, între 79% și 98%. Aceasta indică faptul că, la deshidratarea aldolilor **27a–b**, are loc rășinizarea care reduce randamentul produsului dorit.

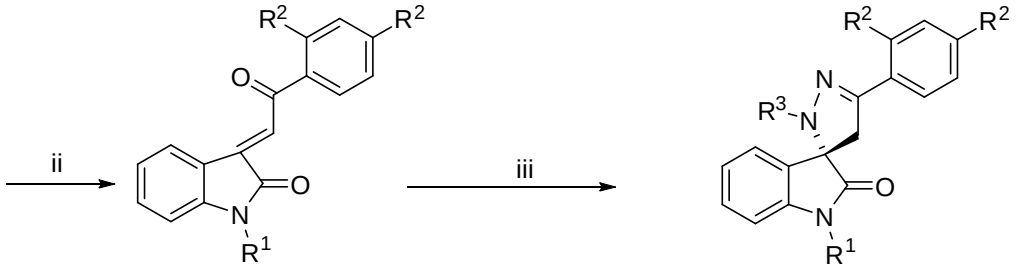
Studiile anterioare privind stereochimia spirocompusului **29a** la atomul C(3), analizat prin difracție de raze X, nu au fost realizate. S-a încercat obținerea monocristalelor potrivite pentru analiza cu difracție de raze X a compusului **29a**, însă aceste încercări nu au avut succes.



1a R^2=H
1c R^2=Cl,

26a R^1=H
26b R^1= CH_3
26c R^1= C_2H_5
26d R^1= C_3H_7
26e R^1= C_4H_9
26f R^1= C_6H_{11}
26g R^1= C_9H_{17}
26h R^1= $C_{10}H_{19}$

27a R^1=H, R^2=H, 79%
27b R^1=H, R^2=Cl, 41%
27c R^1= CH_3, R^2=H, 75%
27d R^1= CH_3, R^2=Cl, 87%
27e R^1= C_2H_5, R^2=H, 68%
27f R^1= C_2H_5, R^2=Cl, 62%
27g R^1= C_3H_7, R^2=H, 78%
27h R^1= C_4H_9, R^2=Cl, 95%
27i R^1= C_6H_{11}, R^2=Cl, 98%
27k R^1= C_9H_{17}, R^2=Cl, 94%
27l R^1= $C_{10}H_{19}$, R^2=Cl, 99%

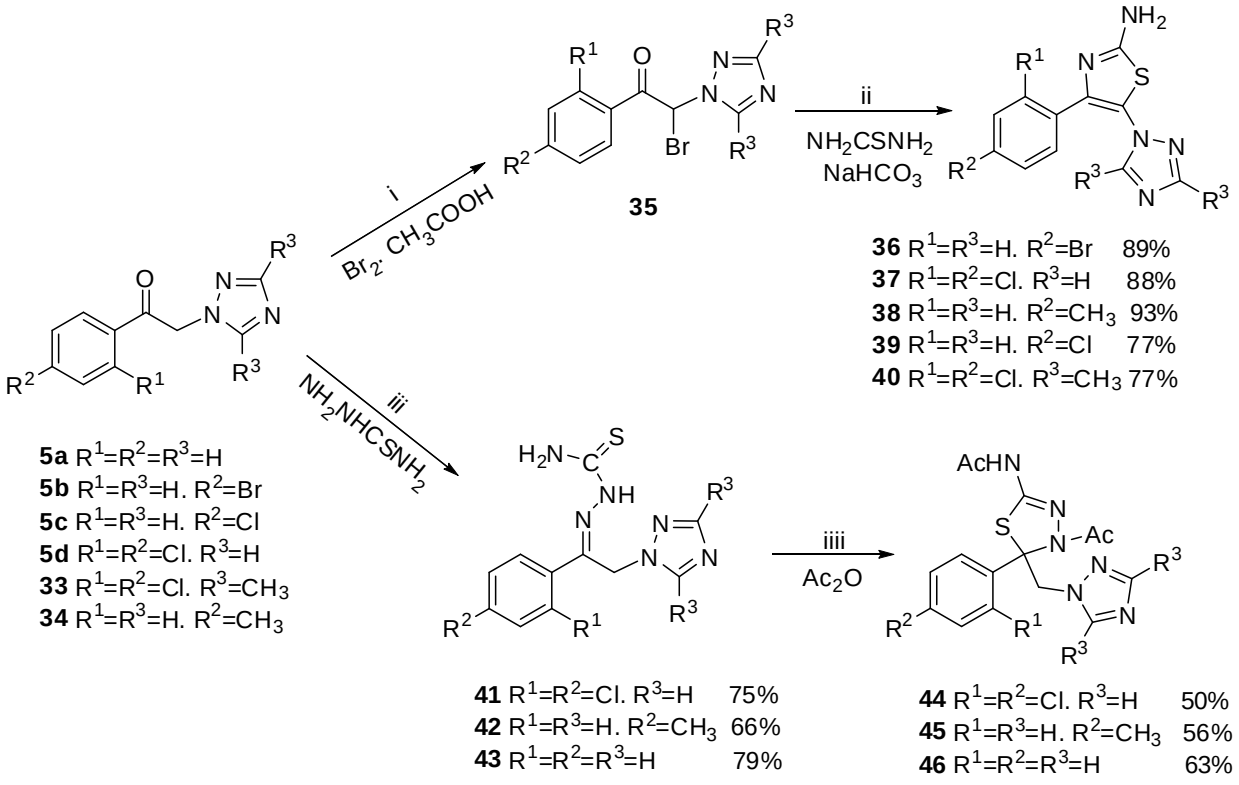


28a R^1=H, R^2=H, 59%
28b R^1=H, R^2=Cl, 59%
28c R^1= CH_3, R^2=H, 85%
28d R^1= CH_3, R^2=Cl, 94%
28e R^1= C_2H_5, R^2=H, 79%
28f R^1= C_2H_5, R^2=Cl, 98%
28g R^1= C_4H_9, R^2=Cl, 94%
28h R^1= C_6H_{11}, R^2=Cl, 97%
28i R^1= C_9H_{17}, R^2=Cl, 93%
28k R^1= $C_{10}H_{19}$, R^2=Cl, 96%

29a R^1=R^2=R^3=H, 66%
29b R^1=R^3=H, R^2=Cl, 38%
29c R^1= CH_3, R^2=Cl,R^3=H 34%
30 R^1= C_2H_5, R^2=Cl, R^3=H 35%
31 R^1= Ac, R^2=H, R^3=Ac, 80%
32 R^1= C_2H_5, R^2=Cl, R^3=Ac, 69%

Reagenţi şi condiţii de reacţie: i) Et_2NH în soluție apoasă de etilenglicol 25% **27c** şi **27e** amestec de H_2O-*i*-PrOH-Et_2NH; ii) un amestec de acizi acetic şi clorhidric la 50°C; iii) NH_2NH_2, C_2H_5OH, reflux, 4-6 ore. Pentru **31** și **32** piridină, anhidridă acetică, 96-100°C, 5 ore.

Fig. 4.1. Schema de sinteză a 3-hidroxi-3-(2-oxo-2-ariletil)indolin-2-onelor (27 a-i), 3-(2-oxo-2-ariletiliden)indolinil-2-onelor (28 a-k) și a derivaților pirazolinici (29a-c) și (30-32)



Reagenţi şi condiţii de reacţie: i) 48% HBr:AcOH 1:1, Br_2, 10°C; ii) tiouree, acetonă apoi etanol, reflux, 2 ore, apoi soluţie apoasă 5% $NaHCO_3$, reflux 5 ore; iii) tiosemicarbazidă, EtOH, 50°C, cat. 30% HCI, reflux, 1-6 ore; iiii) reflux în Ac_2O, 3-6 ore.

Fig. 4.2. Sinteza derivaților amonotiazolici (36-40) și a derivaților 1,3,4-tiadiazoici acilați (44-46)

Compusul **29a** a fost transformat într-un derivat acetilic **31**, după care s-a obținut un monocristal potrivit pentru analiza cu raze X. Studiul monocristalului cu formula $C_{20}H_{17}N_3O_3$ prin cristalografie a arătat, că structura sa moleculară este alcătuită din patru inele: două inele fenilice, un segment pirolidinic și unul pirazolinic (Fig. 4.3). Inelele aromatice sunt aranjate practic în același plan cu fragmentele adiacente pirolidinice, formând un unghi diedru de 1,9(1)° și 1,6(1)°, respectiv. S-a demonstrat, că 3-(2-oxo-2-ariletilen)indolin-2-onele sintetizate ciclizează în reacția cu hidratul de hidrazină, formând spirocompuși cu configurația *S* la atomul C(3) (Fig. 4.3).

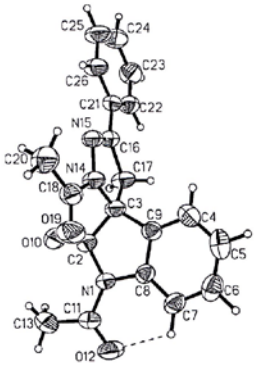


Fig.4.3. Structura moleculară a compusului (31)

4.2. Evaluarea activității biologice

Compușii sintetizați au fost evaluați *in vitro* împotriva liniilor celulare MT-4, MDBK, BHK-21, Vero-76 și a agenților virali precum HIV-1, BVDV, YFC, CVB-2 Sb-1, VSV, VV și HSV-1.

- **Citotoxicitate:** Compușii au manifestat niveluri variate de citotoxicitate. În special, oxindolii **27, 28, 29, 30, 31, 32**, precum și compușii tiazol/triazolici **44** și **46**, s-au dovedit a fi cei mai citotoxici pentru liniile celulare MT-4. Este de remarcat, că compușii **30, 31, 44** și **46** sunt mai toxici decât compusul standard Efavirenz.
- **Activitate antivirală:** Niciunul dintre compuși nu a manifestat activitate împotriva virușilor Reo-1, Sb-1, VSV, RSV, YFV și VV. Pentru virusul bolii bovine (BVDV), cinci compuși – doi din seria oxindolilor (**31** și **32**) și trei din seria triazolilor (**36, 44** și **46**) – au prezentat o activitate moderată, cel mai activ fiind compusul **44**, cu un EC_{50} de 16 μM. Studiile asupra efectului compușilor asupra virusului Coxsackie (CVB-2) au arătat, că doar compușii **32** și **44** au prezentat o activitate moderată (EC_{50} >40 μM și >18 μM, respectiv). Este important de menționat, că unsprezece compuși, printre care **27, 28, 29, 30, 31, 32** și **46**, au manifestat o activitate moderată împotriva HIV-1 (EC_{50} între >16 și >59 μM).

În lumina rezultatelor obținute se poate concluziona că, în general, compușii sintetizați nu sunt la fel de activi ca agenții antivirali standard. Totuși, unii dintre aceștia au demonstrat o activitate bună împotriva virușilor cu genom de ARN monocatenar pozitiv ($ssRNA^+$). În special, în analizele celulare, cei mai eficienți compuși au fost **30, 31, 52, 44** și **46**, manifestând o activitate notabilă împotriva celulelor MT-4, a virusului BVDV și a HIV-1, respectiv.

4.3. Produsul natural triptantinul

Produsul natural triptantinul, indolo[2,1-b]chinazolin-6,12-diona, reprezintă un alcaloid cu bazicitate scăzută. Această substanță de un galben intens este compusă dintr-un inel chinazolinic condensat cu un fragment indolic și două grupări carbonil situate în pozițiile 6 și 12.

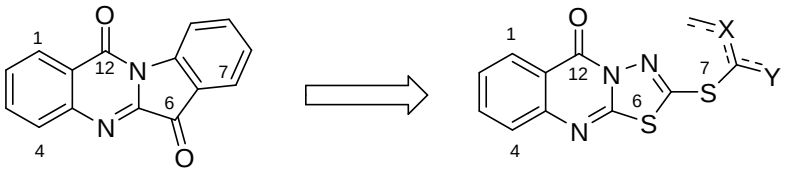
Aceasta a stârnit un interes considerabil ca potențial medicament datorită simplității structurale, ușurinței sintezei diverșilor derivați și spectrului larg de activități biologice. Activitatea sa biologică diversificată include proprietăți antineoplazice, antiinflamatorii, antiprotozoare, antialergice, antimicrobiene și antimicobacteriene.

Studiile realizate de autorii [28,29] s-au concentrat pe sinteza *N*-oximei triptantinului în poziția 6 și pe investigarea acesteia în contextul tratamentului artritei reumatoide, bolii Alzheimer și Parkinson. În articolul de totalizare [30] sunt descrise sintezele compușilor pe bază de triptantin și reacțiile cheie ale acestei clase de compuși.

Triptantinul și derivații săi, care prezintă proprietăți antibacteriene, antiparazitare și antineoplazice, atrag un interes deosebit. S-a realizat o lucrare extinsă privind utilitatea derivaților triptantinului ca coloranți și pigmenți, precum și în domeniul materialelor fotoelectrice. Autorii [31] au sintetizat o serie de derivați ai triptantinului și au investigat activitatea lor împotriva

tuberculozei. Mai mult, studiile [32] au demonstrat că, modificarea structurală a compușilor naturali poate crește semnificativ eficiența și selectivitatea activității biologice și poate reduce considerabil efectele secundare la utilizare.

Pe baza celor menționate, am întreprins dezvoltarea și sinteza unei noi clase de analogi ai triptantinului, denumită TRYP, cu structura generală TRYP-X (vezi Fig. 4.4). S-a evaluat activitatea inhibitorie a acestor compuși împotriva Mtb H37Rv, iar pentru compusul cel mai activ s-a studiat și toxicitatea pe animale.



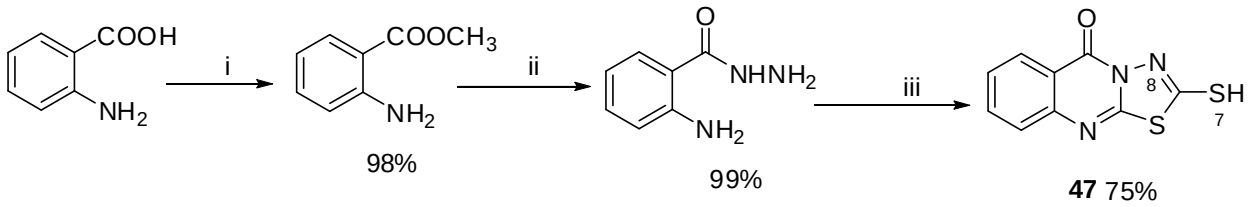
TRYP - indolo[2,1-b]chinazolin-6,12-dionă **TRYP-X**

Fig.4.4. Triptantrinele TRYP и TRYP-X o clasă nouă de analogi sintetici ai triptantrinului

4.4. Sinteza analogilor triptantinului

Am dezvoltat și sintetizat o serie de analogi triciclici ai triptantinului TRYP, care includ diverși substituenți în poziția S(7). Pornind de la acidul antranilic, am obținut eterul metilic, care, ulterior, a reacționat cu monohidratul de hidrazină, formând hidrazida acidului antranilic.

Ulterior, prin reacția cu disulfura de tetrametiltiuram (TMTD) în dimetilformamidă (DMFA), am sintetizat analogul triciclic al triptantinului – 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-b]chinazolin-5-onei (**47**), care conține gruparea mercaptanică (–SH) în poziția a șaptea (Figura 4.5).



Reagenţi şi condiţii de reacţie: i) H_2SO_4, MeOH, reflux, 5 ore; ii) $NH_2NH_2 \cdot H_2O$, reflux 2 ore; iii) TMTD, DMFA, 95°C, 2 ore.

Fig. 4.5. Schema de sinteză a 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-*b*]chinazolin-5-onei (47)

În reacția compusului **47** cu reactivi electrofili se poate obține fie derivatul S(7), fie derivatul N(8), sau un amestec al acestora. În optimizarea reacției de alchilare, folosind diverse baze, compusul **47** a fost alchilat cu 1-iodopropan și cu iodoetan pentru a obține, respectiv, compușii **48** și **49**, utilizând carbonatul de potasiu anhidru și trietilamină. Utilizarea trietilaminei, în loc de K_2CO_3, a condus la creșterea semnificativă a randamentelor (95% și 90%, respectiv). De

remarcat că, în aceste condiții nu s-a observat formarea unui amestec de derivați S(7) și N(8). Structurile compușilor **48** și **49** au fost confirmate prin spectroscopie ^{1}H-NMR, spectroscopie IR și analiză elementală.

Prin reacția compusului **47** cu 1,3-diclorobut-2-ena se obține 2-(3-clorobut-2-eniltio)-5*H*-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-b]chinazolin-5-ona (**50**). Cel mai bun randament (87%) a fost obținut folosind acetona ca solvent și Et_3N ca bază. O reacție similară a compusului **47** cu eterul metilic al acidului monocloracetic conduce la obținerea produsului **51** (randament 80%). Aceeași metodă a fost aplicată cu succes și pentru 4-(clorometil)piridină, obținându-se 2-(piridin-4-ilmetiltio)-5*H*-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-b]chinazolin-5-ona (**52**) (randament 80%).

Având în vedere disponibilitatea și diversitatea largă a metilcetonelor aromatice ω-bromurate comerciale, s-a manifestat interesul pentru obținerea derivaților compusului **47** cu substituenți în nucleul aromatic (NO_2, OMe, Cl, Me, F), precum și a 2-aril-2-bromometil-1,3-dioxolanilor, care se obțin ușor din metilcetonele aromatice corespunzătoare ω-bromurate. Reacția dintre acești compuși ω-bromurați și **47** a fost efectuată în acetona, în prezența trietilaminei, la fierbere; randamentele produselor **54, 55, 57, 59** și **60** au variat între 83% și 97%. În aceste condiții s-au obținut doar produse *S*-alchilate.

Sinteza noilor derivați 2-substituiți ai 5*H*-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-b]chinazolin-5-onei (**56** și **58**) a fost realizată prin alchilarea compusului **47** cu 2-aril-2-bromometil-1,3-dioxolanii corespunzători, în DMFA, folosind carbonat de potasiu anhidru la temperaturi ridicate. Prezența substituenților electronodonatori sau electronoacceptatori nu a avut o influență semnificativă asupra randamentului final; de exemplu, derivații cetonici și 1,3-dioxolanii acestuia cu grupare metoxil în poziția meta- s-au obținut cu randamente de 83% (57) și 78% (58), respectiv. Derivatul 1,3-dioxolanic fără substituenți (**56**) a fost obținut cu randament de 75%.

