UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA

Cu titlu de manuscris

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

POPUȘOI ANA

IZOTIOCIANATOCALCONE ȘI DERIVAȚII LOR. SINTEZĂ ȘI PROPRIETĂȚI

143.01 - CHIMIE ORGANICĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

CHIȘINĂU, 2024

Teza a fost elaborată în LCȘ Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică, Departamentul Chimie, Facultatea de Chimie și Tehnologie chimică, Universitatea de Stat din Moldova

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

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

Referenți oficiali:
CHEPTĂNARU Constantin, doctor în științe chimice, conferențiar universitar, USMF
MACAEV Fliur, doctor habilitat în științe chimice, profesor cercetător, membru corespondent al AȘM, Institutul de Chimie, USM

Componența consiliului științific specializat:
ARÎCU Aculina, președinte al CȘS, doctor habilitat în științe chimice, conferențiar cercetător
LUNGU Lidia, secretar științific al CȘS, doctor în științe chimice
KULCIȚKI Veaceslav, membru al CȘS, doctor habilitat în științe chimice, conferențiar cercetător
BOTNARU Maria, membru al CȘS, doctor în științe chimice, conferențiar universitar
GUREV Angela, membru al CȘS, doctor în științe chimice, conferențiar universitar
ROBU Ștefan, membru al CȘS, doctor în științe chimice, conferențiar universitar

Susținerea va avea loc la data de **10.01.2024**, ora **14^{00}**, în ședința Consiliului științific specializat D 143.01-23-90, din cadrul Institutului de Chimie, USM (*sala mică, Institutul de Chimie, etajul 3, str. Academiei 3, Chișinău, Republica Moldova MD-2028*).

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la Biblioteca Științifică „ *Andrei Lupan*'', Biblioteca Centrală USM, pe pagina web a ANACEC (http://www.cnaa.md) și pe pagina web a USM (http://usm.md).

Rezumatul a fost expediat la data de *8 decembrie 2023*

Secretar științific al Consiliului științific specializat, *doctor în științe chimice*		**LUNGU Lidia**
Conducător științific, *doctor habilitat, profesor universitar,*		**BARBĂ Nicanor**
Consultant științific, *doctor habilitat, profesor universitar, academician*		**GULEA Aurelian**
Autor		**POPUȘOI Ana**

© Ana POPUȘOI, 2024

CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII 4

1 STUDIUL 1,3-ARIL(HETERIL)PROPENONELOR DESCRISE ÎN LITERATURA DE SPECIALITATE..... 7

2 OBȚINEREA ȘI CERCETAREA DERIVAȚILOR NOI AI 1,3-ARIL(HETERIL)PROPENONELOR 7

2.1. Obținerea și cercetarea unor 1,3-aril(heteril)propenone noi cu grupări tioureice..... 7

2.2. Sinteza și cercetarea unor 1,3-aril(heteril)propenone noi cu grupări izotiocianato..... 10

3 TRANSFORMĂRI CHIMICE LA DERIVAȚII CALCONICI CU PARTICIPAREA GRUPELOR FUNCȚIONALE DIN NUCLEELE AROMATICE..... 11

3.1. Sinteza unor calcone noi cu unități structurale tioureice în nucleul benzenic, reieșind din izotiocianatocalcone..... 12

3.2. Metode de sinteză a 1-(aril)fenil-3-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)feniltioureelor..... 12

3.3. Transformări chimice cu participarea fragmentului propenonic și a unității structurale NCS din nucleele aromatice existente în structura derivaților calconici..... 13

4 ASPECTUL APLICATIV AL NOILOR DERIVAȚI CALCONICI SINTETIZAȚI..... 15

4.1. Studiul proprietăților antibacteriene și antifungice ale derivaților calconici sintetizați. Dependența acestora de structura moleculei calconice..... 15

4.2. Cercetarea activității antiproliferative pentru derivații calconici sintetizați față de celulele HL-60..... 19

4.3. Cercetarea unor proprietăți fizico-chimice ale derivaților calconici ce conțin fragmentul 4-(dimetilamino)fenil..... 22

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI..... 25

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE 26

PUBLICAȚIILE AUTORULUI LA TEMA TEZEI..... 29

ADNOTARE 32

АННОТАЦИЯ 33

ANNOTATION 34

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța temei abordate

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

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

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

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

Scopul lucrării

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

Obiectivele cercetării

- Sinteza și cercetarea derivaților noi ai 1,3-aril(heteril)propenonelor cu grupări tioureice în baza reacției de condensare a 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltioureei cu unele aldehide alifatice sau aromatice.

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

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

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese

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

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

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute constă în (i) aplicarea reacțiilor de condensare pentru obținerea derivaților noi calcone-3-(4-(fenil,heteril)acriloil)fenil-1,1-dimetiltioureei, nedescrise în literatura de specialitate, cu randamente de 56-91%. S-a stabilit că

procesul de condensare a furan-2-carbaldehidei, 2-piridincarboxialdehidei, 2-naftalenaldehidei și antracen-9-carbaldehidei cu 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltioureea decurge mai favorabil cu catalizatori bazici. Condensarea 4-(dimetilamino)benzaldehidei și 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei cu 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltioureea decurge cu succes în cataliză acidă; (ii) elaborarea unor metode originale de sinteză a unor noi calcone-3-(aril, piridin, furan-2-il)-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-one, prin reacția de eliminare a dimetilaminei de la tioureidocalconele obținute. Această reacție este eficientă când se folosește anhidridă acetică, clorură de acetil sau acid sulfuric în dioxan; (iii) reacțiile de condensare în cataliză acidă a 4-(dimetilamino)benzaldehidei, 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei, furan-2-carbaldehidei și 2-naftaldehidei cu 1-(4-izotiocianatofenil)etanona la temperatura de 45-70^{o}C decurg lent cu formarea izotiocianatocalconelor respective, cu randamente de 49-91%; (iiii) funcționalizarea compușilor calconici, atât în catena propenonică, cât și prin substituția hidrogenilor din inelele aromatice *A* sau *B*, cu obținerea derivaților calconici ce conțin grupări 4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il, grupări tioureice sau tiosemicarbazidice ce prezintă un potențial înalt de activitate biologică, stabilirea corelației dintre structura derivaților calconici și activitatea biologică.

Valoarea aplicativă a lucrării

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

Implementarea rezultatelor științifice

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

Publicații la tema tezei

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

Volumul și structura lucrării

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

Conținutul tezei:

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

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

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

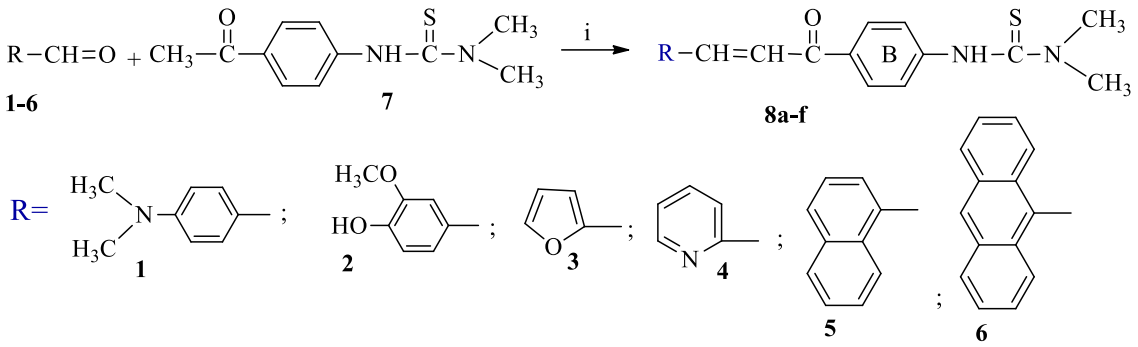
În ultimii ani se acordă o atenție deosebită sintezei compușilor bilogic activi cu schelet combinat, în special a celor ce conțin fragmente calconice substituite. Compușii cu unități structurale tiosemicarbazonice, tiosemicarbazidice sau heterociclice, de asemenea posedă un șir de activități biologice, inclusiv antitumorală, antifungică, antibacteriană antivirală, etc. În seriile 1,3-diaril- și 1,3-aril(heteril)propenonelor au fost depistați compuși biologic activi [1]. În literatura științifică de specialitate sunt puține informații despre sinteza compușilor calconici care conțin sulf, și evaluarea biologică a acestor compuși. Acest lucru ne-a determinat să realizăm sinteze ale 1,3-aril(heteril)propenonelor polifuncționalizate, mai ales, a celor cu unități structurale tioureice sau izotiocianato.

Acest capitol include sinteza și descrierea a 11 compuși noi bazați pe 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltiouree, dintre care 5 sunt compuși nedescriși în literatura de specialitate ai 1,3-aril(heteril)propenonelor cu grupări tioureice și 6 compuși noi ai 1,3-aril(heteril)propenonelor cu grupări izotiocianato. 3-(4-Fenil,heteril)acriloil)fenil-1,1-dimetiltioureele s-au obținut prin reacții de condensare în cataliza bazică sau cataliza acidă a unor aldehide aromatice și alifatice cu 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltioureea.

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

În literatura de specialitate sunt descrise metode de sinteză a diferitor izotiocianați din amine [2]. Ca metodă generală, aceasta poate fi folosită și în cazul obținerii izotiocianatocalconelor, utilizându-se tiofosgen [3-5]. În cercetările noastre noi am înlocuit utilizarea tiofosgenului cu disulfura de tetrametiltiuram (DTMT) [6].