4.5. Activitatea inhibitorie a analogilor formali ai triptantinului față de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv

Compusul **48** a manifestat o activitate ridicată (până la 100%), în timp ce analogul său etilic, **49**, a prezentat doar 32% inhibiție.

Substituenții cu efecte electron-donatoare și electron-acceptatoare din catena laterală (compușii **50** și **51**) au avut un efect negativ asupra activității antituberculoase (doar 12%).

Introducerea substituenților 4-metilpiridinei și 2-pirimidinei în poziția S(7) nu a crescut semnificativ activitatea (compușii **52** și **53** au înregistrat 11% și 18% activitate, respectiv) comparativ cu **50** și **51**.

Indicele de activitate a fost mai mare pentru derivații cu substituenți 4-nitro (8%) și 4-fluoro (7%) (compușii **54** și **60**, respectiv) decât pentru derivații cu 4-metil și 4-clor (**55** și **59**).

În cazul 1,3-dioxolanilor, s-a observat o activitate moderată pentru compusul **56** și absența activității pentru derivatul său metoxilat **58**.

Astfel, cel mai activ compus identificat împotriva Mtb a fost 2-(propiltio)-5*H*-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-b]chinazolin-5-ona (**48**), care a prezentat și activitate împotriva *Candida albicans* și *Enterococcus faecalis* în teste paralele. Cercetările noastre subliniază importanța cerințelor structurale pentru activitatea antituberculoasă a compusului 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-b]chinazolin-5-ona (**47**) și a prezenței diferiților substituenți în poziția S(7). Activitatea compusului **48** poate fi explicată prin numeroasele interacțiuni hidrofobe cu aminoacizii InhA ai derivatului *S*-propil.

Studiile calitative și cantitative ale efectului antimicrobian al compusului **48** au evidențiat valori ale concentrațiilor minime inhibitorii (CMI) cuprinse între 640 și 20 mg/mL pentru tulpinile investigate. Sensibilitatea a fost deosebit de ridicată la *C. albicans* (ATCC 10231) și *E. faecalis* (ATCC 29212).

Astfel, se poate concluziona, că 2-(propiltio)-5*H*-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-b]chinazolin-5-ona (**48**) prezintă cea mai ridicată activitate antimicrobiană împotriva bacteriilor gram-pozitive, a tulpinilor fungice și un spectru larg de activitate antimicrobiană.

4.6. Studiul toxicității

Studiile de toxicitate acută ale compusului **48** au evidențiat următoarele aspecte:

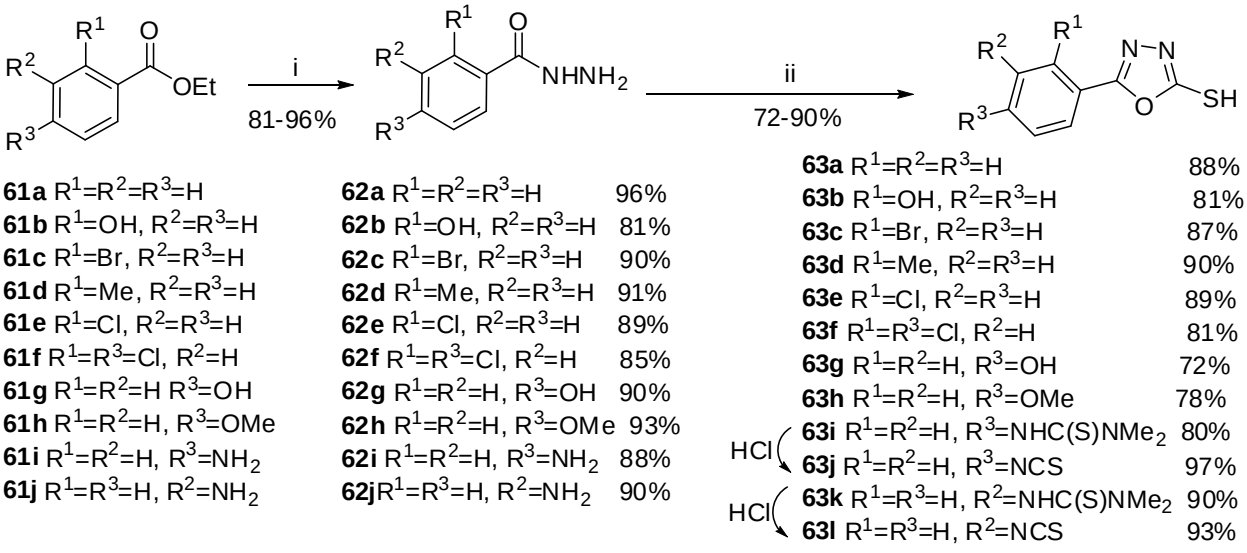
- Nu s-a observat efect letal la animale după administrarea orală a dozelor experimentale cuprinse între 2000 și 5000 mg/kg greutate corporală, iar aspectul exterior al animalelor nu a suferit modificări.
- La doze mai mici (100 și 150 mg/kg), nu s-au remarcat modificări semnificative ale metabolismului lipidelor.
- La doza de 200 mg/kg, grupul experimental a prezentat modificări la nivelul colesterolului total și al fracțiunilor sale comparativ cu grupul de control: nivelul LDL-colesterolului a crescut cu 59,70%; HDL-colesterolul a scăzut cu 25,93%; colesterolul total a crescut cu 14,13%, iar trigliceridele cu 12,39%.

Astfel, compusul testat provoacă modificări dependente de doză în metabolismul lipidelor.

Examinarea histopatologică a ficatului animalelor din grupul experimental a relevat unele modificări minore, cu distrugeri granulare și vacuolare, uneori cu mitoză atipică și binucleare, precum și prezența macronucleelor, indicând o iritație a parenchimului hepatic, dar fără leziuni semnificative de importanță toxicologică. Țesuturile cerebrale nu au prezentat modificări caracteristice leziunilor toxice. Conform ghidului OECD 423, compusul **48** poate fi clasificat ca o substanță de categoria 5, adică netoxic.

Capitolul 5. Sinteza derivaților substituiți ai 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor și a substanțelor cu structură similară

Așa cum s-a remarcat în sursele literare [33–35], o caracteristică specifică a chimiei oxadiazolilor 1,3,4-substituiți în prezent este diversitatea mare a structurilor lor și, în consecință, a proprietăților (inclusiv a activității biologice). În această privință, se impune sarcina dezvoltării unor metode convenabile și eficiente de sinteză, atât pentru oxadiazolii 1,3,4-cunoscuți, cât și pentru analogii acestora. În ultima categorie se numără 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tiolii. Printre avantajele 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor se poate menționa un fapt important: accesibilitatea precursorilor lor – derivați ai acizilor benzoici. O trăsătură structurală distinctivă a oxadiazolilor 1,3,4-substituiți în poziția 5 este prezența formei tautomerice și, ca urmare, existența grupărilor SH sau NH, ceea ce conferă transformărilor chimice și posibilităților sintetice ale acestor substanțe o diversitate remarcabilă. Pentru a extinde lista de compuși, o serie de hidrazide **62a-j** a fost sintetizată din esterii corespunzători ai acizilor benzoici **61a-j**, conform schemei propuse, ilustrată în Figura 5.1.



Reagenţi şi condiţii de reacţie: i) $NH_2NH_2 \cdot H_2O$, EtOH, reflux 2 ore; ii) TMTD, DMFA, 95°C, 4 ore. Pentru a obține **63j** și **63l** dioxan, HCl uscat, 95°C, 2 ore.

Fig 5.1. Schema de sinteză a 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor (63a-l)

5.1. Obținerea 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor

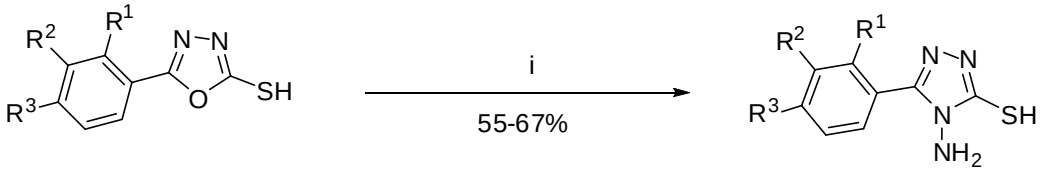
Pornind de la acizii benzoici substituiți, s-au obținut esterii, hidrazidele și, ulterior, prin reacția cu TMTD (disulfură de tetrametiltiuram) în DMFA, s-au sintetizat 1,3,4-oxadiazolii cu randamente bune, conform schemei propuse, așa cum se arată în Figura 7.1. Prin urmare din hidrazidele **62a-j** au fost sintetizați 1,3,4-oxadiazolii **63a-i** și **63k**. Tratarea soluțiilor **63i** și **63k** în

dioxan cu HCl gazos a condus la conversia tioureelor **63i** și **63k** în izotiocianați **63j** și **63l** (Figura 5.1).

5.2. Transformările 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor în 4-amino-1,2,4-triazoli substituiți

Principalele metode de sinteză ale 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolului 4*N*-substituit, presupun fie fierberea oxadiazolilor 2-mercapto 5-substituiți cu hidratul de hidrazină, fie tratarea hidrazidelor acizilor cu sulfura de carbon într-o soluție alcoolică de KOH, urmată de reacția produsului format cu hidratul de hidrazină, fie condensarea tiocarbondihidrazinei cu acizii carboxilici sau cu derivații lor. În cazul transformărilor grupării metil din acetofenonă și a derivaților săi, se remarcă interesul pentru cetonele *α*- și *α,α*-halogenate aromatice, care reprezintă sintoni convenabili în sinteza diverșilor compuși heterociclici [37].

Alegerea substratelor inițiale **63b, 63g, 63i, 63j, 63k** și **63l** s-a bazat, în primul rând, pe interesul practic legat de dezvoltarea metodelor de sinteză ale derivaților corespunzători ai 1*H*-1,2,4-triazolului. De asemenea, există un interes pentru macroheterocicli, care au aplicații extinse ca substanțe biologic active. La încălzirea 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tiolului **63b**, cu un exces de NH_2NH_2 conform metodei [38] (vezi Figura 5.2), s-a obținut o substanță cristalină **64a**, cu un randament de 65%. Înlocuirea 5-(2-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiolului **63b** cu 5-(4-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiolul **63g** în reacția de hidrazinoliză nu a influențat semnificativ viteza reacției și randamentul (67%) al 4-amino(4-amino-5-sulfanil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenolului **64b**. Este de remarcat, că **64b** prezintă un punct de topire mai ridicat comparativ cu izomerul **64a**.



63b R^1=OH, R^2=R^3=H
63g R^1=R^2=H, R^3=OH
63j R^1=R^2=H, R^3=SCN
63l R^1=R^3=H, R^2=SCN

64a R^1=OH, R^2=R^3=H 65%
64b R^1=R^2=H, R^3=OH 67%
64c R^1=R^2=H, R^3=NHC(S)$NHNH_2$ 55%
64d R^1=R^3=H, R^2=NHC(S)$NHNH_2$ 61%

Reagenţi şi condiţii de reacţie: i) $NH_2NH_2 \cdot H_2O$, EtOH, reflux, 5 ore.

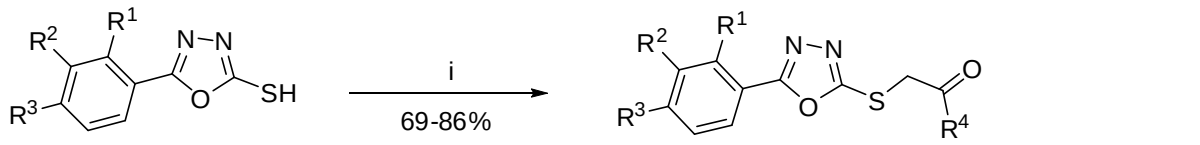
Fig. 5.2. Schema de sinteză a 4-amino-5-mercapto-1*H*-1,2,4-triazolilor (64a-d)

Compusul **64c** a fost obținut cu un randament de 55% prin reacția izotiocianatului **63j** cu un exces de NH_2NH_2. Astfel, se demonstrează că, pe lângă formarea 4-amino-5-mercapto-1*H*-1,2,4-triazolului, are loc și formarea unui fragment ariltiamidohidrazinic, al compusului **64c**.

Ulterior, în condiții similare, s-a utilizat izotiocianatul **63l**. La fel ca și compusul anterior **64c**, produsul **64d** este o substanță cristalină, iar structura sa este confirmată prin date spectrale.

După sinteza 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor **64a–d**, s-a realizat sinteza tioeterilor cu gruparea ceto- în catena laterală. Gruparea mercaptanică SH poate reacționa cu reactivi nucleofili, conducând la un număr mare de derivați, interesanți pentru sinteza derivaților 1,2,4-triazolici. Tioeterul alchilat prin gruparea SH, 1,3,4-oxadiazolul **65a**, a fost sintetizat prin reacția în cantități echimolare a tiolului **63k** cu 2-bromo-1-feniletanona și Et_3N în soluție de acetonă la temperatura camerei (vezi Figura 5.3), cu randament de 80%.

La reacția dintre **63i** și 2-brom-1-feniletanona în condiții similare s-a obținut produsul **65b** (randament 86%), structura căruia a fost confirmată prin date spectrale și analitice. Următoarea etapă a constat în optimizarea condițiilor de sinteză a substanțelor care conțin gruparea izotiocianat în structura lor, **66a** și **66b** (vezi Figura 5.3). În condiții similare de sinteză a compusului **65a**, reacția de alchilare a tiolului **63l** a condus la formarea esterului **66a** (randament 69%). Structura produsului **66a** a fost confirmată prin analiza elementală, spectroscopie IR și RMN. S-a remarcat o creștere a randamentului de obținere a produsului **66b** (78%), comparativ cu **66a** (69%).



63b R^1=OH, R^2=R^3=H
63g R^1=R^2=H, R^3=OH
63i R^1=R^2=H, R^3=NHC(S)NMe_2
63j R^1=R^2=H, R^3=SCN
63k R^1=R^3=H, R^2=NHC(S)NMe_2
63l R^1=R^3=H, R^2=SCN

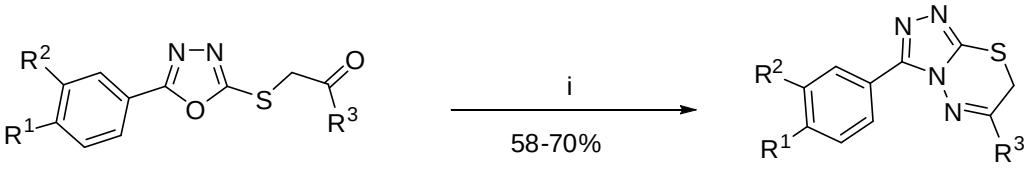
65a R^1=R^3=H, R^2=NHC(S)NMe, R^4=Ph, 80%
65b R^1=R^2=H, R^3=NHC(S)NMe_2, R^4=Ph, 86%
66a R^1=R^3=H, R^2=SCN, R^4=Ph 69%
66b R^1=R^2=H, R^3=NCS, R^4=Ph 78%
67a R^1=R^3=H, R^2=SCN, R^4=2-naftil 78%
67b R^1=R^2=H, R^3=SCN, R^4=2-naftil 82%
68a R^1=R^3=H, R^2=NHC(S)NH$(CH_2)_2$OH, R^4=2-naftil, 77%
68b R^1=R^2=H, R^3=NHC(S)NH$(CH_2)_2$OH, R^4=2-naftil, 83%

Reactivi și condiții de reacție: i) trietilamină, acetonă, bromură de ω-fenacil corespunzătoare, 40°C, 1 oră. Pentru **68a** și **68b**, benzen, monoetanolamină, reflux 2 ore.

Fig. 5.3. Schema de sinteză a tioeterilor 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor (65a-b, 66a-b, 67a-b, și 68a-b)

Înlocuirea 2-bromo-1-feniletanonei cu 2-bromo-1-(naftalen-2-il)etanona, pentru obținerea compușilor **67a** și **67b**, randamentele și viteza reacțiilor au rămas practic neschimbate. Ulterior, produsele **67a** și **67b** au fost supuse reacției cu monoetanolamina. Conform datelor spectrale, moleculele **68a** și **68b** sunt produsele care conțin fragmente de 1,3,4-oxadiazolice, fragmente aromatice și 2-hidroxiamino(tioxo)amina. Produsul **68a** este o substanță cu punct de topire mai scăzut decât regioizomerul său **68b**.

Etapa următoare a constat în stabilirea condițiilor optime de ciclizare a cetonelor **65a–b, 66a–b, 68a–b** în derivați ai 1,2,4-triazolului (vezi Figura 5.4). Condensarea cetoizotiocianatului **66a** cu hidratul de hidrazină, în acid acetic la fierbere, a dat produsul **69a** cu randament de 58%.



65a R^1=H, R^2=NHC(S)NMe_2, R^3=Ph
65b R^1=NHC(S)NMe_2, R^2=H, R^3=Ph
66a R^1=H, R^2=SCN, R^3=Ph
66b R^1=SCN, R^2=H, R^3=Ph
68a R^1=H, R^2=NHC(S)NH$(CH_2)_2$OH, R^3=2-naftil
68b R^1=NHC(S)NH$(CH_2)_2$OH, R^2=H, R^3=2-naftil

69a R^1=H, R^2=NHC(S)$NHNH_2$, R^3=Ph 58%
69b R^1=NHC(S)$NHNH_2$, R^2=H, R^3=Ph 66%
69c R^1=H, R^2=NHC(S)NMe_2, R^3=Ph 61%
69d R^1=NHC(S)NMe_2, R^2=H, R^3=Ph 65%
69e R^1=H, R^2=NHC(S)NH$(CH_2)_2$OH, R^3=2-naftil 61%
69f R^1=NHC(S)NH$(CH_2)_2$OH, R^2=H, R^3=2-naftil 70%

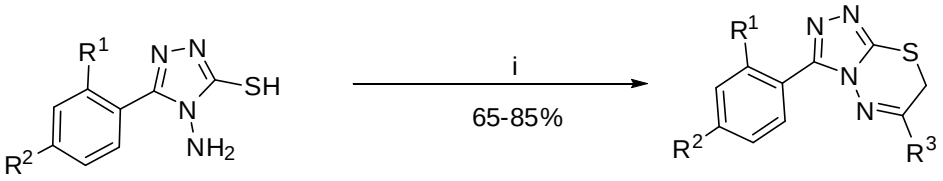
Reagenţi şi condiţii de reacţie: i) $NH_2NH_2 \cdot H_2O$, acid acetic, reflux, 5 ore.

Fig 5.4. Schema de siteză a tioeterilor biciclici (69a-f)

Înlocuirea cetoizotiocianatului **66a** cu regioizomerul **66b**, în reacția de ciclizare cu NH_2NH_2, a condus la compusul **69b** (randament 66%). S-a demonstrat, că tiomercaptoaminele **69c** și **69d** din seria discutată pot fi sintetizate în condiții similare prin ciclizarea cetonelor **65a** și **65b**, cu randamente de 61% și 65%, respectiv. Structura compușilor **69c** și **69d** este confirmată prin date spectrale.

Compușii **69e** și **69f** au fost obținuți prin fierberea oxadiazolilor **68a** și **68b** cu hidratul de hidrazină în acid acetic. S-a remarcat o creștere a randamentului de la 61% la 70% la trecerea de la **68a** la **68b**. Produsele **69e** și **69f** au fost caracterizate prin metode spectroscopice.

După dezvoltarea sintezei produselor biciclice **69a–f** din oxadiazolii **65a–b, 66a–b** și **68a–b**, s-a studiat reacția de ciclizare a aminotriazolului **64a** pentru a dezvolta o cale alternativă de obținere a substanțelor biciclice cu structuri similare ce conțin grupare hidroxil în nucleul aromatic (vezi Figura 5.5).



64a R^1=OH, R^2=H
64b R^1=H, R^2=OH

70a	R^1=OH, R^2=H, R^3=Ph	68%
70b	R^1=H R^2=OH, R^3=Ph	74%
71a	R^1=OH, R^2=H, R^3=4-$CH_3C_6H_4$	83%
71b	R^1=H R^2=OH, R^3=4-$CH_3C_6H_4$	85%
72a	R^1=OH, R^2=H, R^3=4-FC_6H_4	65%
72b	R^1=H R^2=OH, R^3=4-FC_6H_4	78%
73a	R^1=OH, R^2=H, R^3=2,4-$Cl_2C_6H_3$	65%
73b	R^1=H R^2=OH, R^3=2,4-$Cl_2C_6H_3$	78%
74a	R^1=OH, R^2=H, R^3=2-naftil	69%
74b	R^1=H R^2=OH, R^3=2-naftil	73%

Reactivi și condiții de reacție: i) EtOH, bromură de ω-fenacil corespunzătoare, reflux, 6 ore.

Fig. 5.5. Schema de sinteză a tioeterilor biciclici (70a-74b)

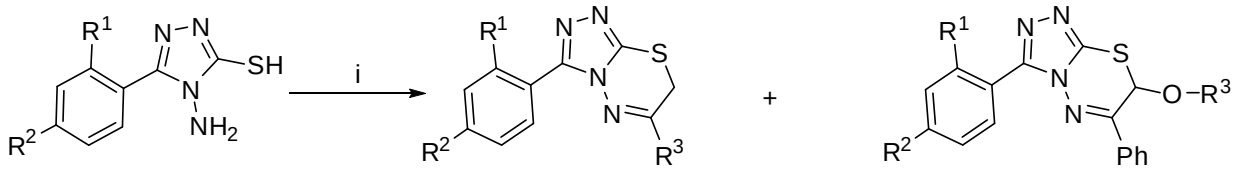
Condensarea aminotiolului **64a** cu bromura de fenacil a durat 6 ore, rezultând compusul **70a** (randament 68%). Înlocuirea aminotiolului **64a** cu aminotiolul **64b** nu a influențat semnificativ cursul reacției, confirmat și de randamentul ridicat al produsului **70b** (74%). Următoarea etapă a constat în reacția de condensare a aminelor **64a–b** cu 2-bromo-1-*p*-toliletanona; în ambele cazuri timpul de reacție a rămas practic neschimbat, iar produșii noi **71a** și **71b** au fost izolați cu randamente de 83% și 85%, respectiv, iar structura lor este confirmată spectral. S-a studiat și posibilitatea condensării pe exemplul bromurii de 4-fluorofenacil. Reacția aminei **64a**, efectuată la fierbere în etanol, a condus cu randament de 65% la compusul fluorurat **72a**; cel de-al doilea omolog fluorurat, **72b**, a înregistrat cel mai bun randament (78%).

Se știe, că prezența unui fragment 2,4-diclorofenilic în moleculă poate, în anumite cazuri, să conducă la apariția sau creșterea activității biologice. În cadrul acestui studiu, compușii **73a–b**, care conțin fragmentul 2,4-diclorofenilic, au fost sintetizați din aminotiolii **64a–b** și 2-bromo-1-(2,4-diclorofenil)etanona (vezi Figura 5.5).

Apoi s-a studiat reacția de ciclizare a aminotiolului **64a** în prezența 2-bromo-1-(naftalen-2-il)etanona, efectuată prin fierbere în etanol. Produsul principal a fost un alcool cristalin **74a** (randament 69%).

Ulterior, s-a investigat reacția de interacțiune a 4-amino-5-aril-1,2,4-triazol-3-tiolului cu *α,α*-dibromoacetofenona, care poate proceda fie prin ciclocondensare (ca în exemplul cu *α*-bromacetofenonei), fie prin reacție de substituție ce implică un alt atom de brom, dând produse biciclice funcționalizate. Folosind alcoolii în calitate de solvenți este posibilă formarea esterilor heterociclici, de interes separat pentru studiul proprietăților, inclusiv biologice [37].

Pentru dezvoltarea metodologiei de obținere a alcoxiderivaților 6-fenil-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadizin-3-il)fenolilor, am investigat, pe baza reacției dintre 2-aminotio- (4-amino-5-mercapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenol 64a și 4-amino-(4-amino-5-mercapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenol **64b** cu *α,α*-dibromoacetofenona, influența naturii solventului asupra randamentului și compoziției produselor obținute. S-a stabilit că, în toate cazurile, pe lângă produsele **70a** și **70b** descrise mai sus, se formează și substanțe mai puțin polare, denumite **75a–h** (vezi Figura 5.6).



64a R^1=OH, R^2=H
64b R^1=H, R^2=OH

70a R^1=OH, R^2=H 18-20%
70b R^1=H R^2=OH 22-25%

75a	R^1=OH, R^2=H, R^3=Et	36%
75b	R^1=H R^2=OH, R^3=Et	24%
75c	R^1=OH, R^2=H, R^3=*i*Pr	27%
75d	R^1=H R^2=OH, R^3=*i*Pr	35%
75e	R^1=OH, R^2=H, R^3=neopentil	14%
75f	R^1=H R^2=OH, R^3=neopentil	12%
75g	R^1=OH, R^2=H, R^3=*i*Bu	19%
75h	R^1=H R^2=OH, R^3=*i*Bu	19%

Reactivi și condiții de reacție: i) $Br_2CHCOPh$, R^3OH reflux, apoi NH_4OH.

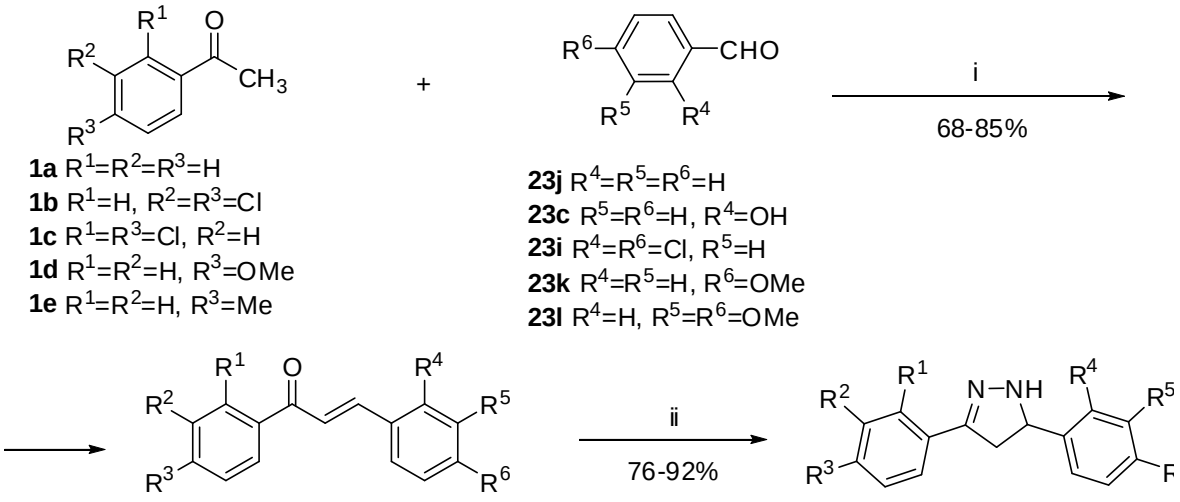
Fig. 5.6. Schema de sinteză a alcoxi 6-fenil-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiazidin-3-il)fenolilor (75a-h)

Reacția s-a efectuat într-o atmosferă inertă, la temperatura de fierbere a alcoolului corespunzător (EtOH, i-PrOH, i-BuOH, t-$BuCH_2OH$), timp de 4–6 ore, cu reagenți în raport echimolar. Este de remarcat că, în toate experimentele cu 2-aminotio-(4-amino-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenol **64a** și 4-aminotio-(4-amino-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenol **64b**, s-au izolat produsele **70a** și **70b**, a căror caracterizare fizico-chimică a fost confirmată și corespunde celor prezentate anterior.

5.3. Sinteza [(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-il)aril]-3,5-diaril-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carbotioamidelor

În aceast capitol, eforturile noastre s-au concentrat pe dezvoltarea metodelor de sinteză a unei serii noi, până atunci necunoscute, de [(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-il)aril]-3,5-diaril-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carbotioamidelor, care conțin grupări farmacofore. Acești compuși pot fi considerați derivați ai tiosemicarbazidelor ciclice.

Substanțele de plecare pentru sinteza pirazolinelor **77a–h** au fost 1,3-diaril-2-propen-1-onele **76** și **76a–h**, obținute prin condensarea catalizată de hidroxid de sodiu a acetofenonelor substituite cu benzaldehidele **23c, i, j, k, l**. Prezența legăturii duble reactive în halconi îi face sintoni convenabili pentru sinteza pirazolinelor funcționalizate. De asemenea, 1,3,4-oxadiazol-2-tionele 5-substituite reprezintă compuși interesanți din punct de vedere al proprietăților lor chimice.



1a $R^1=R^2=R^3=H$
1b $R^1=H$, $R^2=R^3=Cl$
1c $R^1=R^3=Cl$, $R^2=H$
1d $R^1=R^2=H$, $R^3=OMe$
1e $R^1=R^2=H$, $R^3=Me$

23j $R^4=R^5=R^6=H$
23c $R^5=R^6=H$, $R^4=OH$
23i $R^4=R^6=Cl$, $R^5=H$
23k $R^4=R^5=H$, $R^6=OMe$
23l $R^4=H$, $R^5=R^6=OMe$

76 $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=R^6=H$ 81%
76a $R^1=R^2=R^3=R^5=R^6=H$, $R^4=OH$ 85%
76b $R^1=R^5=H$, $R^2=R^3=R^4=R^6=Cl$ 78%
76c $R^1=R^3=R^4=R^6=Cl$, $R^2=R^5=H$ 75%
76d $R^1=R^2=R^4=R^5=H$, $R^3=R^6=OMe$ 82%
76e $R^1=R^2=R^3=R^4=H$, $R^5=R^6=OMe$ 61%
76f $R^1=R^5=H$, $R^2=R^3=Cl$, $R^5=R^6=OMe$ 76%
76g $R^1=R^3=Cl$, $R^2=R^4=H$, $R^5=R^6=OMe$ 68%
76h $R^1=R^2=R^4=R^5=H$, $R^3=Me$, $R^6=OMe$ 72%

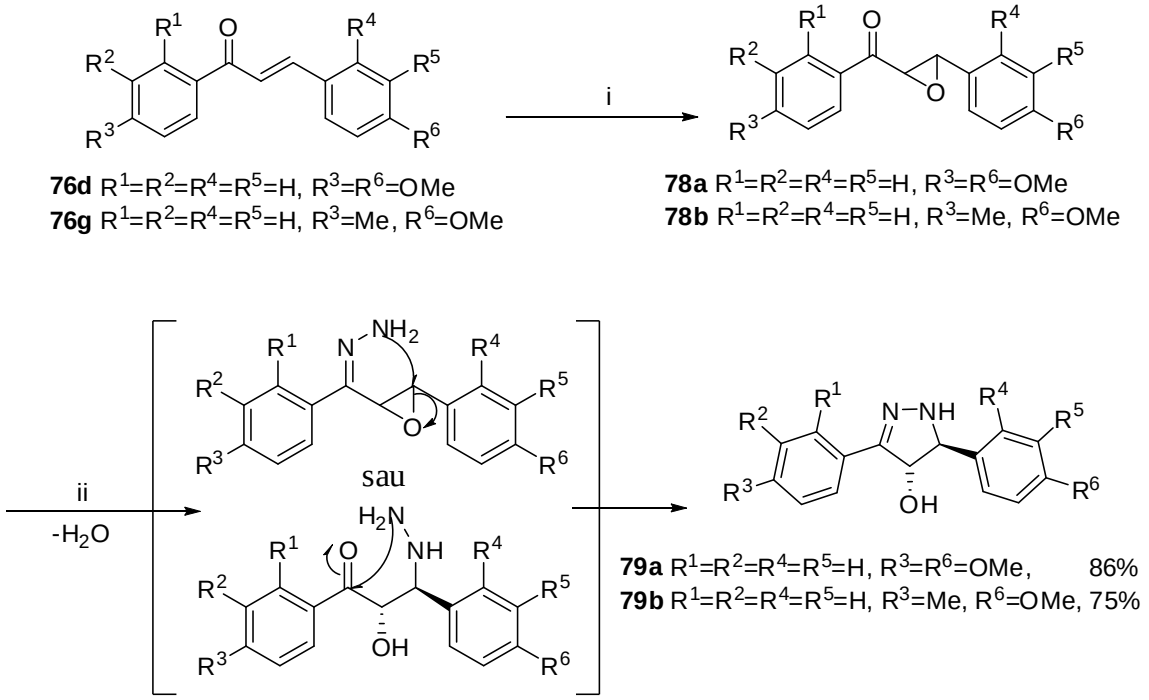
77a $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=R^6=H$
77b $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=H$, $R^4=OH$
77c $R^1=R^5=H$, $R^2=R^3=R^4=R^6=Cl$
77d $R^1=R^3=R^4=R^6=Cl$, $R^2=R^5=H$
77e $R^1=R^2=R^5=R^6=H$, $R^3=R^6=OMe$
77f $R^1=R^2=R^3=R^6=H$, $R^5=R^6=OMe$
77g $R^1=R^6=H$, $R^2=R^3=Cl$, $R^5=R^6=OM$
77h $R^1=R^3=Cl$, $R^2=R^6=H$, $R^5=R^6=OM$

Reactivi și condiții de reacție: i) NaOH (cat.), EtOH, t.c.; ii) NH_2NH_2 , EtOH, reflux,

Fig.5.7. Schema de sinteză a pirazolinelor (77a-h)

Sintezele calconelor se realizează în alcool, iar catalizatorul reacției este hidroxidul de sodiu, la temperatura camerei timp de 5 ore. Calconele sintetizate **76** și **76a-h**, prin reacția cu hidratul de hidrazină în etanol la fierbere, au condus la pirazolinele corespunzătoare **77a-h** (Figura 5.7.). Datele fizico-chimice ale compușilor sintetizați **77a-h** sunt prezentate în partea experimentală.

La tratarea calconelor **76d** și **76g** cu o soluție de hidroxid de sodiu într-un amestec de metanol și acetonă cu peroxid de hidrogen, se formează oxiranii instabili corespunzători **78a** și **78b** (Figura 5.8.).



76d R^1=R^2=R^4=R^5=H, R^3=R^6=OMe
76g R^1=R^2=R^4=R^5=H, R^3=Me, R^6=OMe

78a R^1=R^2=R^4=R^5=H, R^3=R^6=OMe
78b R^1=R^2=R^4=R^5=H, R^3=Me, R^6=OMe

79a R^1=R^2=R^4=R^5=H, R^3=R^6=OMe, 86%
79b R^1=R^2=R^4=R^5=H, R^3=Me, R^6=OMe, 75%

Reactivi și condiții de reacție: i) NaOH, H_2O_2, MeOH, acetonă, 5°C; ii) NH_2NH_2.

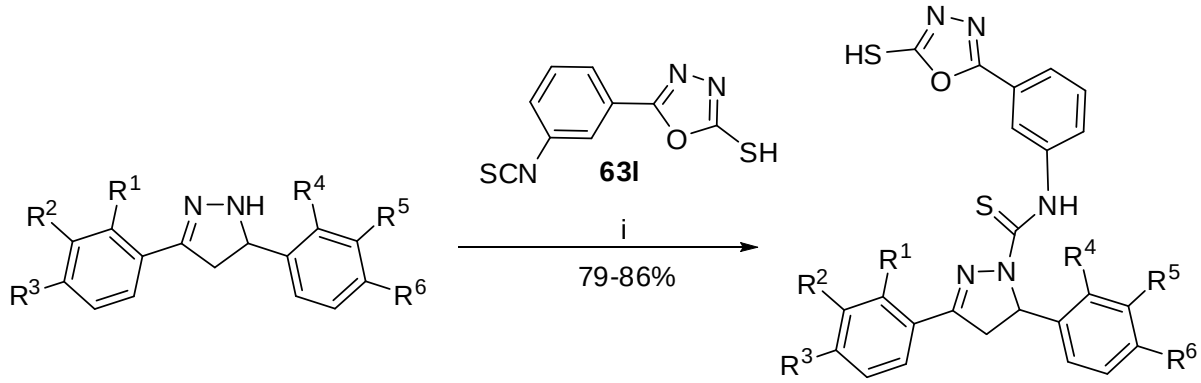
Fig.5.8. Schema de sinteză a pirazolinelor (79a și 79b)

Epoxizii **78a** și **78b** reacționează cu hidratul de hidrazină în etanol fierbinte, ducând la derivații 4-hidroxi-pirazolinelor **79a** și **79b**.