În acest subcapitol sunt propuse și cercetate unele metode de obținere a propenonelor **8a-f** cu grupe NH-CS-N$(CH_3)_2$. Pentru obținerea acestor produși s-a folosit reacția de condensare a aldehidelor **1-6** (Fig. 2.1) cu 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltioureea **7** după următoarea schemă:



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

Fig. 2.1. Sinteza 1,3-aril(heteril)propenonelor 8a-f ce conțin grupe 1,1-dimetiltioureice

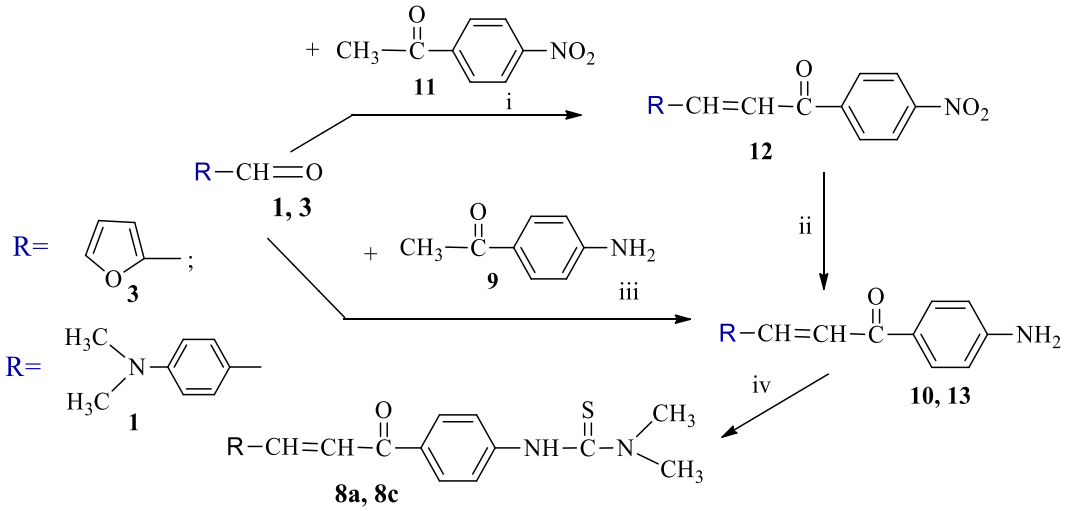
3-(4-Acetilfenil)-1,1-dimetiltioureea **7** intermediară a fost obținută prin încălzirea 1-(4-aminofenil)etanonei **9** cu disulfura de tetrametiltiuram în dimetilformamidă la 90ºC. S-a constatat că sulfura de carbon, adăugată la amestecul reactant, micșorează timpul de reacție până la 7 ore și majorează randamentul produsului final la 88-92% (Tabelul 2.1). Esența invenției constă în utilizarea sulfurii de carbon ca activator, iar raportul molar al reagentului dat este de 0.5 mol [6, 7].

Tabelul 2.1. Condițiile reacțiilor de interacțiune a 1-(4-aminofenil)etanonei 9 cu disulfura de tetrametiltiuram (DTMT) și randamentele reacțiilor

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

*DTMT se adaugă în rate mici

În cadrul cercetărilor efectuate s-a stabilit că procesul de condensare a furan-2-carbaldehidei, 2-piridincarboxialdehidei, 2-naftalenaldehidei și antracen-9-carbaldehidei cu 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltioureea decurge mai favorabil cu catalizatori bazici. Condensarea 4-(dimetilamino)benzaldehidei și 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei decurge cu succes în cataliză acidă (Tabelul 2.2). 3-(4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltioureea **8a** a fost obținută din 1-(4-aminofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona **10** în reacție cu DTMT, randamentul compusului **8a** este de 83%.

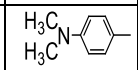
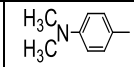


Reagenți și condiții de reacție: i) HCl(c), 56-70°C, 87% (**12**), 4h, 87%; ii) Zn, NH_4Cl, DMF, 55-60°C, 1h, 72% (**10**); iii) KOH, CH_3OH, 24h, 24-25°C, 65% (**10**), 92% (**13**); iv) CS_2, DTMT, DMF, 90°C. 2h, 83% (**8a**), 71% (**8c**) (Tabelul 2.2).

Fig. 2.2. Sinteza 3-(4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltioureei 8a

Obținerea 1-(4-aminofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-onei **10** decurge mai eficient la reducerea nitrocalconei **12** cu praf de zinc la un pH slab acid, în prezență de clorură de amoniu în dimetilformamidă. Aceasta permite transformarea directă a aminocalconei **10**, fără izolare din mediul de reacție, în 3-(4-(dimetilamino)fenil-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-onă **14a** (Fig. 2.2). Această metodă este eficientă și pentru sinteza derivatului calconic **8c**, unde se utilizează 1-(4-aminofenil)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona **13** și DTMT, randament 71%.

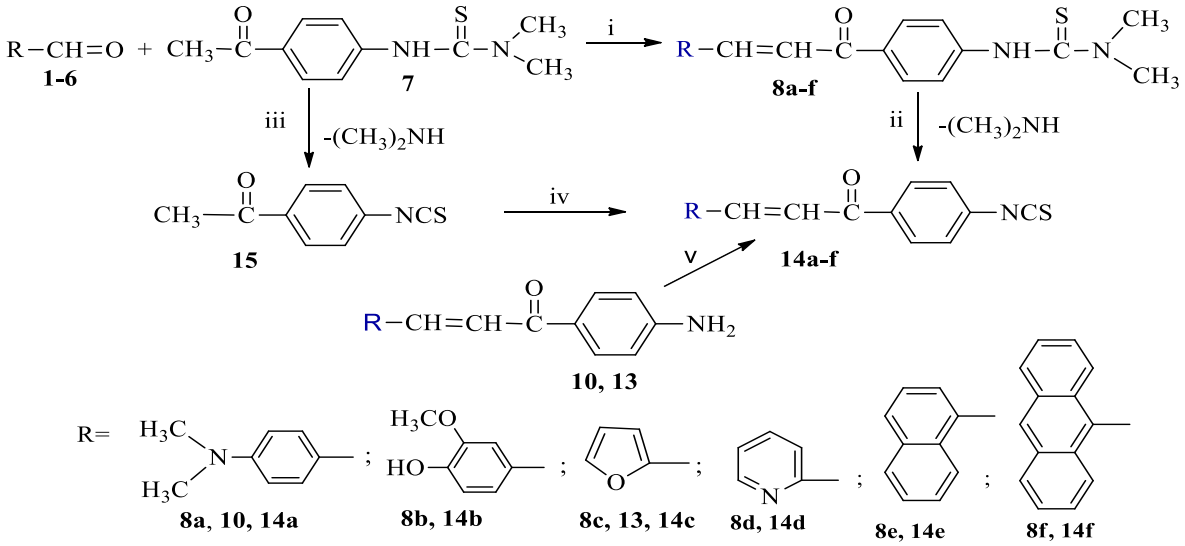
Tabelul 2.2. Condițiile de reacție utilizate la sinteza tioureelor 8a-f

Nr.	R	Metode de obținere	Mediul de reacție și solventul utilizat	Timpul de reacție, h	Temperatura, °C	Rdt, %
8a		Metoda A Condensare în mediu acid	HCl (c)	1.5	60-70	91
8a		Metoda B Tratare cu DTMT	DMF	2	90	83
8c		Metoda A Condensare în mediu bazic	DMF, KOH, etanol	24	25	91
8c		Metoda B Condensare în mediu acid	Dioxan, H_2SO_4(c)	18	25	83
8c		Metoda C Tratare cu DTMT	DMF	5	100	71
8d		Condensare în mediu bazic	DMF, KOH, etanol	24	25	89
8e		Condensare în mediu bazic	DMF, KOH, etanol	24	25	56
8f		Condensare în mediu bazic	DMF, KOH, etanol	24	25	83

S-au cercetat și reacțiile de condensare a 4-(dimetilamino)benzaldehidei **1**, 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei **2**, furan-2-carbaldehidei **3** și 2-naftaldehidei **5** cu 1-(4-izotiocianatofenil)etanona **15** în cataliză acidă. S-a constatat că la temperatura de 45-70°C condensarea aldolică în mediul acid decurge lent cu formarea izotiocianatocalconelor cu randamente de 49-91% (Tabelul 2.3).

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

În scopul obținerii derivaților calconici ce conțin un inel benzenic substituit cu grupa izotiocianato, noi am elaborat metode eficiente de sinteză a izotiocianatopropenonelor **14a-f** din 1,1-dimetiltioureile **8a-f** sintetizate anterior conform schemei:



Reagenți și condiții de reacție: i) condensarea în mediul acid - HCl(c) 60-70°C, 1.5h, 91% (**8a**), sau H_2SO_4(c) în dioxan, 25°C, 18h, 83% (**8c**); condensarea în mediul bazic - KOH, C_2H_5OH, 24h, 24-25°C, 56-89%; tratarea cu DTMT, DMF, 90-100°C, 2-5h, 71-83% (Tabelul 2.2); ii) reacții de dezaminare: HCl(g), H_2SO_4 (c) în dioxan, 60-80°C, 1-2h, 54-88%; CO_2, *para*-xilen, 125-135°C, 3h, 63-72%; CH_3COCl, $(CH_3CO)_2O$, solvent benzen, cloroform sau etilacetat, reflux, 2-3h, 53-94%; iii) H_2SO_4 (c), dioxan, 80°C, 2-3h, 86%; iv) HCl(c) sau H_2SO_4(c), cloroform sau dioxan, 25-70°C, 1.5-2h, 49-91%, (Tabelul 2.3); v) $CSCl_2$, cloroform, $NaHCO_3$ sau $CaCO_3$, H_2O, 2h, 86% (**14a**), 83% (**14b**).

Fig. 2.4. Metode de sinteză a izotiocianatopropenonelor 14a-f

Prin reacții de eliminare a dimetilaminei de la 3-(4-fenil, heteril)acriloil)fenil-1,1-dimetiltioureele sintetizate, sub acțiunea unor agenți cu caracter acid, s-au obținut 3-(aril, piridin(furan-2-il)-1-(4-izotiocianatofenil)prop-2-en-1-one **14a-f** cu randamente de 53-94%. Este posibilă și dezaminarea 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltioureei **7** în 1-(4-izotiocianatofenil)etanonă **15** și condensarea ei cu aldehidele aromatice [7]. Rezultatele obținute sunt expuse în Tabelul 2.3.

Tioureele **8a** și **8c** la încălzire (125-135°C) în *para*-xilen elimină lent dimetilamină, transformându-se în izotiocianatopropenonele **14a**, **14c** [8-11]. Randamentul acestora crește, dacă prin amestecul reactant se trece un curent de dioxid de carbon, dar este mai mic decât în cazul altor reagenți (Tabelul 2.3). Efectul dat se explică prin acțiunea favorabilă de utilizare a curentului de CO_2, care scoate dimetilamina din mediul reactant și este posibilă de asemenea accelerarea reacției prin formarea unui complex activ dintre substrat și CO_2 (Fig. 2.4). O cale de obținere a izotiocianatocalconelor **14a**,

14c cuprinde, în primul rând, obținerea 1-(4-aminofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-onei **10** și a 1-(4-aminofenil)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-onei **13** și tratarea ulterioară a acestora cu tiofosgen [3, 6, 10]. Izotiocianatocalcona **14a** se obține cu un randament de 86%, iar izotiocianatocalcona **14c** se obține cu randament de 83% (Fig. 2.4).

Tabelul 2.3. Condițiile reacției de transformare a tioureilor 8a-f în izotiocianatopropenonele 14a-f

Nr.	Reagenți	Solvent	Timpul de reacție, h	Temperatura, ºC	Rdt, %
14a	Metoda A: $(CH_3CO)_2O$	benzen	2	Reflux	92
14a	Metoda B: CH_3COCl	benzen	3	70	91
14a	Metoda C: CO_2	*para*-xilen	3	125-135	72
14a	Metoda D: HCl(g)	cloroform	3	70	88
14a	Metoda E: HCl(c), **15**	cloroform	2	45	91
14b	Metoda A: H_2SO_4(c)	dioxan	1.5	60-70	54
14b	Metoda B: H_2SO_4 (c), **15**	dioxan	1.5	60-70	72
14c	Metoda A $(CH_3CO)_2O$	benzen	1	reflux	68
14c	Metoda B: H_2SO_4(c)	dioxan	2	80	82
14c	Metoda C: HCl(g)	dioxan	2	90	76
14c	Metoda D: CH_3COCl	benzen	2	reflux	70
14c	Metoda E: CO_2	xilen	3	125-135	63
14c	Metoda F: H_2SO_4 (c), **15**	dioxan	2	25	49
14d	$(CH_3CO)_2O$	etilacetat	3	reflux	53
14e	Metoda A: HCl(c), **15**	cloroform	2	reflux	70
14e	Metoda B: $(CH_3CO)_2O$	cloroform	2	reflux	72
14f	Metoda A: CH_3COCl	cloroform	6	reflux	80
14f	Metoda B: $(CH_3CO)_2O$	cloroform	4	reflux	94

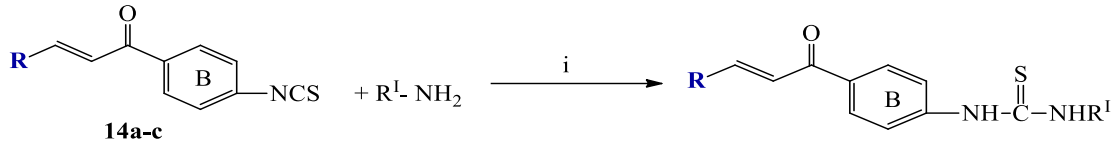
Veridicitatea rezultatelor științifice obținute a fost asigurată de utilizarea unor metode contemporane de cercetare, cum ar fi spectroscopia IR, ^{1}H, și ^{13}C RMN, analiza elementală și prin metoda difracției cu raze X pe monocristal.

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

În literatura de specialitate se evidențiază faptul că unele calcone cu grupe tioureice au fost obținute prin condensarea *Clainsen-Schmidt* a 1-(4-acetilfenil)-3-(4-substituit fenil)tioureei cu o serie de aldehide aromatice [12]. Așa tip de calcone pot fi obținute mai simplu din izotiocianatocalcone. Prezența grupei NCS în izotiocianatocalcone ne permite să modificăm structura derivaților calconici prin reacții de adiție. Acest capitol include sinteza și descrierea a **38** compuși noi ai derivaților calconici sintetici cu grupe tioureice, tiosemicarbazidice în inelul benzenic *B* al propenonelor, inelul piridin-2-il, pirazolinic, dintre care **14** compuși au fost sintetizați prin reacția de adiție a aminelor alifatice și aromatice la izotiocianato-1,3-propen-2-onelor sintetizate în capitolul II, **10** compuși de tipul 3-(4-(3-piridin-2-il)acriloil)fenil-1-(alchil)ariltioureici au fost obținuți prin reacția de condensare în cataliză bazică a 4-acetilfeniltioureilor cu 2-piridincarboxialdehidă și **14** compuși ai hidrazincarbotioamidelor.

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

În baza investigațiilor [9, 13-16], noi am obținut și am cercetat derivații calconici ce conțin grupe tioureice (Fig. 3.1) prin adiția aminelor alifatice și aromatice la izotiocianatocalconele **14a-c**:



14a-c

14a R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$,
14b R = 4-OH -C_6H_3-3-OMe
14c R = - furan-2-il

16a-e, 17a-d, 18a-e

16a R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$, R^I = -CH_2-CH_2-OH (95%)
16b R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$, R^I = 3-OH-C_6H_4 (91%)
16c R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$, R^I = 4-OH-C_6H_4 (86%)
16d R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$, R^I = 4-OMe-C_6H_4 (92%)
16e R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$, R^I = 4-SH-C_6H_4 (87 %)
17a R = 4-OH-C_6H_3-3-OMe R^I = -CH_2-CH_2-OH (95%)
17b R = 4-OH-C_6H_3-3-OMe, R^I = 3-OH-C_6H_4 (84%)
17c R = 4-OH-C_6H_3-3-OMe, R^I = 4-OH-C_6H_4 (82%)
17d R = 4-OH-C_6H_3-3-OMe, R^I = 4-OMe-C_6H_4 (87%)

18a R = furan-2-il, R^I = -CH_2-CH_2-OH (88%)
18b R = furan-2-il, R^I = 3-OH-C_6H_4 (85%)
18c R = furan-2-il, R^I = 4-OH- C_6H_4 (82%)
18d R = furan-2-il, R^I = 4-OMe- C_6H_4 (81%)
18e R = furan-2-il, R^I = 4-SH- C_6H_4 (83%)

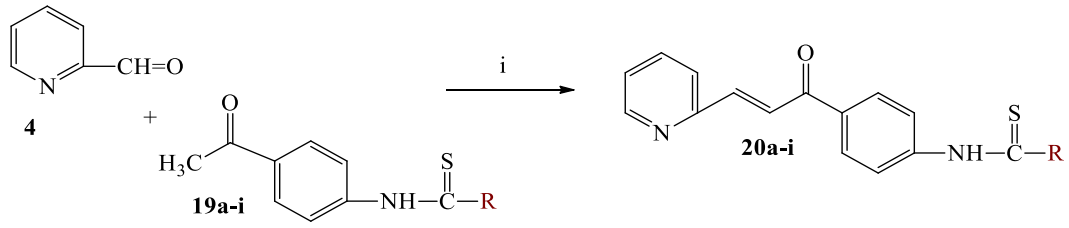
Reagenți și condiții de reacție: i) amină alifatică sau aromatică, solvent organic – acetone sau eter dietilic, 24°C, apoi încălzire 5-10 min la 30-50°C.

Fig. 3.1. Sinteza derivaților calconici 16a-e, 17a-d și 18a-e

Reacția de adiție a aminelor aromatice sau alifatice la grupa NCS decurge la temperatura camerei sau la 30-50°C, fără a se afecta gruparea propenonică (Fig. 3.1). Sfârșitul reacției se determină prin metoda cromatografică pe strat subțire, urmărind consumul izotiocianatopropenonelor **14a-c**. În așa mod a fost efectuată sinteza derivaților tioureici **16a-e**, **17a-d** și **18a-e** prin adiția aminelor la izotiocianatocalconele **14a-c**. Structura compușilor a fost confirmată prin metode spectrale ^{1}H RMN, ^{13}C RMN, IR și analiza elementală.

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

Cercetările recente descriu activitatea biologică deosebită a compușilor organici ce conțin inelul piridinic [17-19]. În același context au fost cercetate de noi, metodele de sinteză a derivaților 3-(4-(3-piridin-2-il)acriloil)fenil-1-(alchil)ariltioureici **20a-i** conform schemei:



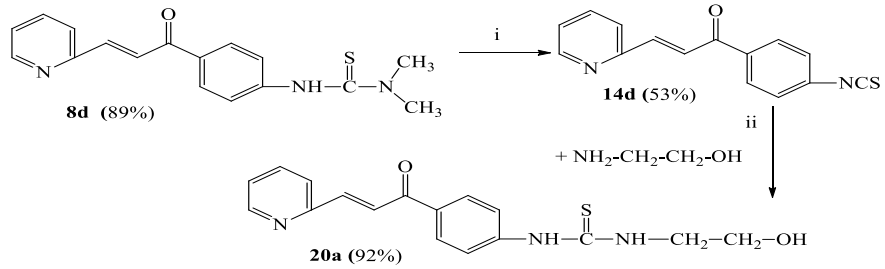
a R = NH-CH_2-CH_2-OH (80-92%)
b R = N-$(CH_2)_4O$ (morfolino) (89%)
c R = NH-C_6H_5 (75%)
d R = NH-(4-CH_3)-C_6H_4 (82%)
e R = NH-(2-OCH_3)-C_6H_4 (79%)
f R = NH-(2-OH)-C_6H_4 (68%)
g R = NH-(4-Br)-C_6H_4 (82%)
h R = NH-(2-Br)-C_6H_4 (79%)
j R = NH-(4-$COOC_2H_5$)-C_6H_4 (78%)
i R = NH-Py (87%)

Reagenți și condiții de reacție: i) KOH, DMF, 24°C, 24h.