Ulterior, am investigat reacțiile izotiocianaților cu pirazolinele. S-a demonstrat că, pirazolinele **77a-h** reacționează cu compusul **63l** în etanol fierbinte, formând *N*-(3-(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3,5-di-aril-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carbotiouamidele țintă **80a-h** (Figura 5.9.).

În mod similar, izotiocianatul **63j** reacționează cu 4,5-dihidro-1*H*-pirazolinele **77a-h**, ducând la formarea carbotioamidelor **81a-h** (Figura 5.10.).

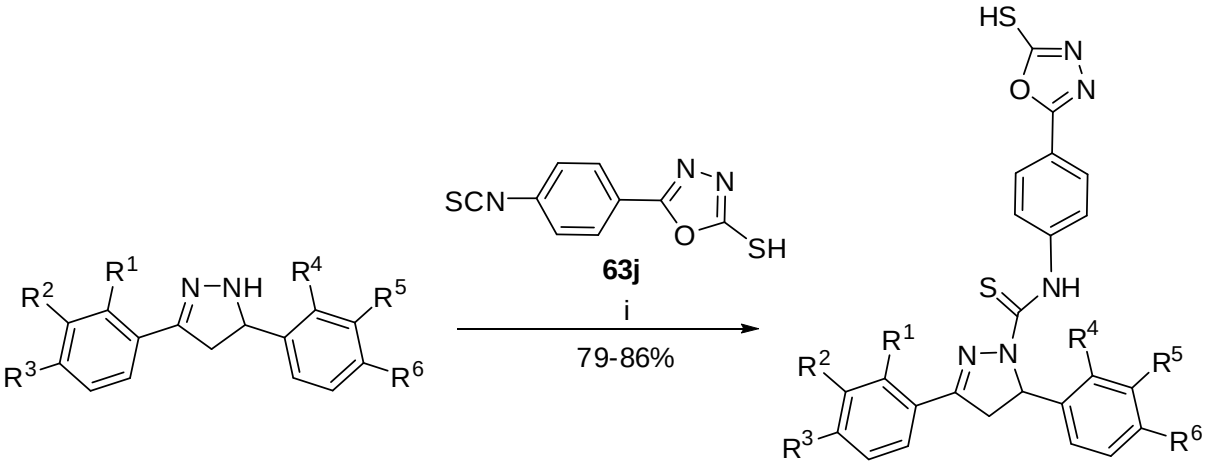
Se știe, că tiocarbamații se formează prin reacția izotiocianaților cu diverși alcooli. În reacția 4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-olilor **79a** și **79b** cu izotiocianații **63j** și **63l**, se poate obține fie derivatul de carbotiimid, fie tiocarbamatul, sau un amestec al ambilor. În condițiile noastre experimentale s-a observat formarea unui singur tip de compus, **82a–d**, (Figura 5.11.), a căror structură a fost confirmată analitic.



77a $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=R^6=H$	**80a** $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=R^6=H$	86%
77b $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=H$, $R^4=OH$	**80b** $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=H$, $R^4=OH$	79%
77c $R^1=R^5=H$, $R^2=R^3=R^4=R^6=Cl$	**80c** $R^1=R^5=H$, $R^2=R^3=R^4=R^6=Cl$	86%
77d $R^1=R^3=R^4=R^6=Cl$, $R^2=R^5=H$	**80d** $R^1=R^3=R^4=R^6=Cl$, $R^2=R^5=H$	81%
77e $R^1=R^2=R^5=R^6=H$, $R^3=R^6=OMe$	**80e** $R^1=R^2=R^5=R^6=H$, $R^3=R^6=OMe$	73%
77f $R^1=R^2=R^3=R^6=H$, $R^5=R^6=OMe$	**80f** $R^1=R^2=R^3=R^6=H$, $R^5=R^6=OMe$	81%
77g $R^1=R^6=H$, $R^2=R^3=Cl$, $R^5=R^6=OMe$	**80g** $R^1=R^6=H$, $R^2=R^3=Cl$, $R^5=R^6=OMe$	83%
77h $R^1=R^3=Cl$, $R^2=R^6=H$, $R^5=R^6=OMe$	**80h** $R^1=R^3=Cl$, $R^2=R^6=H$, $R^5=R^6=OMe$	82%

Reactivi și condiții de reacție: i) EtOH, reflux, 5 ore.

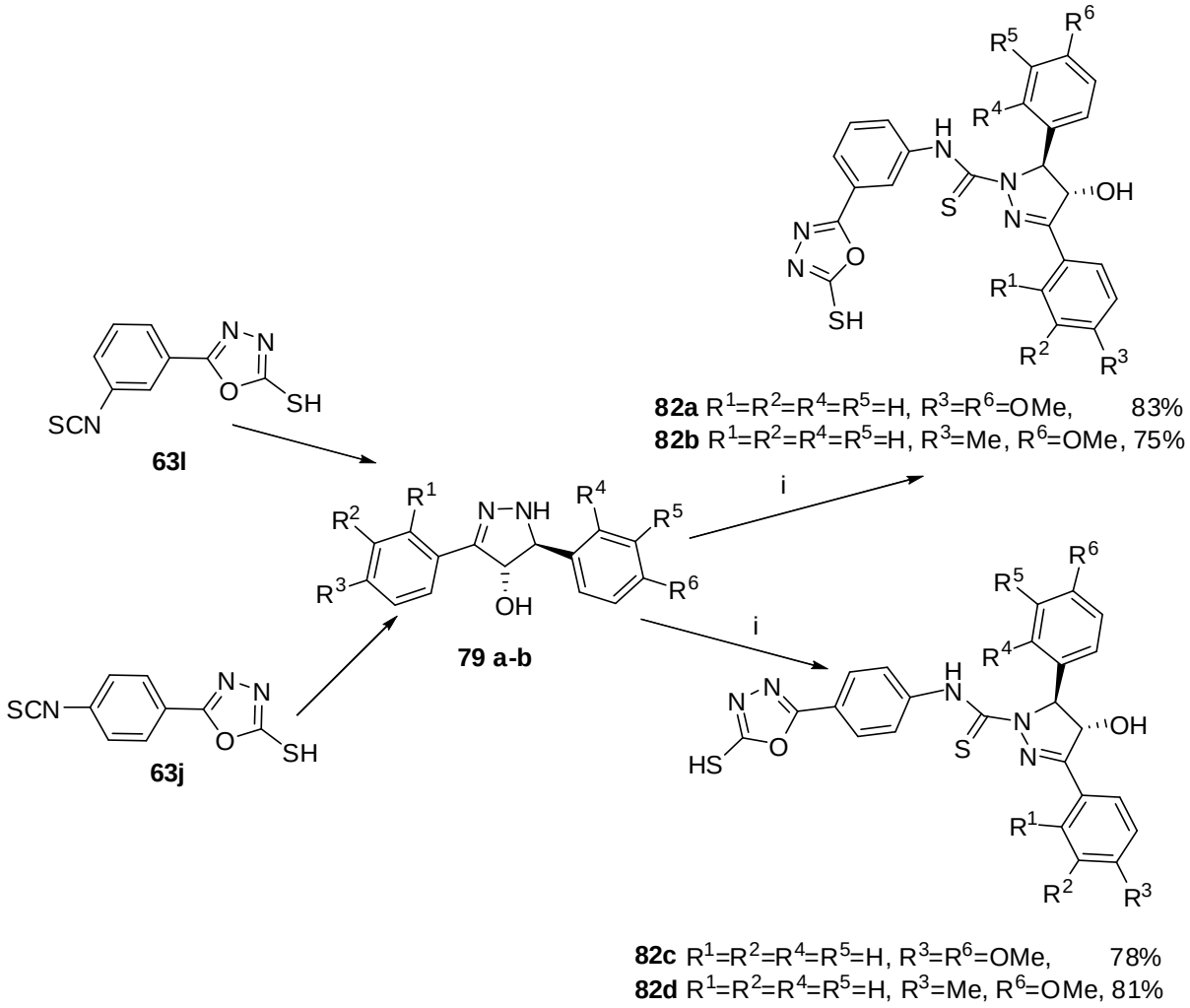
Fig.5.9. Schema de sinteză a carbotioamidelor (80a-h)



77a $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=R^6=H$	**81a** $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=R^6=H$	81%
77b $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=H$, $R^4=OH$	**81b** $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=H$, $R^4=OH$	77%
77c $R^1=R^5=H$, $R^2=R^3=R^4=R^6=Cl$	**81c** $R^1=R^5=H$, $R^2=R^3=R^4=R^6=Cl$	81%
77d $R^1=R^3=R^4=R^6=Cl$, $R^2=R^5=H$	**81d** $R^1=R^3=R^4=R^6=Cl$, $R^2=R^5=H$	78%
77e $R^1=R^2=R^5=R^6=H$, $R^3=R^6=OMe$	**81e** $R^1=R^2=R^5=R^6=H$, $R^3=R^6=OMe$	68%
77f $R^1=R^2=R^3=R^6=H$, $R^5=R^6=OMe$	**81f** $R^1=R^2=R^3=R^6=H$, $R^5=R^6=OMe$	74%
77g $R^1=R^6=H$, $R^2=R^3=Cl$, $R^5=R^6=OMe$	**81g** $R^1=R^6=H$, $R^2=R^3=Cl$, $R^5=R^6=OMe$	87%
77h $R^1=R^3=Cl$, $R^2=R^6=H$, $R^5=R^6=OMe$	**81h** $R^1=R^3=Cl$, $R^2=R^6=H$, $R^5=R^6=OMe$	87%

Reactivi și condiții de reacție: i) EtOH, reflux, 5 ore.

Fig. 5.10. Schema de sinteză a carbotioamidelor (81 a-h)

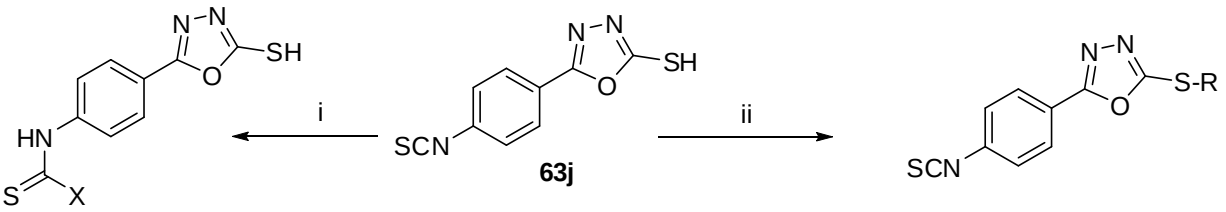


Reactivi și condiții de reacție: i) EtOH, reflux, 5 ore.

Fig. 5.11. Schema de sinteză a carbotioamidelor 82 a-d

Capitolul 6. Sinteza, structura și activitatea anti-tuberculoasă a 1,3,4-oxadiazolilor 2,5-disubstituiți

În această lucrare am realizat sinteza și am studiat dependența activității antituberculoase a unei serii noi de derivați ai tiosemicarbazinei, care conțin fragmente de oxadiazol 1,3,4-substituit. S-a stabilit că, prin reacția compusului 2-mercapto-5-(4-izotiocianatofenil)-1,3,4-oxadiazolului **63j** cu diverse amine în benzen, se obțin tiocarbamidele **83a–i**, cu randamente între 68% și 92%. Sulfurile **84a–h** au fost obținute prin tratarea tiolului **63j** cu halogenuri de alchil. În funcție de agentul de alchilare utilizat, sinteza s-a desfășurat fie în acetonă în prezența Et_3N, fie în DMFA în prezența carbonatului de potasiu (pentru compusul **84d**). Pentru compusul **84b**, raportul optim între **63j**, clorhidratul 4-(clorometil)piridinei și trietilamină a fost de 1:1:2 (Figura 6.1).



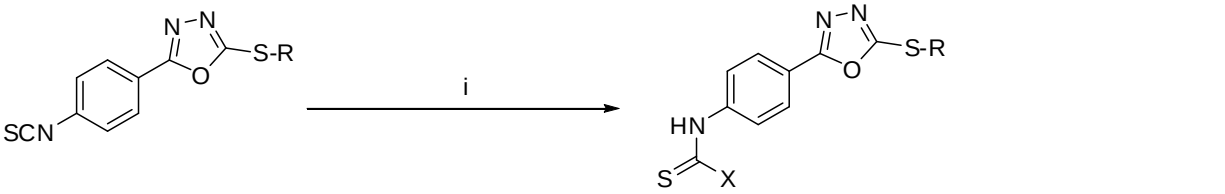
83a X=NHMe 70%
83b X=NH_2 72%
83c X=NHEt 75%
83d X=piperidil 68%
83e X=$NH(CH_2)_2OH$ 92%
83f X=$NHNMe_2$ 84%
83g X=NH-p-tolil 88%
83h X=NH-alil 73%
83i X=$NHNH_2$ 68%

84a R= Me 90%
84b R= 4-piridilmetil 80%
84c R= benzil 81%
84d R= 2-pirimidil 65%
84e R= 4-F-fenacil 91%
84f R= fenacil 78%
84g R= 2,4-diclorofenacil 83%
84h R= alil 94%

Reactivi și condiții de reacție: i) amina corespunzătoare, benzen, reflux; ii) derivatul halogenat corespunzător, K_2CO_3/DMF sau acetonă/Et_3N.

Fig. 6.1. Schema de sinteză a tioureelor 83a-i și tioeterilor 83a-h

Interacțiunea 5-[(4-)izotiocianatofenil]-1,3,4-oxadiazolilor 2-*S*-substituiți cu diverse amine conduce la formarea tioureelor **85a–s**, cu randamente între 69% și 86% (Figura 6.2.)



84a R= Me
84b R= 4-piridilmetil
84c R= benzil
84d R= 2-pirimidil
84e R= 4-F-fenacil
84f R= fenacil
84g R= 2,4-diclorofenacil
84h R= alil

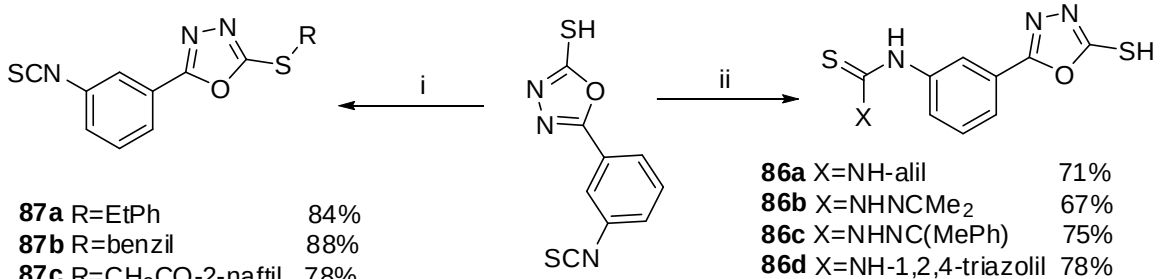
85a X=$NHNH_2$, R=Me 74%
85b X=NH-4-tolil, R=Me 71%
85c X=4-morfolil, R=Me 69%
85d X=NH-1,2,4-triazolil, R=Me 86%
85e X=NH_2, R=Me 81%
85f X=$NH(CH_2)_2OH$, R=Me 64%
85g X=$NH(CH_2)_2OH$, R= 4-piridilmetil 72%
85h X=NH_2, R= fenacil 86%
85i X=NH_2, R= 2-pirimidil 78%
85j X=$NH(CH_2)_2OH$, R= 4-F-fenacil 85%

85k X=NH_2, R= benzil 77%
85l X=NH_2, R= 2,4-diclorofenacil 79%
85m X=$NH(CH_2)_2OH$, R= fenacil 73%
85n X=$NH(CH_2)_2OH$, R= alil 81%
85o X=$NH(CH_2)_2OH$, R= benzil 84%
85p X=NH_2, R= alil 79%
85q X=$NH(CH_2)_2OH$, R= 2,4-diclorofenacil 71%
85r X=NH_2, R=4-piridilmetil 82%
85s X=$NH(CH_2)_2OH$, R= 2-pirimidil 78%

Reactivi și condiții de reacție: i) amina corespunzătoare, benzen, reflux

Fig.6.2. Schema de sinteză a tioureelor 85a-s

De asemenea, s-a studiat reacția de interacțiune a izotiocianatului **63l** cu amine în benzen. Printre compușii obținuți, cel mai bun randament (84%) a fost înregistrat pentru tiomocarbamina **86f** (Figura 6.3.).



87a R=EtPh 84%
87b R=benzil 88%
87c R=CH_2CO-2-naftil 78%
87d R=4-Br-fenacil 76%
87e R=2,4-Cl_2-fenacil 81%
87f R=4-F-fenacil 79%
87g R=4-Cl-fenacil 87%
87h R= alil 85%

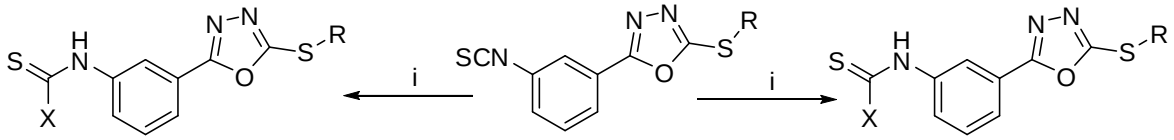
63l

86a X=NH-alil 71%
86b X=$NHNCMe_2$ 67%
86c X=NHNC(MePh) 75%
86d X=NH-1,2,4-triazolil 78%
86e X=piperidil 81%
86f X=$NHNH_2$ 84%
86g X=NH_2 76%
86h X=$NHNMe_2$ 82%
86i X=NH-4-tolil 81%

Reactivi și condiții de reacție: i) derivatul halogenat corespunzător, K_2CO_3/DMF sau acetonă/Et_3N; ii) amina corespunzătoare, benzen, reflux.