Fig. 3.3. Sinteza 1-(aril)fenil-3-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)feniltioureelor 20a-i

4-Acetilfeniltioureele **19a-i** au fost sintetizate prin adiția aminelor corespunzătoare la 1-(4-izotiocianatofenil)etanona **15,** asemănător metodelor descrise în literatură [20]. Condensarea tioureelor **19a-i** cu 2-piridincarboxialdehida **4** în cataliză bazică ne oferă posibilitatea de a obține 1,3-arilpiridilpropenonele **20a-i** cu grupări tioureice (Fig. 3.3).

A fost cercetată metoda alternativă de sinteză a tioureelor **20a-i** prin următoarele transformări:



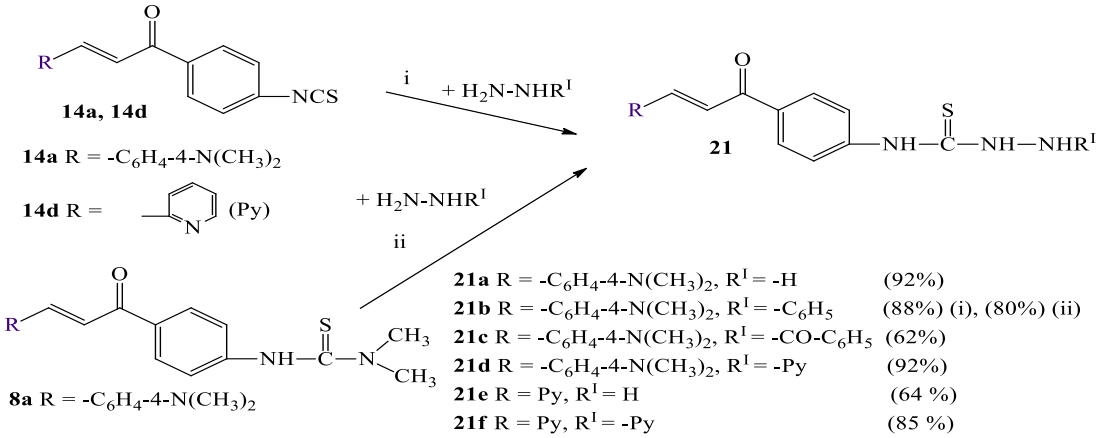
Reagenți și condiții de reacție: i) anhidridă acetică, etilacetat, 60-65ºC, 3h; ii) acetonă, 24ºC – 30 min, 5 min – 30-45ºC.

Fig. 3.4. Sinteza 1-(2-hidroxietil)-3-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)fenil)tioureei 20a prin intermediul 1,1-dimetil-3-(4-(3-(piridin-2-il)-acriloil)-fenil)tioureei 8d

La încălzirea 1,1-dimetil-3-(4-(3-(piridin-2-il)-acriloil)-fenil)tioureei **8d** cu anhidridă acetică se obține 1-(4-izotiocianatofenil)-3-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona **14d** cu un randament de 54%. Prin adiția monoetanolaminei la izotiocianatocalcona respectivă se obține tioureea cu un randament de 92% [21, 22]. Sinteza tioureelor **20b-i** în așa mod este puțin convenabilă din cauza că izotiocianatocalcona **14d** se obține cu randament de 53%. (Fig. 3.4).

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

Studiul bibliografic al calconelor de tipul (1,3-ari(heteril)propen-2-one) cu grupări tiosemicarbazidice (4-și 1,4-disubstituite) și tiosemicarbazonice respective ne redă informația că au un spectru larg de activități biologice. Introducerea grupărilor 4- sau 1,4-tiosemicarbazidice în molecula calconelor la inelul aromatic, a fost realizată prin tratarea izotiocianato-1,3-propen-2-onelor **14a**, **14d** cu hidrat de hidrazină [23] sau cu derivații ei (Fig. 3.5) după următoarea schemă:

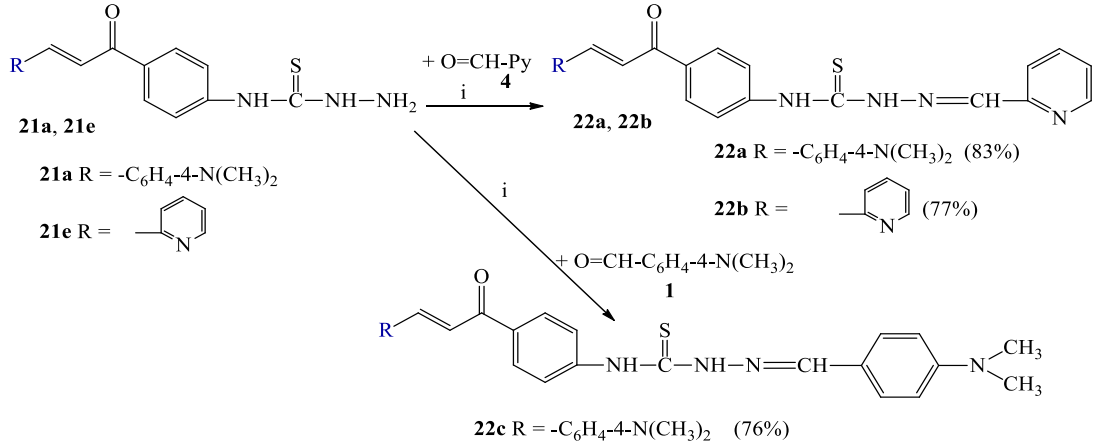


Reagenți și condiții de reacție: i) H_2N-NHR^I, solvent organic - C_6H_6, EtOH, DMF, 25ºC -1-2h, apoi încălzire la 40-45ºC timp de 5-20 min, 62-92%; ii) H_2N-NH-C_6H_5, EtOH, reflux, 3h, 80% (**21b**).

Fig. 3.5. Schema de interacțiune a izotiocianatocalconelor 14a și 14d și a tioureidocalconei 8a cu derivații hidrazinici

Luând în considerare reactivitatea mai avansată a grupei NCS în reacție cu agenții nucleofili, și pentru a exclude participarea grupei carbonil la condensarea cu hidratul de hidrazină și derivații ei, sinteza se efectuează la temperatura camerei la un raport molar al reagenților 1:1. Randamentele de reacție a produșilor **21a-f** constituie 62-92% (Figura 3.5).

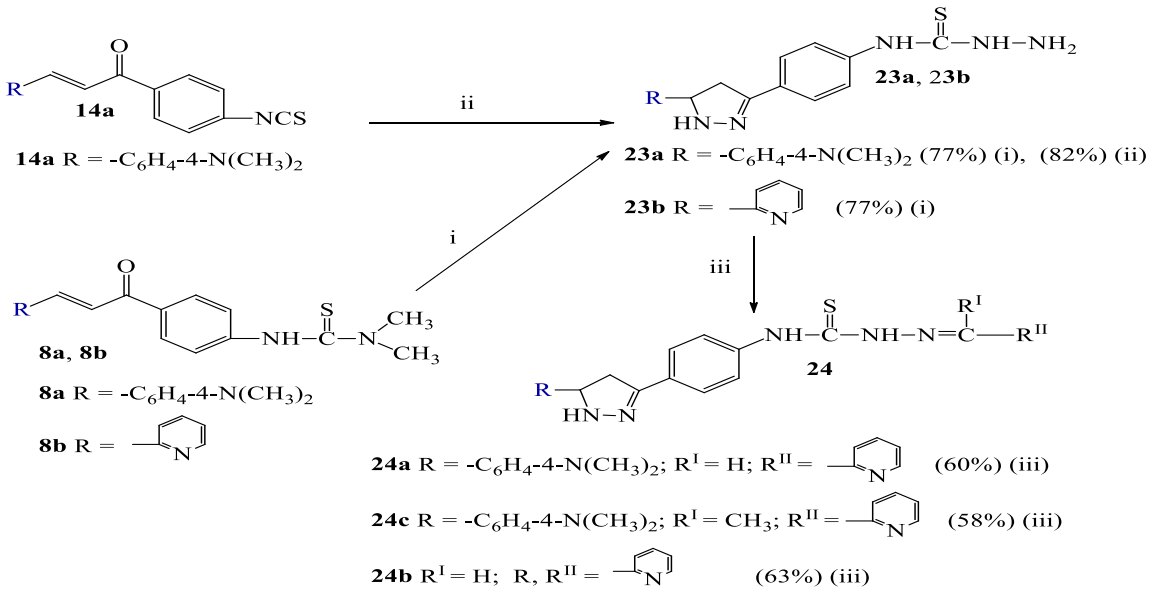
Sinteza hidrazincarbotioamidelor **22a** și **22b** decurge mai eficient în prezență de acid acetic, când la soluția de 2-piridincarboxialdehidă **4** luată în exces, se picură soluția tiosemicarbazidei **21a** sau **21e**. Astfel, practic, se exclude interacțiunea grupei C=O calconice cu gruparea tiosemicarbazidică și randamentele tiosemicarbazonelor **22a** și **22b** ating respectiv 83% și 77% (Fig. 3.6). Pentru compararea activităților biologice s-a obținut în aceleași condiții compusul **22c**:



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

Fig. 3.6. Sinteza tiosemicarbazonelor 22a-c

4,5-Dihidro-*1H*-(pirazol-3-il)fenilhidrazincarbotioamidele **23a**, **23b**, **24a-c** au fost obținute conform schemei:



Reagenți și condiții de reacție: i, ii) piridină, 25°C - 24h, apoi încălzire la 90-95°C - 3h;
iii) 2-piridincarboxialdehida (**24a,b**), 1-(piridin-2-il)etanona (**24c**), DMF, CH_3COOH, 70-80°C, 2-3h.

Fig. 3.7. Schema de sinteză a 4,5-dihidro-*1H*-(pirazol-3-il)fenilhidrazincarbotioamidelor 23a, 23b și 24a-c

La început N,N-dimetiltioureele **8a** și **8d** cu hidrat de hidrazină formează în piridină la temperatura camerei hidrazone, care se ciclizează în derivați ai pirazolului fară a fi izolate la încălzire (Fig. 3.7) așa cum este descris în literatură [24], iar paralel se substituie dimetilamina prin gruparea hidrazinică [23] cu formarea compușilor **23a** și **23b**, cu randament de 77%. Compusul **23a** a fost obținut, de asemenea printr-o metodă alternativă, din izoticianatofenilpropen-2-ona **14a** și hidrat de hidrazină la temperatura camerei, apoi la încălzire în piridină (Fig. 3.7). Există posibilitatea să se formeaze aceiași intermediari, care se transformă în produsul finit **23a**, randamentul este 82%.

Procedeul de obținere a hidrazincarbotioamidelor respective **24a-c**, în general, cuprinde trei etape, dar este simplu în executare și se utilizează substanțe inițiale accesibile. Produșii obținuți sunt stabili, puțin solubili în apă, mai bine solubili în etanol, bine solubili în dimetilformamidă și dimetilsulfoxidă, practic insolubili în hexan sau eter [23]. Veridicitatea rezultatelor științifice obținute a fost asigurată de utilizarea unor metode de studiu - spectroscopia ^{1}H și ^{13}C RMN, analiza elementală.

4. ASPECTUL APLICATIV AL NOILOR DERIVAȚI CALCONICI SINTETIZAȚI

Acest capitol include rezultatele testării compușilor noi sintetizați la activitate antibacteriană, antifungică și antiproliferativă față de celulele leucemice HL-60. Compușii noi sintetizați au fost testați *in vitro* pentru unele specii de fungi și bacterii. Se cunoaște că derivații calconici ce conțin fragmentele tioureice, izotiocianato, piridin-2-il, furan-2-il precum și compușii cu sisteme heterociclice ce conțin pirazol, reprezintă materiale pentru medicină și agricultură, manifestând un spectru vast de activități biologice, cum ar fi activitatea antimicrobiană, activitatea antituberculoasă, antivirală, anti-HIV, anticancer etc. Aceste cercetări au stat la baza sintezelor efectuate de noi. Cercetările noastre s-au axat pe studiul proprietăților antimicrobiene și antiproliferative în dependență de scheletul 1,3-aril(heteril)propenonelor sintetizate.

În calitate de inhibitor al leucemiei umane mieloide (celule HL-60) se propune N-(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il)fenil-2-ilmetilen)hidrazincarbotioamida care are IC_{50} egal cu 0.70±0.2 μM/L și depășește caracteristicile analoage ale *Cytarabinului*.

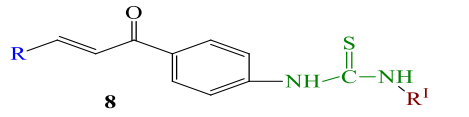
Din studiul spectrelor de absorbție s-a constatat că derivații calconici ce conțin gruparea 4-(dimetilamino)fenil în inelul aromatic *A*, prezintă două benzi de absorbție cu maxime situate în diapazonul λ_{max} = 241-416 nm, cu intensitate maximă în banda din domeniul vizibil și coeficienții de absorbție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

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

În colaborare cu Laboratorul științific „ Infecții Intraspitalicești'' din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu'' a fost efectuată cercetarea activității antibacteriene a substanțelor sintetizate în cadrul cercetărilor. Ca obiect de studiu pentru cercetarea activității antibacteriene și antifungice au fost folosite tulpinile de referință: *Staphylococcus aureus* (tulpina 209, ATCC 25923), *Shigella sonei*, *Salmonella abony* (GISK 03/03), *Bacillus cereus* (GISK 8035),

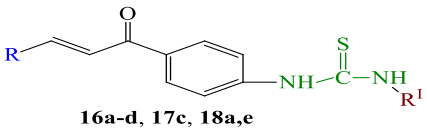
Enterococcus faecalis (tulpina ATCC 19433), *Escherichia coli* (tulpina ATCC 25922), *Proteus vulgaris* (tulpina HX 19222), *Pseudomonas aeruginosa* (tulpina ATCC 27853), *Klebsiella pneumoniae* (tulpina 3534/51), *Acinetobacter baumanii* (tulpina ATCC 19606), *MRSA* (tulpina NCTC 12493) și *Proteus mirabilis* (tulpina ATCC 3177).

Primele încercări de testare a activității antimicrobiene și antifungice au fost pentru unii derivați calconici din seria **16a-e**, **17a-d** și **18a-d**. Pentru comparație au fost testate și tioureidocalconele **8a**, **8c, 8d** și izotiocianatopropenonele **14a-e** (Fig. 4.1). Scopul acestor testări a fost de a evidenția fragmentele existente în scheletul calconic care sporesc activitatea antimicrobiană. S-a studiat corelația structură-activitate la derivații cu grupe NH-CS-NH-R^I, care măresc catena structurală din cadrul derivaților calconici, în comparație cu catenele mai mici, cum ar fi pentru tioureidocalcone și izotiocianatocalcone (Tab. 4.1).

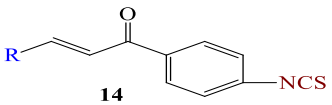


8

8a R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$, R^I = -$N(CH_3)_2$
8c R = furan-2-il, R^I = -$N(CH_3)_2$
8d R = Py, R^I = -$N(CH_3)_2$



16a-d, 17c, 18a,e



14

14a R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$, **14c** R = furan-2-il,
14b R = 4-OH -C_6H_3-3-OMe

16a R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$, R^I = -CH_2-CH_2-OH
16b R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$, R^I = 3-OH-C_6H_4
16c R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$, R^I = 4-OH- C_6H_4
16d R = -C_6H_4-4-$N(CH_3)_2$, R^I = 4-OMe- C_6H_4
17c R = 4-OH -C_6H_3-3-OMe, R^I = 4-OH-C_6H_4
18a R = furan-2-il, R^I = -CH_2-CH_2-OH
18e R = furan-2-il, R^I = 4-SH- C_6H_4

Fig. 4.1. Structura derivaților 16a-e, 17a-d, 18a-d pentru care s-a studiat activitatea antibacteriană

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

Nr.	*Escherichia coli* t.ATCC 25922		*Staphylococcus aureus* t.ATCC 25923		*Shigella sonnei*		*Salmonella abony* t.GISK03/30		*Bacillus cereus* t. GISK 8035	
	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
8a	**18.75**	300	**18.75**	300	**37.5**	300	**37.5**	300	**37.5**	300
14a	**4.69**	300	**9.37**	300	**8.75**	300	**9.37**	300	**18.75**	300
16a	**37.5**	300	**37.5**	300	**37.5**	300	**75.0**	300	**18.75**	300
16c	**18.75**	300	**37.5**	300	**9.37**	300	**9.37**	300	300	300
16b	**18.75**	300	**37.5**	300	**18.75**	300	**8.75**	300	**18.75**	300
16d	**37.5**	300	**9.37**	300	300	300	**9.37**	300	**18.75**	300
8c	**37.5**	300	**75.0**	300	300	300	**18.75**	300	**37.5**	300
14c	**37.5**	300	**37.5**	300	**37.5**	300	**37.5**	300	300	300
18a	300	300	**18.75**	300	300	300	300	300	300	300
18e	300	300	**28.5**	300	300	300	300	300	300	300
14b	300	300	**9.37**	300	300	300	300	300	**9.37**	300
17c	**9.37**	**37.5**	**9.37**	**37.5**	300	300	300	300	**9.37**	**37.5**
8d	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
Furacilina	**2.34**	**9.37**	**2.34**	**9.37**	**2.34**	**4.68**	**4.68**	**4.68**	**4.68**	**4.68**

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

Tabelul 4.2. Rezultatele testării *in vitro* a activității antibacteriene a substanțelor 8d și 20a-i

Nr.	*Staphylococcus aureus* (t.209-P)		*Enterococcus faecalis*		*Escherichia coli* (t. ATCC 25922)		*Proteus vulgaris* (t. HX 19222)		*Pseudomonas aeruginosa* (t. ATCC 27853)	
	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
8d	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
20a	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
20b	**37.5**	>300	**37.5**	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
20c	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
20d	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
20e	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
20f	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
20g	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
20h	**9.37**	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
20j	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
20i	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
Furacilina	**18.7**	**37.5**	**37.5**	**7.5**	**18.7**	**37.5**	**150**	300	>300	>300

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

Rezultatele investigației demonstrează că substanța **20b** care conține gruparea morfolino la capătul catenei calconice, posedă activitate bacteriostatică față de microorganismele *Staphylococcus aureus* (tulpina 209-P) și *Enterococcus faecalis* în concentrație de **37.5 μg/mL**. Acțiunea bacteriostatică a substanței **20b** față de *Enterococcus faecalis* este la nivel cu acțiunea *Furacilinei* (analogul structural), iar față de *Staphylococcus aureus* este de 2 ori mai joasă în comparație cu acțiunea *Furacilinei.* Substanța **20h** ce conține în poziția *orto*-brom în inelul benzenic, manifestă activitate bacteriostatică numai față de *Staphylococcus aureus* (tulpina 209-P), concentrația minimă de inhibiție constituie **9.37 μg/mL**, ceea ce prevalează activitatea *Furacilinei* de 2 ori. Rezultatul obținut se datorează, posibil, poziției *orto*- a bromului în inelul benzenic, deoarece în poziția *para*- activitatea este **>300 μg/mL**. Concentrația minimă bactericidă a substanței **20h** față de *Staphylococcus aureus* și celelalte test-culturile bacteriene cercetate este mai mare de **>300 μg/mL**. Activitatea bacteriostatică și bactericidă a substanțelor **20a-i** față de toate test-culturile bacteriene investigate este în concentrații mai mari de **300 μg/mL**. Acțiunea bacteriostatică și bactericidă a substanțelor **20e-i** este >**600 μg/mL**, sau în general acestea nu posedă acțiune antifungică.