Fig. 6.3. Schema de sinteză a tioureelor 86a-i și tioeterilor 87a-h

Prin interacțiunea 2-mercapto-5-(3-izotiocianatofenil)-1,3,4-oxadiazolului **63l** cu diferiți agenți de alchilare au fost obținute substanțele **87a-h**. Prezența diferitor substituenți în reactanții inițiali a avut un efect nesemnificativ asupra randamentului produselor (78-88%) (Figura 7.14). În condiții similare, interacțiunea izotiocianaților **87a-h** cu aminele corespunzătoare se desfășoară, formând tiomocarbamidele **88a-m** și **89a-n** (Figura 6.4).



87a-h

88a X=$NH(CH_2)_2OH$ R=4-F-fenacil 75%
88b X=NMe_2 R=CH_2CO-2-naftil 87%
88c X=$NH(CH_2)_2OH$ R=CH_2CO-2-naftil 77%
88d X=$NH(CH_2)_2OH$ R=2,4-diclorofenacil 78%
88e X=NH_2 R=2,4-diclorofenacil 64%
88f X=NH_2 R=4-Cl-fenacil 81%
88g X=NH_2 R=fenacil 74%
88h X=NH_2 R=4-Br-fenacil 89%
88i X=NMe_2 R=fenacil 80%
88j X=NH_2 R=EtPh 78%
88k X=$NH(CH_2)_2OH$ R=4-Br-fenacil 84%
88l X=NMe_2 R=4-Cl-fenacil 92%
88m X=NH_2 R=4-F-fenacil 87%

89a X=$NH(CH_2)_2OH$ R=fenacil 89%
89b X=NMe_2 R=4-CH_3-fenacil 90%
89c X=NH_2 R=CH_2CO-2-naftil 82%
89d X=$NH(CH_2)_2OH$ R=EtPh 85%
89e X=NH_2 R=Me 80%
89f X=$NH(CH_2)_2OH$ R=Me 78%
89g X=NH-1,2,4-triazolil R=Me 69%
89h X=$NHNH_2$ R=Me 72%
89i X=NH-4-toli R=Me 74%
89j X=4-morfolil R=Me 79%
89k X=$NHNMe_2$ R=Me 65%
89l X=NMe_2 R=2,4-diclorofenacil 80%
89m X=NH_2 R=benzil 86%
89n X=NHMe R=CH_2CO-2-naftil 80%

Reactivi și condiții de reacție: i) amina corespunzătoare, benzen, reflux.

Fig. 6.4. Schema de sinteză a tioureelor 88a-m și 89a-n

Reacția de obținere a tioureelor monosubstituite s-a realizat între izotiocianatul **87a–h** și soluția de amoniac de 25%, rezultând 1,3,4-oxadiazolii doriți cu randamente bune.

6.1. Studiul activității antimicobacteriene împotriva *M. tuberculosis* H37Rv

Compușii sintetizați au fost evaluați *in vitro* pentru activitatea antimitobacteriană împotriva *M. tuberculosis* H37Rv, comparativ cu Rifampicina, la o concentrație de 6,25 mg/mL. Izotiocianații inițiali **63l** și **63j** au prezentat o activitate inhibitorie scăzută, de 2% și 9%, respectiv. Derivații **84a–h**, proveniți din izotiocianatul **63l**, au manifestat o activitate moderată (12–56%), cu excepția compusului **84g**, care a înregistrat doar 2% activitate. În același timp, derivații **87a–h**, proveniți din izotiocianatul **63j**, s-au dovedit inactivi. Cele mai bune rezultate în seria de derivați au fost obținute pentru compușii **84a** și **84h**, cu activități de 37% și 56%, respectiv. S-a demonstrat, că substituenții voluminoși în poziția 2 a inelului benzenic au un efect negativ asupra activității antituberculoase.

Este demn de remarcat, că derivații **83b, 85d–f, 85h–r** și **89g** au prezentat cea mai mare activitate inhibitorie (58–98%) dintre toți compușii testați. Creșteri semnificative ale activității (până la 90%, 96% și 98%) au fost observate în seria derivaților cu un rest de monoetanolamină, substituiți la gruparea SH cu fragmente 4-fluorofenacilic, fenacilic, alilic și 2,4-diclorofenacilic, respectiv (compușii **85j, 85m, 85n** și **85q**).

Toate tioureele monosubstituite, derivate ale acidului 4-aminobenzoic substituite la gruparea SH, au prezentat activitate inhibitorie ridicată. Derivații din această serie cu resturi pirimidil, benzil, alil și *γ*-picolil (compușii **85i, 85k, 85p** și **85r**) au manifestat activități inhibitorii de 87%, 91%, 98% și 97%, respectiv. În plus, derivații fenacilați din această serie (compușii **85h** și **85l**, cu resturi fenacil și 2,4-diclorofenacil) au înregistrat activități de 61% și 93%, respectiv.

Cel mai bun rezultat al bioactivității – 98% – a fost înregistrat pentru tioureea monosubstituită **85p** cu fragment alilat, precum și pentru compusul **85q**, obținut pe bază de 2,4-diclorofenacil și monoetanolamină. Este important de menționat, că majoritatea derivaților 1,3,4-oxadiazolilor, obținuți prin reacția cu amoniacul și monoetanolamina, au prezentat cele mai ridicate valori de activitate inhibitorie.

6.2. Metode de obtinere a complecșilor cu *β*-ciclodextrina

Ciclodextrinele (CD) aparțin compușilor solubili în apă, însă prezintă o solubilitate scăzută la temperatura camerei din cauza legăturilor de hidrogen intramoleculare relativ puternice din rețeaua lor cristalină [40]. Geometria spațială a moleculelor de ciclodextrină permite ca diferite substanțe să se încadreze în cavitatea sa internă hidrofobă, formând complexe de tipul „*oaspeți-gazdă*”. Stabilitatea acestor complecși se datorează diversității forțelor necoordonative de interacțiune între moleculele de ciclodextrină și „*oaspeți*”, precum forțele Van der Waals, efectele hidrofobe și altele. În cadrul studiului nostru, am aplicat trei metode pentru obținerea complecșilor: metoda amestecării, metoda de măcinare uscată și metoda de coevaporare.

Scopul principal al cercetării noastre a fost de a determina, dacă 2-fenil-5-((2-fenil-1,3-dioxolan-2-il)metiltio)-1,3,4-oxadiazolul (DIOX) formează complexe de incluziune cu *β*-CD și care este raportul aproximativ între componentele necesare. În acest sens, au fost pregătite două sisteme principale: DIOX:*β*-CD în raport de 1:1 și DIOX:*β*-CD în raport de 1:2, atât sub formă de amestecuri fizice, cât și ca produse liofilizate.

6.3. Prepararea amestecurilor fizice

Am pregătit amestecuri fizice echimolare (1:1) și amestecuri ale 2-fenil-5-{[2-fenil-1,3-dioxolan-2-il)metil]sulfanil}-1,3,4-oxadiazolului și *β*-CD în raport de 1:2, prin măcinarea componentelor într-un mojar de jad. S-a constatat, că interacțiunile intramoleculare puternice din sistemul 2-fenil-5-{[2-fenil-1,3-dioxolan-2-il)metil]sulfanil}-1,3,4-oxadiazol–*β*-CD, la raportul de 1:2, permit formarea complexului de incluziune.

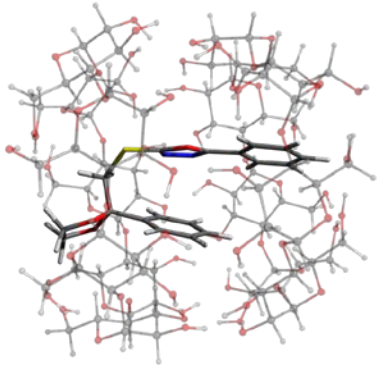


Fig. 6.5. Structura geometrică a sistemului binar 2-fenil-5-{[2-fenil-1,3-dioxolan-2-il)metil]sulfanil}-1,3,4-oxadiazol-*β*-CD

Din Figura 6.5 se observă că, la interacțiunea dintre 2-fenil-5-{[2-fenil-1,3-dioxolan-2-il)metil]sulfanil}-1,3,4-oxadiazol și *β*-CD, principalele părți ale moleculei care participă la procesul de interacțiune sunt gruparea dioxolanică și inelele benzenice.

Pentru studierea toxicității celor mai activi compuși, **85m** și **85q**, și a sistemelor lor binare cu *β*-CD și HP-*β*-CD, am obținut prin metoda de amestecare sisteme binare cu *β*-CD și hidroxi-propil-*β*-ciclodextrina (HP-β-CD) – această substanță fiind utilizată în chimie și farmaceutică ca agent de incapsulare sau complexant pentru diverse molecule. Hidroxi-propilarea adaugă grupări hidroxi-propil (CH_2–CH(OH)–CH_3) la moleculele de ciclodextrină, sporindu-le hidrofilicitatea. Rezultatele obținute pot constitui premise pentru studii ulterioare de toxicitate ale compușilor **85m** și **85q** și ale sistemelor binare, care, conform rezultatelor experimentale, prezintă toxicitate minimă și pot fi clasificate în clasa 5 de toxicitate, conform TG 423.

Au fost dezvoltate noi metode de obținere a complecșilor dintre *β*-ciclodextrină și acidul dehidroabietic, precum și a hibridului chromenol-triazol **24k**. Studiile privind dizolvarea compușilor sintetizați *in vitro* în soluția tampon fosfat (pH = 6,8) au demonstrat o viteză de

dizolvare îmbunătățită a hibridului chromenol-triazol în complexul cu *β*-ciclodextrină, comparativ cu forma liberă. S-a stabilit că, complecșii cu *β*-ciclodextrină, acidul dehidroabietic și hibridul chromenolului **24k** prezintă o bună activitate antifungică împotriva speciilor *Aspergillus fumigatus, Trichoderma viride, Penicillium funiculosum, Penicillium ochrochloron, Penicillium verrucosum* var. *cyclopium, Candida albicans* și *Saccharomyces cerevisiae,* cu valori ale concentrației minime de inhibare (CMI) între 0,02 și 0,4 mM și concentrații minime fungicide (CMF) între 0,07 și 0,52 mM. Aceste valori depășesc performanțele medicamentelor de comparație: Ketoconazol (CMI între 0,28 și 1,88 mM și CMF între 0,38 și 2,82 mM), Bifonazol (CMI între 0,32 și 0,64 mM și CMF între 0,64 și 0,81 mM) și Nistatina (CMI între 0,55 și 0,65 mM și CMF între 0,65 și 0,79 mM).

Activitatea antibacteriană a sistemelor obținute a fost superioară, cu valori ale CMI și concentrației minime bactericide (CMB) cuprinse între 0,72 și 44,45 μM, comparativ cu componentele de bază – de aproximativ 5,75 ori mai mari pentru acidul dehidroabietic și de 2 ori mai mari pentru hibridul chromenol-triazol. S-a demonstrat, că solubilitatea complecșilor obținuți este îmbunătățită față de solubilitatea compușilor de referință.

Astfel, se poate concluziona, că utilizarea *β*-ciclodextrinei pentru obținerea complecșilor de incluziune ai derivaților sintetizați ai metilcetonelor aromatice reprezintă o direcție promițătoare, conducând la îmbunătățirea proprietăților fizico-chimice și a biodisponibilității compușilor biologic activi.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

În lucrare s-a formulat și implementat o nouă direcție de cercetare, bazată pe studierea unor reacții nedescrise anterior necunoscute ale metilcetonelor aromatice, care se desfășoară cu participarea catalizatorilor acizi, după mecanisme de reacție radicalice sau nucleofile, sau heterociclizării, inclusiv cu utilizarea lichidelor ionice. A fost propus și implementat un nou concept metodologic pentru sinteza compușilor heteroorganici prin formarea legăturilor C–C, C–N și C–S. În cadrul dezvoltării metodelor de funcționalizare a metilcetonelor aromatice s-a studiat influența substituenților asupra decurgerii reacțiilor și proprietăților compușilor obținuți, cu scopul de a înțelege mai profund relația structură-proprietate, care poate fi de interes ca substanțe biologic active. S-a realizat o evaluare a metodelor alternative de sinteză a compușilor țintă pe baza metilcetonelor aromatice, luând în considerare randamentul, gradul de puritate și simplitatea transformărilor. Pe baza rezultatelor obținute în cadrul realizării tezei de doctor habilitat s-au formulat următoarele concluzii și recomandări:

- Din studiile detaliate s-a demonstrat, că metoda cea mai convenabilă pentru obținerea, din punct de vedere practic, a 2,4-dicloracetofenonei constă în izomerizarea într-un singur

reactor a unui amestec de *orto*-, *meta*- și *para*-diclorobenzeni, catalizată de acizi Lewis, urmată de acilare prin reacția Friedel–Crafts.

- Pentru prima dată, din metilcetonele aromatice disponibile, au fost dezvoltate și optimizate metodele de sinteză ale aril-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanonelor și ale sărurilor lor de amoniu cuaternare, demonstrându-se influența structurii compușilor asupra randamentului final.
- Pentru prima dată au fost obținuți compuși din seria (*Z*)-1,3-diaril-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-onelor, prin condensarea corespunzătoare a 1-aril-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanonelor cu aldehide aromatice substituite.
- Pentru prima dată s-a realizat cu succes sinteza catalitică într-un singur reactor a 2-aril-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2*H*-chromen-2-olilor, care conțin în compoziția lor fragmentele 1,2,4-triazolic și 2*H*-chromenolic. Studiile au arătat, că randamentul chromenolilor depinde de poziția și natura substituenților din aldehidele salicilice, în timp ce substituenții din nucleul aromatic al compușilor de plecare 1-aril-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanone nu au un efect semnificativ. S-a stabilit, că 2-*tert*-butil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2*H*-chromen-2-olul are un spectru larg de activitate biologică împotriva speciilor *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium ochrochloron* și *Trichoderma viride* și este de 40 de ori mai eficient decât medicamentele Ketoconazol și Bifonazol.
- Pentru prima dată s-a demonstrat că, la interacțiunea hidratului de hidrazină cu 3-(2-oxo-2-ariletiliden)-2-indolinoanele are loc o ciclizare, formându-se spirocompuși cu configurația *S* la atomul C(3).
- Pe baza compușilor 1-aril-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanone și 1-aril-2-(3,5-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanone, a fost realizată cu succes sinteza aminotiazolilor substituiți, care conțin fragmentul 1,2,4-triazolic. Stadiul cheie al acestor metode constă în transformările tandem specifice care implică tioureea.
- Din compușii 1-aril-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanone și 1-aril-2-(3,5-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanone s-a optimizat metoda de obținere a unei serii de 1,3,4-tiadiazoli substituiți care conțin fragmentul 1,2,4-triazolic.
- Pentru prima dată a fost obținut analogul triciclic al alcaloidului triptantin – 2-mercapto-5*H*-[1,3,4-tiadiazolo[2,3-b]chinazolin-5-ona. S-a constatat, că prezența trietilaminei influențează pozitiv cursul alchilării regioselective a grupării -SH din 2-mercapto-5*H*-[1,3,4-tiadiazolo[2,3-b]chinazolin-5-onă cu reactivi electrofili.
- S-a efectuat o cercetare sistematică a reacțiilor de ciclizare ale derivaților de 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor, în funcție de temperatură, natura reactivului și solventului, fiind

stabilite condițiile optime pentru sinteza aducților 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor și a derivaților lor aminați cu *α*-bromo- și *metil*-dibromocetone pe bază de acetofenonă.

- S-a demonstrat că în reacția de hidrazinoliză a oxadiazolilor 5-aril-1,3,4-tioli funcționalizați cu gruparea izotiocianat, pe lângă formarea 4-amino-5-mercapto-1*H*-1,2,4-triazolului, are loc și formarea unui fragment ariltiamidohidrazinic. Pentru reactivii care conțin grupări ceto- și izotiocianat în moleculele 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor s-a observat o selectivitate în reacția cu monoetanolamina.
- A fost dezvoltată o metodă eficientă de sinteză a unei serii de [(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-il)aril]-3,5-diaril-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carbotioamide, care sunt stabile la păstrare. S-a demonstrat că, deși 2-mercapto-1,3,4-oxadiazolii se comportă ambient, pot reacționa cu agenți electrofili, formând derivati substituiți la nivelul grupării *S* sau *N*(3). Prin extinderea potențialului sintetic, a fost dezvoltată o metodă de alchilare selectivă a grupării -SH, obținându-se sulfuri biologic active.
- Pe baza 2,4-diclorfenacilbromurii a fost dezvoltat și implementat un proces de sinteză al medicamentului Izoconazol. Stadiul cheie al acestei abordări este utilizarea repetată a „*lichidelor ionice*”, ceea ce evidențiază caracterul tehnologic al procesului. Pe exemplul reacției dintre nitratul de Izoconazol și sărurile de cupru, s-a demonstrat pentru prima dată posibilitatea de reglare a selectivității în obținerea unui complex mononuclear $[CuCl_2(L)_2]$, a complexului $[Cu(CH_3COO)_2(L)_2]\times 2H_2O$ și a unui polimer unidimensional coordonat $[Cu(pht)(L)_2]_n$, iar activitatea acestora a fost studiată în ceea ce privește biosinteza enzimelor (*β*-glucohidrazidaza, xilanaza și endoglucanaza) și a tulpinii fungice *Aspergillus niger* CNMN FD 10.
- Au fost dezvoltate metode pentru obținerea complecșilor derivaților metilcetonelor aromatice cu *β*-ciclodextrina și hidroxi-propil-*β*-ciclodextrina, iar datele obținute indică o activitate antimicrobiană ridicată, însoțită de un nivel scăzut de toxicitate a materialelor studiate.
- Pentru prima dată s-a stabilit, că compușii sintetizați din grupa derivaților metilcetonelor aromatice cu fragment 1,2,4-triazolic sunt eficienți ca agenți antifungici împotriva speciilor *Aspergillus fumigatus, Aspergillus versicolor, Aspergillus ochraceus, Aspergillus niger, Trichoderma viride* și ca agenți antimicrobieni împotriva bacteriilor *Bacillus subtilis, Pseudomonas fluorescens, Erwinia amylovora, Erwinia carotovora* și *Xanthomonas campestris*. A fost realizată o analiză detaliată a relației structură-activitate, identificându-se fragmentele structurale cheie responsabile de activitatea antifungică, cu CMI variind între 0,02 mM și 0,52 mM și CMF între 0,03 mM și 0,52 mM, performanțe superioare celor obținute pentru Ketoconazol (CMI între 0,28 mM și 1,88 mM și CMF între 0,38 mM și 2,82 mM) și Bifonazol (CMI între 0,32 mM și 0,64 mM).