Hidrazincarbotioamidele și pirazolinele sunt substanțe care manifestă un spectrul larg de activități biologice [25, 26]. Introducerea grupărilor 4- sau 1,4-tiosemicarbazidice în molecula calconelor de către noi, a fost realizată prin tratarea izotiocianato-1,3-propen-2-onelor **14a** și **14d** cu hidrazină sau cu derivații săi [27]. Pentru acești produși sintetici a fost testată activitatea antimicrobiană. În calitate de substanțe cu efecte antimicrobinene au fost testați unii derivați calconici ce conțin grupări tiosemicarbazidice sau tiosemicarbazonice **21a-c** și **22a**,**b**. În calitate de culturi de referință au fost folosite: *Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa*. Acești produși au fost selectați cu scopul de a cerceta corelația structură-proprietăți pentru derivații calconici **21a-c** și **22a**,**b.**

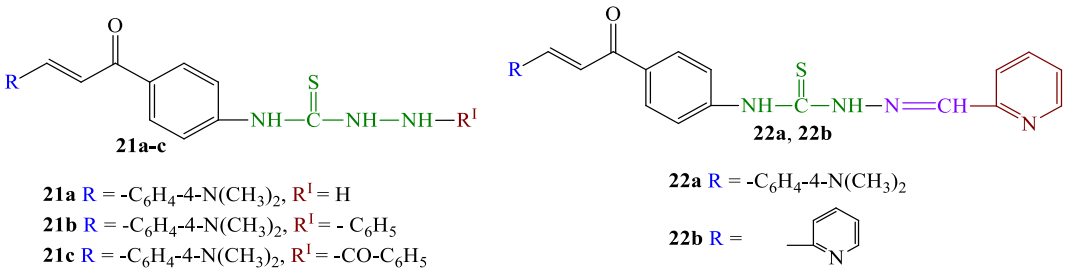


Fig. 4.2. Structura hidrazincarbotioamidelor 21a-c și tiosemicarbazonelor 22a și 22b

Compusul **21a** cu gruparea hidrazinică manifestă activitate antibacteriană selectivă pentru *Pseudomonas aeruginosa* de **300 µg/mL**, iar derivații **21b** și **21c** nu manifestă activitate antibacteriană față de culturile de referință cercetate. La fel și tiosemicarbazonele **22a** și **22b** (Fig. 4.2) manifestă activitate antibacteriană selectivă pentru *Pseudomonas aeruginosa* de **300 µg/mL**, iar pentru culturile *Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* activitatea antibacteriană este **>300 µg/mL**. Rezultă că natura aldehidei din scheletul calconic și gruparea NH-N=CH nu sporesc activitatea antimicrobiană la culturile cercetate.

În literatura de specialitate se descrie activitatea antimicrobiană a unor derivați ai calconelor ce conțin fragmentul 4,5-dihidro-*1H*-pirazolinic. Acești compuși sunt testați pentru culturile cercetate și de noi, în comparație cu *Fluconazolul*. Cercetările descrise redau faptul că derivații calconici de tipul dat manifestă activitate antibacteriană pentru *Pseudomonas aeruginosa* [28, 29]. S-a cercetat activitatea antimicrobiană la hidrazincarbotioamidele **24a-c** sintetizate de noi.

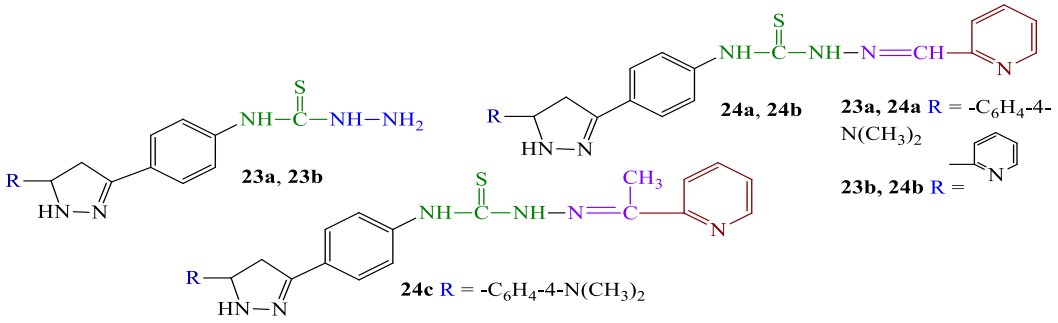


Fig. 4.3. Structura 4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il-hirdrazincarbotioamidelor 24a-c, pentru care s-a cercetat activitatea antimicrobiană

Pentru aceste 4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il-hirdrazincarbotioamide (Fig. 4.3) s-a cercetat dacă natura aldehidei din poziția 5- a fragmentului 4,5-dihidro-*1H*-pirazolinic influențează asupra activității antimicrobiene. Rezultatele obținute expun următorul fapt, că produșii **24a**, **24b** manifestă acțiune antibacteriană selectivă față de microorganismele de gen *Pseudomonas aeruginosa* de **300 µg/mL**.

În concluzie se poate de afirmat că substanțele **21a-c** și **22a**, **b**, **23a**, **23b** și **24a-c** manifestă acțiune antibacteriană selectivă față de microorganismele de gen *Pseudomonas aeruginosa* de **300 µg/mL**, iar substanțele **22a**, **24c** și față de microorganismele de gen *Staphylococcus aureus* în concentrație de **300** și **150 µg/mL**. Microorganismele de gen *Pseudomonas aeruginosa* manifestă rezistență înaltă față de antibioticele utilizate în practica medicală. Aceste substanțe pot servi în perspectivă drept bază în elaborarea produselor antibacteriene antipseudomonas.

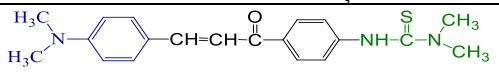
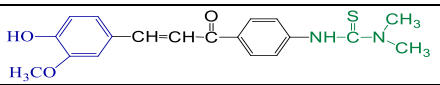
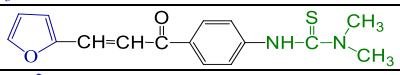
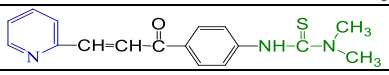
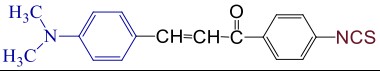
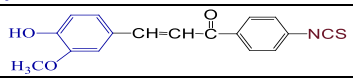
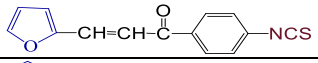
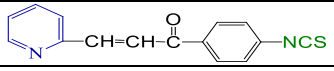
4.2. Cercetarea activității antiproliferative pentru derivații calconici sintetizați față de celulele HL-60

Cercetările noastre s-au axat pe studiul proprietăților antiproliferative în dependență de scheletul 1,3-aril(heteril)propenonelor sintetizate. Cercetările proprietăților proliferative ale tiosemicarbazonelor sintetizate au fost efectuate în centrul Oncologic al Universității Laval din Quebec, Canada. Activitatea antipropliferativă a derivaților calconici cercetați pe celulele HL-60 a fost evaluată, folosind testul MTT. Ca indicator al efecienței compușilor cercetați asupra proliferării celulelor canceroase, a fost utilizată concentrația de inhibiție de 50% (IC_{50}). Valorile IC_{50} au fost calculate conform ecuației Hill utilizată în software.

S-a studiat activitatea antiproliferativă a derivații calconici **8a-d** și **14a-d** care conțin grupările NCS, NH-CS-N$(CH_3)_2$ față de celulelor HL-60. Concentrația derivaților calconici cercetați a fost de 0.1-10 µM.

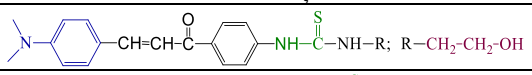
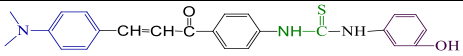
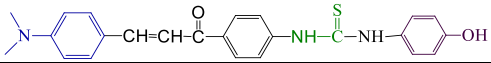
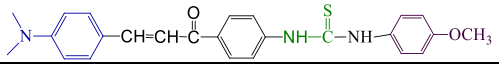
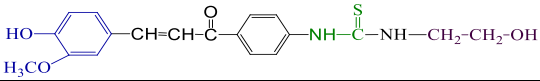
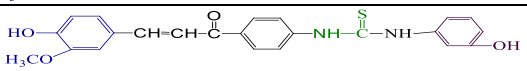
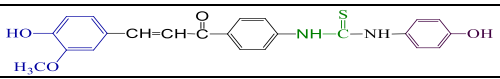
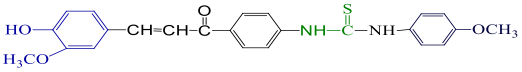
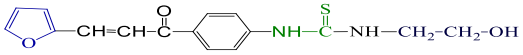
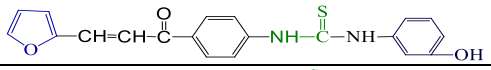
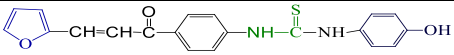
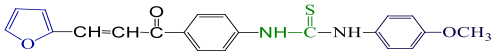
În literatura de specialitate este descris că arilizotiocianații cu diferiți substituienți în moleculă sunt inactivi contra leucemiei HL-60 [30]. Acest fapt se confirmă și la izotiocianatocalconele cercetate de noi. În cazul nostru inactive sunt izotiocianatocalconele **14a-d**. Manifestă activitate derivații calconici **8a** și **8d**. Acești compuși structural diferă prin natura aldehidei utilizate la sinteză. Tioureea **8a** conține 4-(dimetilamino)benzaldehida **1** și IC_{50} este de **6.1±0.5 µM/L**, iar tioureea **8d** conține 2-piridincarboxialdehida **4** și IC_{50} este de **5.4±0.3 µM/L**. Concluzionăm că, natura aldehidei aromatice din structura derivaților calconici **8a** și **8d**, ce conțin grupări tioureice, influențează asupra activității anticancer.

Tabelul 4.4. Caracterizarea activității antiproliferative a derivaților calconici sintetizați 8a-d și 14a-d față de celulele leucemice HL-60

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

Acești compuși cercetați și descriși în Tabelul 4.4 au servit și ca precursori în sinteza mai multor derivați calconici sintetici de tipul **16a-e**, **17a-d** și **18a-d**. (Fig. 4.1). Din datele literare, se evidențiază că produșii calconici ce conțin grupările OH, OCH_3, $(CH_2)_n$-OH substituite în unul din inelul aromatic calconic, posedă un spectru larg de activități anticancer [31]. Noi am cercetat activitatea antiproliferativă a celulelor leucemice HL-60 pentru derivații calconici sintetizați **16a-d**, **17a-d** și **18a-d**. Rezultatele sunt expuse în Tabelul 4.5.