- S-a demonstrat o activitate antituberculoasă ridicată a derivaților metilcetonelor aromatice, care sunt legate printr-o legătură C–S–C de un schelet heterociclic, iar eficacitatea acestora a fost confirmată prin comparație cu activitatea bine cunoscută a Rifampicinei.

Pe baza acestor concluzii generale se formulează următoarele recomandări:

1. Metodele dezvoltate în cadrul acestei teze de doctor habilitat asigură sinteza unui spectru larg de compuși heteroorganici noi, mulți dintre aceștia fiind de interes pentru studierea activității lor farmacologice. Importanța practică a lucrării este confirmată de descoperirea substanțelor cu activitate anti-tuberculoasă și antimicrobiană semnificativă. În urma cercetărilor s-au obținut 9 brevete de invenție, iar compușii obținuți sunt recomandați pentru studii *in vivo*, cu scopul evaluării potențialului lor ca lideri în dezvoltarea unor noi medicamente.

2. Având în vedere rezultatele care demonstrează toxicitatea scăzută și activitatea antituberculoasă ridicată a 2-(propiltio)-5*H*-[1,3,4-tiadiazolo[2,3-b]chinazolin-5-onei, se recomandă dezvoltarea și validarea unor metode eficiente pentru cuantificarea acestei substanțe în plasma și sângele animalelor. Acest demers este necesar pentru efectuarea studiilor clinice ulterioare, în vederea evaluării suplimentare a eficacității și siguranței sale ca un potențial medicament.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BONGOMIN, F., GAGO, S., OLADELE, R.O., & DENNING, D.W. Global and multi-national prevalence of fungal diseases – estimate precision. *Journal of Fungi (Basel)*. 2017, 3(4), pp. 339-359. ISSN: 2309-608X.
2. RAUT, A., & HUY, N.T. Rising incidence of mucormycosis in patients with COVID-19: another challenge for India amidst the second wave? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021, 9(8):e77. ISSN: 2213-2600.
3. DENNING, D.W. Antifungal drug resistance: an update. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2022, 29(2), pp. 109–12. ISSN: 2047-9956.
4. RHODES, J., ABDOLRASOULI, A., DUNNE, K., SEWELL, T.R., ZHANG, Y., BALLARD, E., et al. Population genomics confirms acquisition of drug-resistant *Aspergillus fumigatus* infection by humans from the environment. *Nature Microbiology*. 2022, 7(5), pp. 663–74. pp. 663–74. ISSN: 2058-5276.
5. NIAZI-ALI, S., ATHERTON, G.T., WALCZAK, M., & DENNING, D.W. Drug–drug interaction database for safe prescribing of systemic antifungal agents. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2021, (8):1–9., pp. 1–9. ISSN: 2049-9361.

6. DABROWIAK, J.C. Metals in Medicine. John Wiley & Sons, New York, 2010, p. 480., ISBN: 978-1-119-19134-6.
7. VERALDI, S. Isoconazole nitrate: a unique broad-spectrum antimicrobial azole effective in the treatment of dermatomycoses, both as monotherapy and in combination with corticosteroids. *Mycoses*, 2013, 56, pp. 3–15. ISSN: 0933-7407.
8. MARZANO, C., PELLEI, M., TISATO, F., & SANTINI, C. Copper complexes as anticancer agents. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry.* 2009, 9, pp. 185-211. ISSN: 1871-5206.
9. LINDER, M.C. *Biochemistry of Copper*, Springer New York, NY, 1991, XIV, 526. ISBN 978-1-4757-9434-2. DOI: 10.1007/978-1-4757-9432-8.
10. DUVAL, R.E., GRARE, M., DEMORÉ, B. Fight against antimicrobial resistance: we always need new antibacterials but for right bacteria. *Molecules* 2019, 24, p. 3152. ISSN: 1420-3049.
11. AL-SA'DONI, H.H., DELMANI, F.-A., AL BALUSHI, A.M., AL-AHMAD, A.H., ALSAWAKHNEH, S.O., AL-SOUD, Y.A. Synthesis and antibacterial activity of some new 1,2,4-triazole derivatives bearing carbohydrazide moiety. *European Journal of Chemistry*. 2020, 11(2), pp. 113-119. ISSN: 2153-2249.
12. STRZELECKA, M., ŚWIĄTEK P. 1,2,4-Triazoles as important antibacterial agents. *Pharmaceuticals.* 2021, 14, p. 224. ISSN: 1424-8247.
13. JEEDI, N.M., BAJJI, S., RONAD, P.M., NIMBAL, S.K., PATIL, S.B. Analgesic and anti-inflammatory investigation of 1,2,4-triazole derivatives in rats. *Journal of medical pharmaceutical and allied sciences*, 2023, 12(3), 4666, 2023, pp. 5850–5858. ISSN: 2320-7418.
14. PRATAP, R., RAM, V.J. Natural and synthetic chromenes, fused chromenes, and versatility of dihydrobenzo[h]chromenes in organic synthesis. *Chemical Reviews*. 2014, 114(20), pp. 10476-10526. ISSN 0009-2665.
15. MENTEŞE, E., BALTAŞ, N., BEKIRCAN, O. Synthesis and kinetics studies of *N*′-(2-(3,5-disubstituted-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)acetyl)-6,7,8-substituted-2-oxo-2*H*-chromen-3-carbohydrazide derivatives as potent antidiabetic agents. *Archiv der Pharmazie*. 2019, e1900227. ISSN 0365-6233.
16. RAJ, V., LEE, J. 2*H*/4*H*-Chromenes - a versatile biologically attractive scaffold. *Frontiers in Chemistry*. 2020, 8, 623. ISSN 2296-2646.
17. DINPARAST, L., HEMMATI, S., ALIZADEH, A.A., ZENGIN, G., KAFIL, H.S., BAHADORI, M.B., DASTMALCHI, S. An efficient, catalyst-free, one-pot synthesis of 4*H*-chromene derivatives and investigating their biological activities and mode of interactions using molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*. 2019, 127426. ISSN 0022-2860.

18. ELSADEK, M.F., AHMED, B.M., FARAHAT, M.F. An overview on synthetic 2-aminothiazole-based compounds associated with four biological activities. *Molecules*. 2021, 26, 1449, pp. 1-37. doi: 10.3390/molecules26051449. ISSN 1420-3049.
19. DAS, D., SIKDAR, P., BAIRAGI, M. Recent developments of 2-aminothiazoles in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016, 109, pp. 89–98. ISSN 0223-5234.
20. KHETMALIS, Y.M., SHIVANI, M., MURUGESAN, S., CHANDRA SEKHAR, K.V.G. Oxindole and its derivatives: A review on recent progress in biological activities. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021, 141, p. 111842. ISSN 0753-3322.
21. DHOKNE, P., SAKLA, A.P., SHANKARAIAH, N. Structural insights of oxindole based kinase inhibitors as anticancer agents: Recent advances. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021, 216, 113334. ISSN 0223-5234.
22. AL-WARHI, T., EL KERDAWY, A.M., ALJAED, N., ISMAEL, O.E., AYYAD, R.R., ELDEHNA, W.M., AL-ANSARY, G.H. Synthesis, biological evaluation and in silico studies of certain oxindole–indole conjugates as anticancer cdk inhibitors. *Molecules*. 2020, 25(9), p. 2031. ISSN 1420-3049.
23. MATIADIS, D., SAGNO, M. Pyrazoline hybrids as promising anticancer agents: an up-to-date overview. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020, 21(15), p. 5507. ISSN: 1661-6596.
24. ANTHWAL, T., PALIWAL, S., NAIN, S. Diverse biological activities of 1,3,4-thiadiazole scaffold. *Chemistry*. 2022, 4, pp. 1654–1671. doi:10.3390/chemistry4040103. ISSN 2624-8549.
25. UPARE ABHAY ATMARAM, SELVARAJ MOHANA ROOPAN. Biological activity of oxadiazole and thiadiazole derivatives. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2022, 106, pp. 3489–3505. ISSN 0175-7598.
26. ZOUMPOULAKIS, P., CAMOUTSIS, C., PAIRAS, G., SOKOVIĆ, M., GLAMOČLIJA, J., POTAMITIS, C., PITSAS, A. Synthesis of novel sulfonamide 1,2,4-triazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,3,4-oxadiazoles, as potential antibacterial and antifungal agents. Biological evaluation and conformational analysis studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2012, 20, pp. 1569–1583. ISSN 0968-0896.
27. SERBAN, G., STANASEL, O., SERBAN, E., BOTA, S. 2-Amino-1,3,4-thiadiazole as a potential scaffold for promising antimicrobial agents. *Drug Design, Development and Therapy*. 2018, 12, pp. 1545–1566. ISSN 1177-8881.
28. KIRPOTINA, L.N., SCHEPETKIN, I.A., HAMMAKER, D., KUHS, A., KHLEBNIKOV, A.I., QUINN, M.T. Therapeutic effects of tryptanthrin and tryptanthrin-6 oxime in models of rheumatoid arthritis. *Frontiers in Pharmacology*. 2020, 11, 1145. ISSN 1663-9812.

29. SCHEPETKIN, I.A., KARPENKO, O.S., KOVRIZHINA, A.R., KIRPOTINA, L.N., KHLEBNIKOV, A.I., CHEKAL, S.I., RADUDIK, A.V., SHYBINSKA, M.O., QUINN, M.T. Novel tryptanthrin derivatives with selectivity as c-jun *N*-terminal kinase (JNK) 3 inhibitors. *Molecules*. 2023, 28, p. 4806. ISSN 1420-3049.
30. TUCKER, A.M., GRUNDT, P. The chemistry of tryptanthrin and its derivatives. Reviews and Accounts. *ARKIVOC*. 2012, (I), pp. 546-569. ISSN 1551-7004.
31. TRIPATHI A., WADIA N., BINDAL D., JANA T. Docking studies on novel alkaloid tryptanthrin and its analogues against enoyl-acyl carrier protein reductase (InhA) of *Mycobacterium tuberculosis*. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*. 2012, 49, pp. 435-441. ISSN 0975-0959.
32. GUO, Z. The modification of natural products for medical use. *Acta Pharmaceutica Sinica B.* 2017, 7(2), pp. 119-136. doi:10.1016/j.apsb.2016.06.003. ISSN 2211-3835.
33. KHANAM, R., AHMAD, K., HEJAZI, I.I., SIDDIQUE, I. A., KUMAR, V., BHAT, A.R., ATHAR, F. Inhibitory growth evaluation and apoptosis induction in MCF-7 cancer cells by new 5-aryl-2-butylthio-1,3,4-oxadiazole derivatives. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 2017, 80(5), 1027–1042. ISSN: 1432-0843.
34. KOKATE, S.V.; PATIL, S.V. Synthesis and antimicrobial screening of some new thiazole substituted 1,3,4-oxadiazole derivatives. C*hemical processes*, 2022, 8, 12. ISSN: 2227-9717.
35. JWID M. M., ALI K. F., ABD-ALWAHAB M. H. Design, synthesis, molecular docking and antibacterial evaluation of novel Isoniazid derivatives bearing 1,3,4-Oxadiazole and 1,2,3-Triazol moieties. *International journal of pharmaceutical research*, 2020, 12(4), pp. 2277-2286. ISSN: 0975-2366.
36. SHAHZADI I., ZAHOOR A. F., TUËZUËN B., MANSHA A., ANJUM M. N., RASUL A., IRFAN A., KOTWICA-MOJZYCH K., MOJZYCH M. Repositioning of acefylline as anti-cancer drug: Synthesis, anticancer and computational studies of azomethines derived from acefylline tethered 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazole. *Plos one* 2022, 17(12): e0278027. ISSN: 1932-6203.
37. PRACASH O., SHARMA N. Reaction of α,α-dibromoketones with 4-amino-5-mercapto-3-methyl-s-triazole: synthesis of some 7*H*-7-alkoxy-6-aryl-3-methyl-s-triazolo[3,4-*b][*1,3,4]thiadiazines. În: A*rkivok*, 2007, XVI, p. 65-72. ISSN: 1551-7012.
38. ALMAJAN G.L. ş.a. New 1,2,4-triazolo [3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles bearing Substituted (phenylsulfonyl)phenyl Moiety as Possible Antimicrobial Agents. În: *Revista de Chimie (Bucharest)*, 2010, 61(9), p. 886-889. ISSN: 0034-7752
39. MACAEV F. Z. *et all*. Synthesis of novel 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazoles and its structure-anti-mycobacterial activity study. În: *Bioorganic & medicinal chemistry.*, 2005, 13, p. 4842-4850. ISSN 0968-0896/1464-3391.

40. CRINI, G. Review: A History of Cyclodextrins. *Chemical Reviews*, 2014. 114(21), pp. 10940–10975. doi:10.1021/cr500081p. ISSN: 0009-2665
41. DODZIUK, H. Cyclodextrins and Their Complexes. Chemistry, Analytical Methods, Applications / H. Dodziuk. – Warsaw: Willey-VCH, Weinheim, 2006. – 504 p doi:10.1002/3527608982. ISBN-13: 978-3-527-31280-1, ISBN-10: 3-527-31280-3.
42. PARLATI, S., GOBETTO, R., BAROLO, C., ARRAIS, A., BUSCAINO, R., MEDANA, C., & SAVARINO, P. Preparation and application of a *β*-cyclodextrin-disperse/reactive dye complex. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. 2007, 57(1-4), pp. 463–470. doi:10.1007/s10847-006-9235-6. ISSN 1388-3127.
43. S. SHIMPI et al.: Cyclodextrins: Application in different routes of drug administration. *Acta Pharmaceuticals* 2005, 55, pp. 139–156. ISSN: 1424-8247.
44. MÜLLER S. et al. New modified -cyclodextrin derivatives as detoxifying agents of chemical warfare agents (II). In vitro detoxification of cyclosarin (GF): General screening and toxicokinetic aspects of OP scavengers. *Toxicology Letters* 2013, 216, pp.206-212. ISSN: 0378-4274.
45. WILLE T. et al. Detoxification of nerve agents by a substituted-cyclodextrin: Application of a modified biological assay. *Toxicology,* 2009, 265, pp. 96-100. ISSN 0300-483X.
46. BRANDHUBER F. et al.. Detoxification of tabun at physiological pH mediated by substituted-cyclodextrin and glucose derivatives containing oxime groups. *Toxicology* 2012, 302, pp. 163-171. ISSN 0300-483X.

LISTA PUBLICAȚIILOR AUTORULUI LA TEMA TEZEI

1. Monografie

1. **ПОГРЕБНОЙ, С**. Ацетофенон как ключевой прекурсор в синтезе гетероорганических соединений. Chişinău, Editura USM, 2025. 104 p. ISBN 978-9975-62-919-5.

2. Capitole în monografii

1. **POGREBNOI S**., DUCA Gh., CRUDU V., PODGORNII A., VALICA V., MACAEV F. The challenge of new drug discovery for tuberculosis. In: *«Compounds and Materials for Drug Development and Biomedical Applications»*. Ed. Gh. Duca, F. Macaev. Editura Academiei Române-Editura Istros, București-Brăvila. 2018, p. 21-50. ISBN 978-973-27-2944-1, ISBN 978-606-654-297-5

3. Articole în reviste ştiinţifice

3.1. în reviste din bazele de date Web of Science şi SCOPUS

1. **POGREBNOI, S.** Aromatic methyl ketones in the synthesis of biologically active chalcones. *Chemistry Journal of Moldova*, 2024, 19(1), pp. 9-28. ISSN 2345-1688.
2. **POGREBNOI, S**., RADUL, O., STINGACI, E., LUPASCU, L., VALICA, V., UNCU, L., SMETANSCAIA, A., PETROU, A., CIRIC, A., GLAMOCLIJA, J., SOKOVIC, M., GERONIKAKI, A. MACAEV, F. Z. Triazolium salts as antifungal agents. Synthesis, biological and in *silico* evaluation. În: *Anthibiotics*, 2022, 11(5), 588. (IF: 4.639). ISSN 2079-6382. https://doi.org/10.3390/antibiotics11050588
3. ZVEAGHINTSEVA, M., STYNGACH, E., **POGREBNOI, S**., LUPAŞCU, L., BARBA, A., DUCA, G., VALICA, V., UNCU, L., KRAVTSOV, V., TERTEAC, D., BRÎNZAN, A., MACAEV, F. Resin acids as raw material for the preparation of cyclodextrin complexes loaded with dehydroabietitoic acid and chromenol hybrid. *Chemistry Journal of Moldova*, 2022, nr. 2(17), pp. 109-119. ISSN 1857-1727. DOI: https://doi.org/10.19261/cjm.2022.942.
4. ZVEAGHINTSEVA, M., STINGACI, E., **POGREBNOI, S**., SMETANSCAIA, A., VALICA, V., UNCU, L., KRAVTSOV, V., MELNIC, E., PETROU, A., GLAMOČLIJA, J., SOKOVIĆ, M., CARAZO, A., MLADĚNKA, P., POROIKOV, V., GERONIKAKI, A., MACAEV, F.Z. Chromenols derivatives as novel antifungal agents. Synthesis, *In Silico* and *In Vitro* Evaluation biological evaluation and molecular docking. În: *Molecules*, 2021, 26(14), 4304.
5. STINGACI, E., ZVEAGHINTEVA, M., **POGREBNOI, S**., LUPASCU, L., VALICA, V., UNCU, L., SMETANSCAIA, A., DRUMEA, M., PETROU, A., CIRIC, A., GLAMOČLIJA, J., SOKOVIC, M., KRAVTSOV, V., GERONIKAKI, A., MACAEV, F. New vinyl-1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2020, 30(17), 127368. ISSN 0960-894X.
6. PODGORNÎI, A., VALICA, V., **POGREBNOI, S.**, LUPAŞCU, L., UNCU, A., MACAEV, F. Antimycotic activity of phenoxythiazolchloralum. In: *Moldovan Medical Journal*, 2020, nr. 4(63), pp. 61-64. ISSN 2537-6373. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.401681.
7. DUCA, Gh., **POGREBNOI, S.,** BOLDESCU, V., AKSAKAL, F., UNCU, A., VALICA, V., UNCU, L., NEGRES, S., NICOLESCU, F., MACAEV, F. Tryptanthrin analogues as inhibitors of enoyl-acyl carrier protein reductase: activity against *Mycobacterium tuberculosis*, toxicity, modeling of enzyme binding. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2019, 19(32), pp. 609-619. ISSN: 1568-0266.