Tabelul 4.5. Caracterizarea activității antiproliferative a derivaților calconici sintetizați 16a-d, 17a-d și 18a-d față de celulele leucemice HL-60

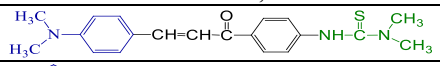
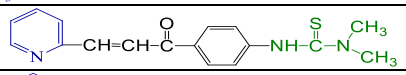
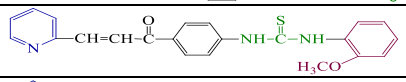
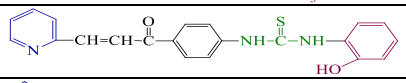
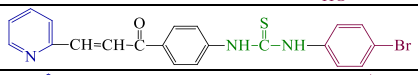
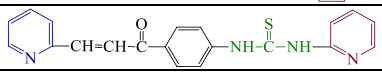
Nr.	Formula de structură a derivaților calconici cercetați	Codul	IC_{50} µM/L
16a		CMP-3	**7.1±0.3**
16b		CMP-5	**≥10**
16c		CMP-4	**≥10**
16d		CMP-6	**≥10**
17a		CMP-15	**≥10**
17b		CMP-16	**5.8±0.2**
17c		CMP-17	**≥10**
17d		CMP-18	**≥10**
18a		CMP-10	**≥10**
18b		CMP-12	**≥10**
18c		CMP-11	**2.5±0.1**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

În urma analizelor efectuate (Tabelul 4.5) putem concluziona, că prezintă activitate antiproliferativă compușii **16b**, **16c**, **17b**, **18b** și **18c** (Fig. 4.4). Acești produși conțin în fragmentul tioureic grupa OH. Rezultatele antiproliferative depind de poziția *meta*- sau *para*- a gupei OH în în inelul benzenic. Cea mai reușită activitate o posedă compusul **18c** care conține ca bază a scheletului calconic inelul fura-2-il și în inelul benzenic în poziția *para*- grupa OH (IC_{50} **2.5±0.1 µM/L**). Din toate tioureele sintetizate de noi, ce conține fragmentul de monoetanolamină, doar tioureea **16a** manifestă activitate antiproliferativă și are IC_{50} egal cu **7.1±0.3 µM/L**. Acest produs **16a** conține în fragmentul calconic 4-(dimetilamino)fenil **1**. S-ar putea de presupus că gruparea 4-N,N-dimetil influențează asupra activităților antiproliferative pentru seria de tiourei cercetate de noi [10].

Derivații calconici ce conțin gruparea piridin-2-il ca inel aromatic *A*, posedă proprietăți biologice avansate. Derivații de tipul dat, la fel au fost cercetați și ca inhibitori ai leucemiei mieloide umane.

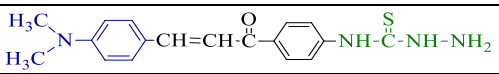
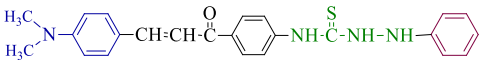
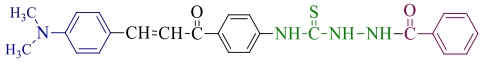
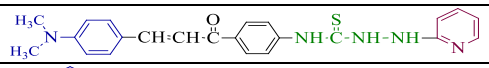
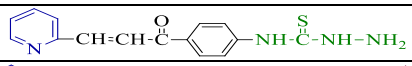
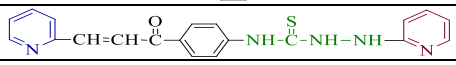
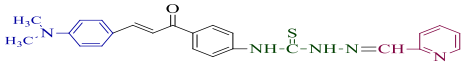
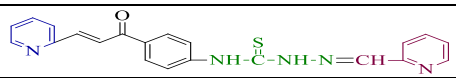
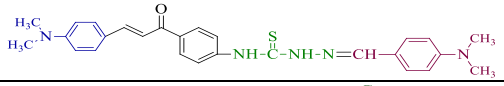
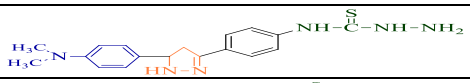
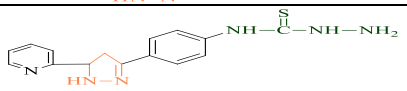
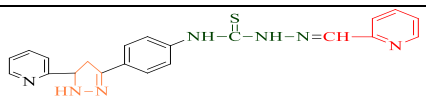
Produșii **20e-i** (Fig. 4.2.) prezintă activitate antiproliferativă moderată în comparație cu tioureidocalconele **8a** și **8d** (substanțe luate ca model de comparație) și au IC_{50} egal cu intervalul **2.5±4=0.1 - 2.1±0.1 µM/L** (Tabelul 4.6). Compararea rezultatelor ne confirmă că tioureidocalcona **8a** (IC_{50} = **6.1±0.4 µM/L**) prezintă activitate antiproliferativă diferită în comparație cu derivații calconici ce conțin gruparea piridin-2-il [22].

Tabelul 4.6. Caracterizarea activității antiproliferative a derivaților calconici sintetizați 8a-d, 20e-i față de celulele leucemice HL-60

Nr.	Formula de structură a derivaților calconici cercetați	Codul	IC_{50} μM/L
8[a]		CMP-1	**6.1±0.5**
8d		CMP-19	**5.4±0.3**
20e		CMP-39	**2.5±0.1**
20f		CMP-37	**2.1±0.1**
20g		CMP-36	**2.3±0.1**
20i		CMP-35	**≥10**

În literatura de specialitate se descrie o serie de hidrazincarbotioamide sau derivați calconici ce conțin grupări CS–NH-NH_2 sau CS–NH-NH-R care posedă activități antiproliferative față de diferite tipuri de cancer [25, 32]. Pentru hidrazincarbotioamidele sintetizate de noi, a fost cercetată activitatea antiproliferativă a celulelor leucemice HL-60, după metoda descrisă în acest capitol. Rezultatele obținute sunt expuse în Tabelul 4.7.

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

Nr.	Formula derivaților calconici	Codul	IC_{50} μM/L
21a		CMP-27	**≥10**
21b		CMP-20	**≥10**
21c		CMP-23	**≥10**
21d		CMP-33	**0.60±0.02**
21e		CMP-34	**1.40±0.05**
21f		CMP-38	**1.70±0.04**
22a		CMP-31	**9.7±0.1**
22b		CMP-40	**≥10**
22c		CMP-32	**≥10**
23a		CMP-28	**≥10**
23b		CMP-29	**≥10**
24b		CMP-30	**0.70±0.2**

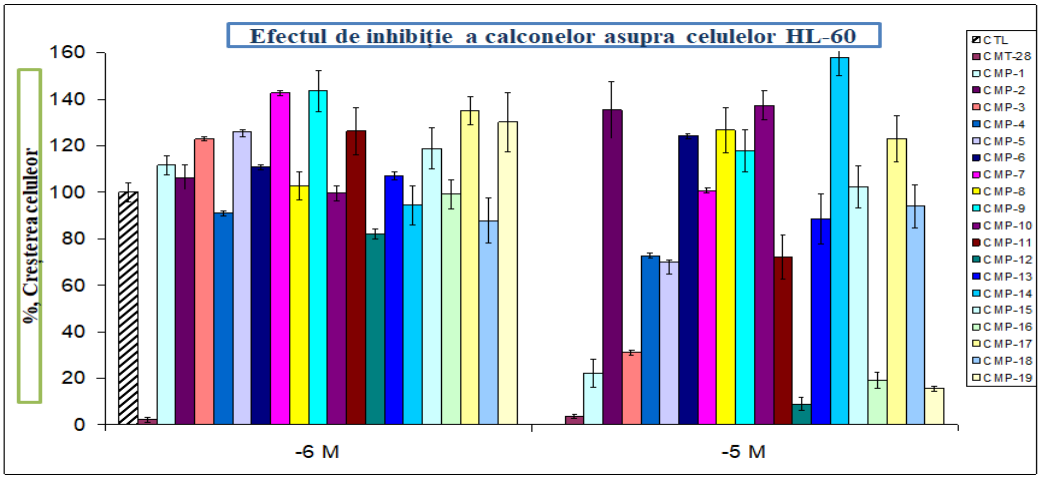


Fig. 4.4. Proprietățile anticancer a unor derivați calconici sintetizați

Pentru a scoate în evidență rolul grupărilor propenonice sau heterociclice asupra activității anticancer, la propenonele **21a**, **21e**, **22a** și **22b** gruparea CH=CH-CO- a fost transformată în heterociclul de tipul 4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il. La unii compuși pirazolinici cercetați a fost observată o micșorare a activității antiproliferative față de celulele HL-60 (Tabelul 4.7). Merită atenție compusul **24b**, care conține două nuclee piridinice în structura sa, la care activitatea de inhibare se micșorează mai lent la diluții și atinge 58.1% la concentrația de 10^{-7} mol/L (IC_{50} este egal cu **0.70±0.2 µM/L**). Activitatea sporită anticancerigenă la compusul **24b** poate fi explicată prin faptul că se formează legături de hidrogen dintre inhibitor și ADN-ul celulelor canceroase [23, 33].

În calitate de inhibitor al leucemiei umane mieloide (celule HL-60) se propune N-(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazincarbotioamida **24b**, care depășește de 2,5 ori (la concentrația de 10^{-6} mol/L) și aproximativ de 58 ori (la concentrația de 10^{-7} mol/L) (IC_{50} este egal cu **0.70±0.2 µM/L**) caracteristicile analoage ale *Cytarabinumului*. Cercetările respective au fost brevetate [34]. Rezultatul tehnic al invenției este condiționat de faptul că, pentru prima dată în calitate de inhibitor al celulelor HL-60 ale leucemiei umane mieloide se propune N-(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-*1H*-pirazol-3-il)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)-hidrazin--carbotioamida **24b**, care conține o combinare nouă de legături chimice și nuclee heterociclice deja cunoscute. Proprietățile biologice depistate la compusul **24b** propus prezintă interes pentru medicină din punct de vedere al extinderii arsenalului de inhibitori ai leucemiei umane meiloide.