8. MACAEV, F., BOLDESCU, V., **POGREBNOI, S.,** DUCA, Gh. Chalcone scaffold based antimycobacterial agents. *Medicinal Chemistry*. 2014, 4(5), pp. 487-493. ISSN 2161-0444.
9. DULCEVSCAIA, G., KRAVTSOV, V.CH., MACAEV, F.Z., DUCA, Gh.G., STINGACHI, E.P., **POGREBNOI, S.I.**, BOLDESCU, V.V., CLAPCO, S.F., TIURINA, J.P., DESEATNIC-CILOCI, A.A., LIPKOWSKI, J., SHI-XIA, LIU, DECURTINS, S., BACA, S.G.: New Copper(II) Complexes with Isoconazole: Synthesis, Structures and Biological Properties. In: *Polyhedron*, 2013, 52, 106-114. ISSN: 0277-5387. doi.org/10.1016/j.poly.2012.10.040 (IF: 1.813).
10. BOLDESCU, V., KRUDU, V., SUCMAN, N., **POGREBNOI, S**., ZVEAGHINTSEVA, M., STYNGACH, E., POGREBNOI, V., MACAEV, F. Molecular concepts of macrophage targeting. In: *Chemistry Journal of Moldova*, 2013, nr. 2(8), pp. 21-31. ISSN 1857-1727. DOI: https://doi.org/10.19261/cjm.2013.08(2).02.
11. MACAEV F., RIBKOVSKAIA Z., **POGREBNOI S.,** BOLDESCU V., RUSU G., SHVETS N., DIMOGLO A., GERONIKAKI A., REYNOLDS R. The structure-antituberculosis activity relationships study in a series of 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazole derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2011, 19, pp. 6792-6807. ISSN: 0968-0896.
12. RIBKOVSKAIA Z., **POGREBNOI S**., BARBA A., MACAEV F. Synthesis and characterization of [(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl)aryl]-3,5-diaryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-1 carbothioamides. *Chemistry Journal of Moldova*, 2011, 6(1), pp. 90-100. ISSN: 1857-1727.
13. RADUL, O., SUCMAN, N., **POGREBNOI, S**., BARBA, A., GERONIKAKI, A., MACAEV, F. Synthesis and antiviral activity of new thiazole, 1,2,4-triazole and oxindole derivatives. *Chemistry Journal of Moldova*, 2011, 6(1), pp. 101-109. ISSN 1857-1727
14. SARGOROVSCHI, V., SUCMAN, N., IUDIN, T., DUCA, D., STINGACI, E., PRODIUS, D., **POGREBNOI, S**., & MACAEV, F. Ionic liquids derivative of 1*H*-imidazole as novel reagents, catalysts. *Chemistry Journal of Moldova*, 2010, 5(1), pp. 36-56. ISSN:1857-1727.
15. MACAEV, F., RADUL, O.M., STERBET, I.N., **POGREBNOI, S.I**., SUCMAN, N.S., MALINOVSKII, S.T., BARBA, A.N., GDANIEC, M. Synthesis and structure of new oxoindoles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2007, 3, pp. 374-383. ISSN 0009-3122.

3.2. în reviste din Registrul Naţional al revistelor de profil (Categoria A)

1. **POGREBNOI, S**., CHIRIŢĂ C.; VALICA, V.; MACAEV, F.; CHIFIRIUC, M.C.; KAMERZAN, C.; UNCU, L.; UNCU, A.; NEGREŞ, S.; IONICĂ, F.E.; NICOLESCU,

F.; MARANDIUC, I.M.; ŞTEFĂNESCU, E. Studies on the antimycobacterial action of a novel compound of the thiadiazole class, 2-(propylthio)-5*H*- [1,3,4]-thiadiazole[2,3-b]-quinazoline-5-one. *Farmacia*, 2017, 65(1), 69-74. ISSN 0014-8237.

2. IVANCIC, A., MACAEV, F.; AKSAKAL, F.; BOLDESCU, V.; **POGREBNOI, S.**; DUCA, Gh. Preparation of alginate-chitosan-cyclodextrin micro- and nanoparticles loaded with anti-tuberculosis compounds. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 2016, 7, 1208-1218. ISSN 2190-4286.
3. PARI, S., VALICA, V.; MACAEV, F.; **POGREBNOI, S**.; BOLDESCU, V.; STÎNGACI, E.; DUCA, Gh.; IVANCIC, A.; RUSNAC, L.; NICOLAI, E.; UNGUREANU, A.; UNCU, L.; MACAEVA, A. Determinarea toxicităţii acute a unor noi compuşi chimici cu proprietăţi antituberculoase. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*, 2015, 1, 445-451.
4. BOLDESCU V., BRATU I., BORODI GH., KASCO I., BENDE A., DUCA Gh., MACAEV F., **POGREBNOI S**., RIBKOVSKAIA Z. Study of binary systems of *β*-cyclodextrin with a highly potential anti-mycobacterial drug. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2012, 74(1-4), 129-135. ISSN 1388-3127.

4. **Articole în lucrările conferințelor și altor manifestări ştiinţifice**

1. RIBKOVSKAIA Z., **POGREBNOI S**., MACAEV F. New Generation anti TB agents from 3-aminobenzoic acid. The IInd International Conference of the Chemical Society of the Republic of Moldova “Achievements and Perspectives of Modern Chemistry”. Chisinau, Moldova, 2007, PP 085.
2. СТЫНГАЧ, Е.П., МУНТЯНУ, В., **ПОГРЕБНОЙ, С.И**., МАКАЕВ, Ф.З. Новый синтез и антитуберкулезная активность изоконазола. VI Всероссийский научный семинар с Молодежной научной школой «Химия и медицина». Уфа, 2007, С. 223.
3. RIBKOVSKAIA Z.Yu., **POGREBNOI S.I**., SHVETS N., DIMOGLO A.S., MACAEV F. Rapid discovery of anti-tubercular agents from amino-benzoic acids via computer-based activity prediction. The International Conference dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Science of Moldova”. 2009, 150.
4. **POGREBNOY S.I**., RYBKOVSKAYA Z.Yu., VLAD L.A., MACAEV F.Z. Synthesis of new thioureas with anti-tuberculosis activity based on acetophenones and aminobenzoic acids. VII All-Russian Scientific Conference "Chemistry and Medicine, ORKHIMED-2009" with the Youth Scientific School. Ufa, Russia, 2009, p. 212.
5. МАКАЕВ Ф.З., СТЫНГАЧ Е.П., ЮДИН Т., **ПОГРЕБНОЙ С.И**. Ионные жидкости многократного использования для N-алкилирования 1*H*-имидазола. International

conference «Advanced science in organic chemistry, ASOC-10», Miskhor, Ucraine, 2010, C-138.

6. DULCEVSCAIA, G., YUDIN, T., SARGOROVSCHI, V., STINGACI, E., KRAVTSOV, V. CH., BACA, S.G., **POGREBNOI, S**., & MACAEV, F. Synthesis and structure of copper(II) complex with econaloze. *VIII Всероссийская конференция с международным участием «Химия и медицина»*, Уфа, Россия, 2010, С 87.
7. RADUL, O., YUDIN, T., STINGACI, E., **POGREBNOI, S**., & MACAEV, F. Mononitrile-functionalized ionic liquid catalyzed efficient one-pot synthesis of 2-pyrrolo-3'-yloxindoles. *VIII Всероссийская конференция с международным участием «Химия и медицина»*, Уфа, Россия, 2010, С. 88.
8. PRODIUS, D., MACAEV, F., MELNIC, S., **POGREBNOI, S**., RIBKOVSKAIA, Z., TURTA, C., MEREACRE, V., & POWELL, A. Synthesis and search for new nanodimensional antitubercular agents. *4th European Conference for Clinical Nanomedicine*, Basel, Switzerland, 2011. Proceeding book, Part IV. P. 139-140.
9. RYBKOVSKAYA Z., POGREBNOY S.I., MACAEV F.Z. Synthesis of new derivatives *N*-((3)-4-(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-3,5-diaryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-1-carbothioamide. All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation "New Materials, Chemical Technologies and Reagents for Industry, Medicine and Agriculture Based on Petrochemical and Renewable Raw Materials". Ufa, Russia. 2011. P. 227-229.
10. ЮДИН Т., СТЫНГАЧ Е.П., **ПОГРЕБНОЙ С.И**., МАКАЕВ Ф.З. Синтез ионных жидкостей новой структуры. *Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья»*, Уфа, Россия, 2011. С. 277-278.
11. СТЫНГАЧ, Е.П., ВЛАД, Л.А.; РАДУЛ, О.М.; **ПОГРЕБНОЙ, С.И**.; СУКМАН, Н.С.; МАКАЕВ, Ф.З. Синтез и каталитическая активность новых ионных жидкостей имидазолиевого ряда. В: *XV Молодежная школа-конференция по органической химии*, Уфа, Россия, 31мая-3июня 2012: тез. докл. Уфа, 2012, с. 167-168.
12. RYBKOVSKAYA, Z.Yu.; **POGREBNOI, S.I**.; MACAEV, F.Z. Reactions of mono- and di-halogenketones with 2(4)-(4-amino-5-mercapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenols. In: XV Youth School-Conference on Organic Chemistry. Ufa, Russia, May 31-June 3, 2012, abstracts. Ufa, 2012, p. 173-174.
13. РЫБКОВСКАЯ, З.Ю., **ПОГРЕБНОЙ, С.И**.; МАКАЕВ, Ф.З. Синтез новых оснований манниха - производных 5-арил-2-тио-1,3,4-оксадиазолов. В: *XV*

Молодежная школа-конференция по органической химии. Уфа, Россия, 31 мая - 3 июня 2012: тез. докл. Уфа, 2012, с. 181-182.

14. БОЛДЕСКУ, В.В., БАРБЭ, А.Н.; ГОРИНЧОЙ, Е.; СТЫНГАЧ, Е.П.; **ПОГРЕБНОЙ, С.И**.; ИВАНЧИК, А.В.; МАКАЕВ, Ф.З. Изучение бинарных систем изоконазола с *β*-циклодекстрином методом ЯМР. IX Всероссийская конференция «химия и медицина» с молодежной научной школой. Уфа, Россия, Июнь 4-8, 2013. Тез. докл. Уфа, 2013, 219.
15. STÎNGACI, E.P., **POGREBNOI, S.I**.; BOLDESCU, V.V.; DRAGALIN, I.P.; CURLAT, S.N.; MACAEV, F.Z. Tunable “Ionic Liquids” and Nanocrystalline Metal Oxides Architectures: Challenges, Strategies, Applications. In: *7th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Applied Phisics of the Academy of Sciences of Moldova*, Chișinău, Moldova, September 16-19, 2014. Book of abstr. Chișinău, 2014, 128.
16. **POGREBNOI, S.I.** Synthesis of miconazole, econazole and their nitrogen analogues using ionic liquids. In: *7th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Applied Phisics of the Academy of Sciences of Moldova*, Chișinău, Moldova, September 16-19, 2014. Book of abstr. Chișinău, 2014, 49.
17. **ПОГРЕБНОЙ, С.И**. Синтез 2-метил-2-фенил-1,3-диоксоланов и их предшественников. Сборник материалов *III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья»*. Аэтерна, Уфа, Россия, 2015, 151-154. ISBN: 978-5-906836-11-3.
18. **ПОГРЕБНОЙ, С.И.** Синтез новых производных 2-аминотиазола, содержащих 1,2,4-триазольный фрагмент. Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья». Аэтерна, Уфа, Россия. 2015, pp. 147-150. ISBN 978-5-906836-11-3.
19. **POGREBNOI, S**. Design, synthesis and relationship of structure-property of 1-(dichlorobenzyloxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl)-azoles and their biological activity. In: Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry, 8-9 octombrie 2015, Chişinău. Chisinau, Republic of Moldova: 2015, XVIII, p. 123.
20. ИВАНЧИК, А., БОЛДЕСКУ В.; ПОДГОРНЫЙ А.; **ПОГРЕБНОЙ С**.; ДУКА; Г.; ЕФТОДИЙ, С.; ЧЕБАНУ, Н.; КРУДУ, В.; ВАЛИКА, В.; МАКАЕВ, Ф. Получение и

антитуберкулезная активность наноразмерной бинарной системы *β*-циклодекстрина с 1-(2-гидроксиэтил)-3-(4-[5-(2-оксо-2-фенилэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил] тиомочевиной. В: Материалы IX Всероссийской конференции «Химия и медицина» с Молодежной научной школой. Новоабзаково, Россия, 2015. Новоабзаково, 31 мая - 06 июня 2015, с. 156.

21. SUCMAN, N., RADUL, O., CURLAT, S., BARBA, A., **POGREBNOI, S**., MACAEV, F. Amine catalyzed reactions of isatins with acetone and 3-hydroxy-2-oxindoles. In: Abstracts of Communications of the International Conference „П'ятнадцята наукова конференція"Львівські хімічні читання - 2015". Lьviv, 24-27 May 2015, p. 0-23.
22. ZVIAGHINTEVA, M., STINGACI, E., **POGREBNOI, S.,** BARBA, A., GERONIKAKI, A., DUCA, Gh., VALICA, V., MACAEV, F. Antifungal and antioxidant activity of (Z)-3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)prop-2-en-1-one. XXIII International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students. Kharkiv, April 21, 2016. In: «Topical issues of new drugs development». NUPh, Kharkiv, p. 57-58.
23. MACAEV, F., UNCU, A.; **POGREBNOI, S**.; IVANCIC, A.; DUCA, Gh.; VALICA, V.; UNCU, L. Studiul sistemelor binare ale *β*-ciclodextrinei și 2-(propiltio)-5*H*-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-b]chinazolin-5-onei cu potențială acțiune împotriva virusului Dengue. *Congresul național de Farmacie din România*. Ediția a XVI-a. *Farmacia* – centru al interdisciplinarității științelor vieții. București, România. București, 28 Septembrie -1 octombrie 2016, ID: 103, p.13.
24. MACAEV, F., **POGREBNOI, S**.; PODGORNI, A.; IVANCI, A.; DUCA, G.; VALICA, V.; PARI, S. Derivați de 5-aril-2-tio-1,3,4-oxadiazol cu toxicitatea scazută în calitate de noi inhibitori ai virusului febrei Dengue. *Congresul național de Farmacie din România. Ediția a XVI-a. Farmacia – centru al interdisciplinarității științelor vieții*. București, România. București, 28 septembrie - 1 octombrie 2016, ID: 44, p.34. ISSN: 2537-6373
25. MACAEV, F., ZVIAGHINȚEVA, M., STÎNGACI, E., **POGREBNOI, S**., BARBA, A., DUCA, Gh., VALICA, V., GERONIKAKI, A. Proprietățile antifungice ale (Z)-1-(2,4-diclorfenil)3-(2-hidroxifenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il) prop-2-en-1-onei. Congresul Național de Farmacie din România. Ediția a XVI-a. Farmacia – Centru al Interdisciplinarității Științelor Vieții. București, România. București, 28 Septembrie -1 Octombrie 2016, ID: 82, p. 42.
26. **ПОГРЕБНОЙ, С.И**. Ароматические метил кетоны в синтезе биологически активных гетероциклических соединений. *III Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, Уфа, Россия. Уфа, Май 17-20, 2017, с. 116-117.

27. СТЫНГАЧ, Е.П., ЗВЯГИНЦЕВА, М.М., **ПОГРЕБНОЙ, С.И**., МАКАЕВ, Ф.З. Синтез и противотуберкулезная активность железо содержащих N-винил-1,2,4-триазолов. III Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки», Уфа, Россия. Уфа, Май 17-20, 2017, с. 144-145.
28. BOLDESCU, V., CURLAT, S.; **POGREBNOI, S**.; SMETANSCAIA, A.; UNCU, L.; VALICA, V.; MACAEV, F. Molecular architecture of ionic liquids with anticancer activity, antioxidant, and photosenisibilizing properties. *VIIth International Conference Chemistry, structure and function of biomolecules"*, Minsk, Republic of Belarus. Minsk, 22-24 May, 2018, p. 22-24.
29. **POGREBNOI, S**., BOLDESCU, V.; UNCU, A.; VALICA, V.; UNCU, L.; MACAEV, F. New inhibitors of enoyl-acyl carrier protein reductase: structure, activity against mycobacterium tuberculosis, modelling of enzyme binding. *VIIth International Conference "Chemistry, structure and function of biomolecules"*, Minsk, Republic of Belarus. Minsk, 22-24 May, 2018, p.135-137.
30. БОЛДЕСКУ, В.В., КУРЛАТ, С.Н.; **ПОГРЕБНОЙ, С.И**.; СМЕТАНСКАЯ, А.Ф.; УНКУ, Л.В.; ВАЛИКА, В.В.; МАКАЕВ, Ф.З. Ионные жидкости в синтезе биоактивных материалов. *IV Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, Уфа, Россия. Уфа, Май 16-19, 2018, с. 8-9.
31. ЗВЯГИНЦЕВА, М.М., СТЫНГАЧ, Е.П., **ПОГРЕБНОЙ, С.И**., ГОРИНЧОЙ, Е.К., БАРБА, А.Н., МАКАЕВ, Ф.З. Изомеризация 4,4-диметил-1-(4-нитрофенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пент-1-ен-3-она. IV Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки», Уфа, Россия. Уфа, Май 16-19, 2018, с. 128-130.
32. РАДУЛ, О.М., **ПОГРЕБНОЙ, С.И**.; МАКАЕВ, Ф.З. Синтез и свойства триазолиевого илида. *IV Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, Уфа, Россия. Уфа, Май 16-19, 2018, с. 195-196.
33. MACAEV, F., **POGREBNOI, S**.; BOLDESCU, V.; UNCU, A.; VALICA, V.; UNCU, L. Analysis of Triptanthrin analogs activity against Mycobacteria. *18th International symposium and summer school on bioanalysis*. Komarno, Slovak Republic, June 25-30, 2018. p. 61.
34. **POGREBNOI, S**., BOLDESCU, V.; UNCU, A.; VALICA V.; UNCU, L.; GOLIAC, N.; GURINA N.; MACAEV, F. New synthetic analogs of tryptanthin with a valuable antituberculosis potential. In: Международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

«Современные достижения фармацевтической науки и практики». Витебск, Республика Беларусь, 31 октября 2019. с. 41-42.

35. STYNGACH, E., **POGREBNOI, S.**, ZVEAGHINTSEVA, M., VALICA, V., UNCU, L., MACAEV, F. Synthesis of vinyl triazole fungicides. In: Современные достижения фармацевтической науки и практики: Материалы Международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», 31 octombrie 2019, Витебск. Витебск: УО «Витебский государственный медицинский университет», 2019, p. 43. ISBN 978-985-466-971-7.
36. ЛУПАШКУ, Л.Ф., ЛУПАШКУ, Г.А., ГАВЗЕР, С.И., СТЫНГАЧ, Е.П., **ПОГРЕБНОЙ, С.И**., МАКАЕВ, Ф.З. Ингибиторная активность винилтриазольного производного МЗ-16.10 в отношении гриба *Alternaria alternata.* Международная молодежная научно-практическая интернет-конференция «Актуальные вопросы современного материаловедения», Уфа, 28 октября 2021, стр 133-136.
37. ЛУПАШКУ, Л.Ф., ЛУПАШКУ. Г.А., ГАВЗЕР. С.И., СТЫНГАЧ. Е.П., **ПОГРЕБНОЙ. С.И**, ПОГРЕБНОЙ, В.С., МАКАЕВ. Ф.З. Влияние производного винилтриазола эпс-165 на рост и развитие фитопатогенных грибов *in vitro.* Международная молодежная научно-практическая интернет-конференция «Актуальные вопросы современного материаловедения», Уфа, 28 октября 2021 стр 129-132.
38. MACAEV, F., ZVEAGHINȚEVA, M., STÂNGACI, E., **POGREBNOI, S**., LUPAȘCU, L. Use of (Z)-4,4-dimethyl-1-(4-nitrophenyl)-2-(1*H*-1.2.4-triazol-1-yl)pent-1-en-3one as a remedy against phytopathogenic bacteria. Brevet: MD 4740. Euroinvent 2021. European exhibition ofcreativity and innovation. Ediția a XVII. Expoziție Internațională Specializată 22 mai, Iași, România,. 2021, Catalog Oficial, V 1, p. 179.
39. MACAEV, F., ZVEAGHINȚEVA, M., STÂNGACI, E., **POGREBNOI, S**., LUPAȘCU, L. Use of (*Z*)-4,4-dimethyl-1-(4-nitrophenyl)-2-(1*H*-1.2.4-triazol-1-yl)pent-1-en-3one as a remedy against phytopathogenic bacteria. Brevet: MD 4740. Infoinvent 2021. Ediția a XVII-a. Catalog Oficial. Expoziție Internațională Specializată 17-19 noiembrie. Chișinău, 2021, p. 14.(A 14).
40. ZVEAGHINTSEVA, M., STYNGACH, E., **POGREBNOI, S.**, LUPAȘCU, L., BARBA, A., DUCA, Gh., VALICA, V., UNCU, L., KRAVTSOV, V., TERTEAC, D., BRÎNZAN, A., MACAEV, F. CEE-D_PS: Amorphous and crystalline preparation of *β*-cyclodextrin complexes loaded with dehydroabietiic acid and chromenol-triazole hybrid. In: Ecological and environmental chemistry : - 2022, Ed. 7, 3-4 martie 2022, Chișinău. Chisinau: Centrul

Editorial-Poligrafic al USM, 2022, Ediția 7, Vol.1, p. 0. ISBN 978-9975-159-07-4.. 10.19261/eec.2022.v1

5. Brevete de invenţie şi alte obiecte de proprietate intelectuală (OPI)

1. MACAEV, F., **POGREBNOI, S.,** ZVEAGHINȚEVA, M., BOLDESCU, V., DUCA, G. Compusul 2-(propiltio)-5*H*-[1,3,4]tidiazolo-[2,3-*b*]chinazolin-5-onă, care manifestă activitate antituberculoasă și procedeu de sinteză a acestuia. Brevet de invenţie № 4404 (MD) din 2015.03.18.
2. RIBKOVSKAIA Z., **POGREBNOI S**., MACAEV F. Compuşi 1,3,4-oxadiazolici cu proprietăţi antituberculoase conţinând tiouree disubstituită. Brevet de invenţie № 4118 (MD) din 2010.09.02.
3. RIBKOVSKAIA Z., **POGREBNOI S**., MACAEV F. Compuşi 1,3,4-oxadiazolici cu proprietăţi antituberculoase conţinând tiouree monosubstituită. Brevet de invenţie № 4125 (MD) din 2010.09.17.
4. MACAEV, F., ZVIAGHINȚEVA, M., STÎNGACI, E., **POGREBNOI, S**., DUCA, Gh. Procedeu de sinteza a 3,3-dimetil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-onei. Brevet de Invenție № 4505 (MD)
5. MACAEV, F., ZVEAGHINȚEVA, M., STÂNGACI, E., **POGREBNOI, S**., DUCA, Gh. Procedeu de obținere a (*Z*)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-onei. Brevet de Invenție № 4515 (MD) din 2018.04.30.
6. MACAEV, F., ZVEAGHINȚEVA, M., STÂNGACI, E., **POGREBNOI, S**., DUCA, Gh. Utilazare a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-onei în calitate de remediu antituberculos. Brevet de Invenție № 4519 (MD) ?????.
7. MACAEV, F., ZVEAGHINȚEVA, M., STÂNGACI, E., **POGREBNOI, S**., BOLDESCU, V. Compusul 2-terţ-butil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-l-il)-2*H*-cromen-2-ol şi procedeu de obţinere a acestuia. Brevet de invenţie 4665 (MD) din 2019.12.21. BOPI 12/2019.
8. MACAEV, F., STÂNGACI, E., **POGREBNOI, S**., BOLDESCU, V. (*Z*)-5-metil-1- (4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il) hex-1-en-3-onă, procedeuşi sinteză ei în calitate de remediu antifungic. Institutul de Chimie. Brevet de invenție MD № 4703C1., eliberat din 2020.07.31.
9. MACAEV, F., ZVEAGHINȚEVA, M., STÂNGACI, E., **POGREBNOI, S**., LUPAŞCU, L. Utilizare a (*Z*)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-onei în calitate de ingredient activ contra bacteriilor fitopatogene. Institutul de Chimie. Brevet de invenție MD № 4740B1 acordat din 2021.02.28. BOPI nr.2/2021

ADNOTARE

POGREBNOI Serghei, ”Metilcetone aromatice în sinteza compuşilor heterociclici biologic activi”, teză de doctor habilitat în științe chimice, Chișinău, 2026.

Structura tezei: lucrarea constă din introducere, 6 compartimente, concluzii și recomandări, bibliografie din 384 surse, volum total de 239 pagini, 101 figuri, 16 tabele. Rezultatele obținute au fost publicate în 70 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: metilcetone aromatice, 1*H*-1,2,4-triazol, 1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-ona, 1,3-difenil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona, 2*H*-chromen-2-ol, 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-*b*]chinazolin-5-ona, 1,3,4-oxadiazol, molecule hibride, activitate antituberculoasă, antifungică și antibacteriană.

Scopul lucrării: elaborarea condițiilor optime pentru sinteza unor noi derivați ai metilcetonelor aromatice: (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-ona, 1,3-difenil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona, 2*H*-chromen-2-ol, 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-*b*]chinazolin-5-ona, 1,3,4-oxadiazol, studiul structurii și a proprietăților biologic active ale compușilor sintetizați.

Obiectivele cercetării: investigarea extensivă a schemelor de sinteză a aducților metilcetonelor aromatice ce conțin (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-one și 2*H*-cromen-2-oli, 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-*b*]chinazolin-5-one și 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tioli, stabilirea relației „*structură –activitate*” în seria compușilor obținuți.

Noutatea și originalitatea științifică: sinteza unor compuși heterociclici și a moleculelor hibride noi din metilcetonele aromatice cu o structură chimică originală; în investigarea relației dintre structura compușilor sintetizați și proprietățile fizico-chimice, precum și activitatea biologică; în sinteza și studiul unor noi săruri de amoniu cuaternare bazate pe (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-onă și a complecșii acestora cu *β*-ciclodextrina; în dezvoltarea unei metode eficiente de obținere a unui sistem nanometric, incluzând 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tiolii; în sinteza unor noi combinații mono- și disubstituite ale tioureei cu fragmente 5-aril-1,3,4-oxadiazolului, studiul proprietăților lor catalitice și biologice.

Problema ştiinţifică soluționată: au fost dezvoltate metode avansate de sinteză a unor noi compuși heteroorganici și modificări structurale direcționate, cu scopul de a studia proprietățile lor chimice și biologice. Ca rezultat, din (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-one au fost obținuți derivați bioactivi necunoscuți anterior ai 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-b]chinazolin-5-onelor, 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor și sărurilor de amoniu cuaternare.

Semnificația teoretică: rezultatele obținute au avut un impact semnificativ în extinderea conceptului de reactivitate a metilcetonelor aromatice. În rezultatele incluse se regăsesc abordări originale pentru obținerea metilcetonelor aromatice, urmate de transformarea lor în compuși heteroorganici prin formarea unor noi legături C-C, C-N și C-S. De asemenea, a fost dezvoltată o metodă originală pentru obținerea într-un singur reactor a unor structuri hibride, ce conțin fragmentul 2*H*-cromen-2-olic, care a permis realizarea unei sinteze selective pentru o gamă variată de substanțe organice cu structură specifică și activitate antimicrobiană ridicată.

Valoarea aplicativă: dezvoltarea unei scheme tehnologice pentru obținerea 2,4-dicloracetofenonei - componentul cheie pentru producerea preparatelor Ketoconazol, Propiconazol și a unei serii de noi molecule hibride pe bază de metilcetone aromatice. Importanța practică ridicată este confirmată de descoperirea unor substanțe cu activitate anti-tuberculoasă și antimicrobiană, care depășesc eficiența preparatelor cunoscute Bifonazol, Rifampicin, Ketoconazol, Propiconazol. În seria de molecule hibride obținute, au fost identificate substanțe cu toxicitate redusă, care prezintă un interes practic pentru implementarea în terapia diferitelor boli.

Implementarea rezultatelor științifice: rezultatele studiilor biologice asupra noilor derivați ai metilcetonelor aromatice, care sunt protejate prin brevete de invenție ale Republicii Moldova, sunt de interes pentru cercetările farmacologice și deschid perspective pentru dezvoltarea unor noi medicamente.

АННОТАЦИЯ

ПОГРЕБНОЙ Сергей, “Ароматические метилкетоны в синтезе гетероциклических биологически активных соединений”, диссертация на соискание учёной степени доктора хабилитат химических наук, Кишинэу, 2026.

Структура диссертации: введение, 6 глав, общие выводы и рекомендации, библиография из 384 наименований, 239 страниц основного текста, 101 рисунков, 16 таблиц. Результаты опубликованы в 70 научных работах.

Ключевые слова: ароматические метилкетоны, 1*H*-1,2,4-триазол, 1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-он, 1,3-дифенил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-он, 2*H*-хромен-2-ол, 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-он, 1,3,4-оксадиазол, гибридные молекулы, противотуберкулезная, противогрибковая и антибактериальная активность.

Цель работы: разработка оптимальных условий синтеза новых производных ароматических метилкетонов: (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов, 1,3-дифенил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-онов, 2*H*-хромен-2-олов, 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло [2,3-*b*]хиназолин-5-онов, 1,3,4-оксадиазолов, изучение их строения и биоактивности.

Задачи исследования: масштабное исследовании схем синтеза аддуктов ароматических метилкетонов, содержащих (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-оны и 2*H*-хромен-2-олы, 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-оны и 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолы, в установлении зависимости «структура-свойство» в ряду полученных веществ.

Новизна и научная оригинальность работы В работе впервые разработан и реализован эффективный синтетический подход к получению новых гетероциклических и гибридных соединений на основе ароматических метилкетонов. Установлены закономерности взаимосвязи между молекулярной структурой синтезированных соединений, их физико-химическими характеристиками и проявляемой биологической активностью. Впервые предложен оригинальный метод синтеза новых четвертичных аммонийных солей на основе производных (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов, а также моно- и дизамещённых тиомочевин, содержащих фрагменты 5-арил-1,3,4-оксадиазольного цикла. Установлена способность указанных соединений образовывать супрамолекулярные комплексы включения с *β*-циклодекстрином, что приводит к повышению растворимости и биодоступности полученных соединений. Предложен вероятный механизм протекания химических реакций, позволяющий объяснить особенности их протекания и направленность образования целевых продуктов. Проведено исследование биологической активности синтезированных соединений, что позволило выявить перспективные структуры для дальнейших фармакологических исследований

Решенная научная проблема состоит в разработке перспективных методов синтеза новых гетероорганических соединений и направленной структурной модификации с целью изучения химических и биологических свойств. Исходя из (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов получены новые биоактивные производные 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-онов, 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов, четвертичные аммонийные соли.

Теоретическая значимость работы: Полученные данные расширили понимание о реакционной способности ароматических метилкетонов. В работу включены результаты оригинального подхода к получению ароматических метилкетонов с последующим превращением их в гетероорганические соединения через формирование новых C-C, C-N, и C-S связей. Разработан метод оригинального однореакторного получения гибридных структур, содержащих фрагмент 2*H*-хромен-2-ола, который позволил осуществить селективный синтез большой серии органических веществ со специфической структурой и высокой антимикробной активностью.

Прикладная значимость работы: Разработана технологичная схема получения 2,4-дихлорацетофенона, ключевого компонента для производства препаратов кетоконазол, пропиконазол и ряда новых гибридных молекул на основе ароматических метилкетонов. Высокая практическая значимость этого исследования подтверждается обнаружением веществ с антитуберкулезной и антимикробной активностью, превышающей активность известных препаратов, таких как бифоназол, рифампицин, кетоконазол и пропиконазол. Среди полученных гибридных молекул выявлены вещества с низкой токсичностью, представляющие практический интерес для внедрения в терапию различных заболеваний.

Внедрение научных результатов. Результаты биологических исследований новых производных ароматических метилкетонов, защищены патентами на изобретения Республики Молдова, представляют интерес для углубленных фармакологических исследований и открывают перспективу для разработки новых лекарственных препаратов.

SUMMARY

POGREBNOI Serghei, "Aromatic methylketones in the synthesis of heterocyclic biologically active compounds", theses for doctor habilitate in chemistry, Chișinău, 2026.

Dissertation structure: Introduction, 6 Chapters, General Conclusions and Recommendations, Bibliography of 384 References, Main Text Pages: 239, Number of Figures: 101, Number of Tables: 16. The results have been published in 70 scientific papers.

Keywords: aromatic methylketones, 1*H*-1,2,4-triazole, 1-(1*H*-1,2,4-triazole-1-yl)ethan-2-one, 1,3-diphenyl-2-(1*H*-1,2,4-triazole-1-yl)prop-2-en-1-one, 2*H*-chromen-2-ol, 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]thiadiazolo[2,3-*b*]quinazolin-5-one, 1,3,4-oxadiazole, hybrid molecules, anti-tuberculosis, antifungal, and antibacterial activity.

Purpose of the work: development of optimal conditions for synthesis of new derivatives of aromatic methyl ketones: 1*H*-1,2,4-triazole-1-yl)ethan-2-ones, 1,3-diphenyl-2-(1*H*-1,2,4-triazole-1-yl)prop-2-en-1-ones, 2*H*-chromen-2-ols, 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]thiadiazolo[2,3-*b*]quinazolin-5-ones, and 1,3,4-oxadiazoles and study of their structure and biological activity.

The research objectives include a comprehensive investigation of synthesis schemes for adducts of aromatic methyl ketones containing (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-2-ones and 2*H*-chromen-2-ols, 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]thiadiazolo[2,3-*b*]quinazolin-5-ones, and 5-aryl-1,3,4-oxadiazole-2-thiols, In establishing the "structure-property" relationship in the series of obtained compounds.

The novelty and scientific originality of the study lie in the synthesis of new heterocyclic and hybrid compounds based on aromatic methyl ketones; in investigating the relationship between the structure of the synthesized compounds and their physicochemical properties, as well as biological activity; in the synthesis and study of new quaternary ammonium salts based on (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-2-ones and their complexes with *β*-cyclodextrin; in developing an efficient method for obtaining a nanoscale system comprising 5-aryl-1,3,4-oxadiazole-2-thiol; in the synthesis of new mono- and disubstituted thioureas containing fragments of 5-aryl-1,3,4-oxadiazole, and in studying their catalytic and biological properties.

The solved scientific problem consists of developing original methods for synthesizing new heteroorganic compounds and targeted structural modifications aimed at studying their chemical and biological properties. As a result, previously unknown bioactive derivatives of 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]thiadiazolo[2,3-*b*]quinazolin-5-ones, 5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-thiols, and quaternary ammonium salts were obtained from (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-2-ones.

Theoretical significance of the work: The obtained data have expanded our understanding of the reactivity of aromatic methyl ketones. Results include an original approach to obtaining aromatic methyl ketones followed by their transformation into heteroorganic compounds through the formation of new C-C, C-N, and C-S bonds. A method for the original "one-pot' synthesis of hybrid structures containing a 2*H*-chromen-2-ol fragment has been developed. This method enabled the selective synthesis of a large series of organic compounds with a specific structure and high antimicrobial activity.

Practical significance of the work: A technologically feasible scheme has been developed for obtaining 2,4-dichloroacetophenone, a key compound for the production of medications such as ketoconazole, propiconazole, and a range of new hybrid molecules based on aromatic methyl ketones. The high practical significance of this research is confirmed by the discovery of substances with anti-tuberculosis and antimicrobial activity surpassing that of known drugs such as bifonazole, rifampicin, ketoconazole, and propiconazole. Among the obtained hybrid molecules, substances with low toxicity have been identified, presenting practical interest for incorporation into the therapy of various diseases.

Implementation of scientific results: The biological research findings on new derivatives of aromatic methyl ketones, protected by patents in the Republic of Moldova, are of interest for further pharmacological investigations and open up prospects for the development of new medicinal drugs.