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

Extinderea domeniului de utilizare a pigmenților luminofori în elaborarea laserului color, a tehnicilor de fotografiere și de fotocopiere, în crearea elementelor de memorie și de înregistrare pentru calculatoare, precum și la marcarea proteinelor în vederea descifrării structurii celulare, au condus la intensificarea cercetării în domeniul calconelor luminescente. În literatura de specialitate se descrie că derivații calconici ce conți fragmentul 4-N,N-dimetilamino în poziția 4 a inelului benzenic *A* manifestă proprietăți fotoluminescente [35].

Aplicarea derivaților calconici 16a-e în fotovoltaică

Pentru derivaților calconici **16a-e** care conțin gruparea 4-N,N-dimetil substituită în inelul aromatic al calconelor s-a cercetat absorbanța (Fig. 4.5).

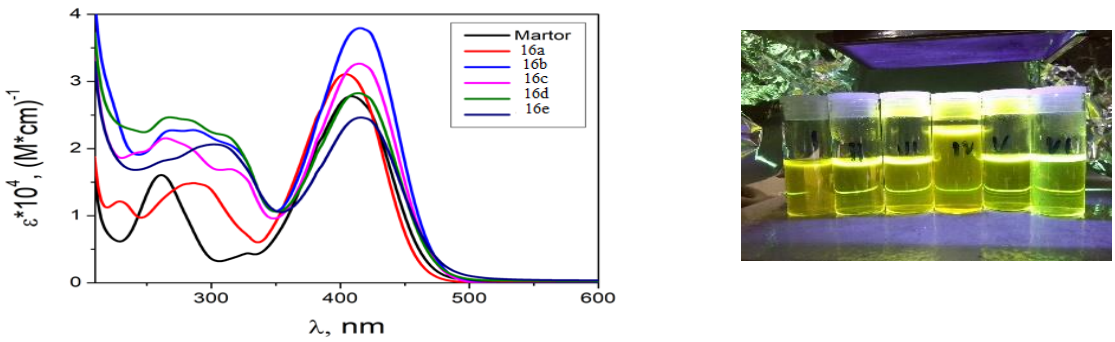


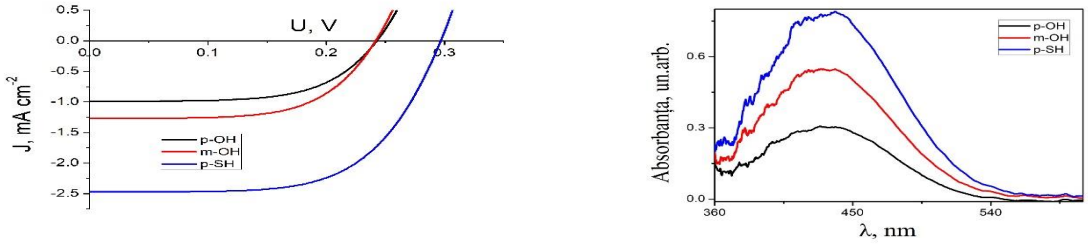
Fig. 4.5. Spectrul UV-Vis pentru derivații calconici 16a-e

Substanțele au fost dizolvate în acetonitril. Spectrele de absorbanță UV-Vis au fost obținute cu ajutorul spectrofotometrului Hitachi U3310, care permite de a efectua măsurări într-un interval de lungime de undă începând cu ultraviolet și până la vecinătatea infraroșu apropiat. Tioureidocalcona **16c** care conține grupa OH în poziția *para*- în inelul benzenic este mai puțin solubilă și a fost nevoie de a mări cantitatea solventului aproximativ de două ori. Pentru studiul corelației structură–proprietăți fotoluminescente la compușii dați s-a folosit ca substanță de referință 3-(4-(dimetillamino)fenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona **16f** care nu conține substituienți în structura calconică. Rezultatele obținute sunt prezentate în Figura 4.5.

Proba martor și derivații **16a-e** prezintă două benzi de absorbție cu maxime de λ_{max}=270 nm și λ_{max}=400 nm, ceea ce corespunde domeniului ultraviolet și vizibil. Banda din domeniul vizibil este mai intensivă decât cea situată în ultraviolet (Fig. 4.5). Acest fenomen poate fi atribuit unui cromofor parțial independent cum ar fi arilcetonele. Banda de absorbție situată la 400 nm probabil se datorează inelului benzenic substituit cu grupe donore de electroni.

Derivații calconici ce conțin grupa 4-N,N-dimetil, donoră de electroni, sunt utilizați pe scară largă ca fotosensibilizatori la fabricarea celulelor solare pe bază de TiO_2 [36]. Compusul **16a** ce conține gruparea CH_2-CH_2-OH prezintă deplasarea *Benzii Soret* spre lungimi de undă mai mari, în timp ce *Banda Q* spre lungimi de undă mai mici în comparație cu martorul (**16f**). În cazul derivaților **16b**, **16c** și **16d**, care conțin grupele OH și OCH_3 *Banda Soret* scindează în trei subbenzi pronunțate situate la 241 nm, 263nm și 315 nm cu deplasare spre vizibil. Acești derivați pot fi aplicați la elaborarea celulelor solare organice cu coloranți sau celulelor de tipul DSSC (celulă solară sensibilizată la colorant). Metodica de obținere a acestor tip de celule solare este descrisă în literatura de specialitate [37].

Performanța celulelor solare este estimată prin caracteristica **J-V** (curent-tensiune):

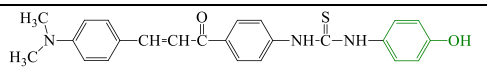
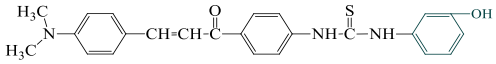
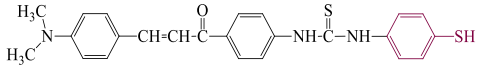


A **B**

Fig. 4.6. Caracteristicile curent-tensiune (J-V) ale derivaților calconici 16b, 16c și 16e (A) și absorbanța derivaților 16b, 16c și 16e (B)

Analiza curbelor **J-V** (Fig. 4.6) a permis estimarea următorilor parametri fotovoltaici: densitatea curentului de scurtcircuit ($\mathbf{J_{SC}}$), tensiunea circuitului deschis ($\mathbf{V_{CD}}$), factorul de umplere (**FF**) și eficiența de conversie fotovoltaică (**η**). Valorile parametrilor fotovoltaici pentru cele trei dispozitive sunt prezentate în Tabelul 4.8.

Tabelul 4.8. Parametrii fotovoltaici ai celulelor solare organice de tip DSSC ce conțin derivații calconici 16b, 16c și 16e

Nr.	Formula derivaților calconici	V_{CD}, V	J_{SC},mA/cm^2	FF	η, %
16b		0.24	0.98	0.58	0.14
16c		0.24	1.28	0.63	0.2
16e		0.29	2.45	0.53	0.4

Analiza rezultatelor obținute ne permit să concluzionăm că, schimbarea poziției grupei OH în structura derivaților calconici **16b** și **16c** nu modifică valoarea tensiunii de circuit deschis. Poziționarea grupei respective în *meta-* sau *para-* în inelul benzenic, îmbunătățește puțin densitatea curentului de scurtcircuit, și respectiv crește valoarea eficienței celulei solare de la 0.14% la 0.2%. Cei mai buni parametri fotovoltaici îi prezintă celula solară care în calitate de absorbant are derivatul **16e** ce conține gruparea tiol (SH), valoarea eficienței celulei solare este 0.4% (Tabelul 4.8).

Un alt parametru de importanță al dispozitivelor fotovoltaice este eficiența cuantică internă (IPCE). Eficiența de conversie a fotonilor incidenți în curent (IPCE) este ilustrată în Figura 4.7.

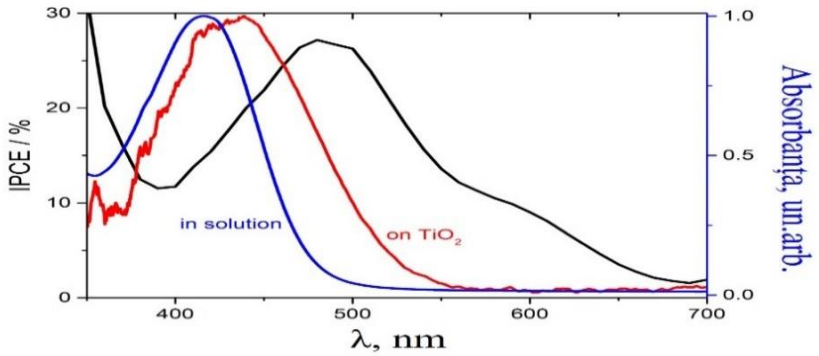


Fig. 4.7. Spectrul de eficiență cuantică internă (IPCE) a compusului 16e ce conține gruparea SH (negru), absorbția în soluție (albastru) și absorbția compusului 16e pe TiO_2 (roșu)

Măsurările IPCE demonstrează că are loc o creștere semnificativă a absorbției fotonilor pe întreg domeniul vizibil, urmată de mecanismul efectiv de transfer de sarcină electrică. Derivatul calconic **16e** se atașează la TiO_2, dar performanța celulelor solare de tip DSSC este limitată, probabil că mecanismele de recombinare prematură a purtătorilor de sarcină se generează, înainte de a fi colectați [36]. Prezența grupării –SH în compusul **16e** ne permite și conjugarea compusului dat cu metale nobile. Etapele respective ar îmbunătăți randamentul de conversie al energiei solare în energie electrică.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

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

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

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

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

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

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

7. În premieră s-a realizat sinteza hidrazincarbotioamidelor, tiosemicarbazonelor și a 4,5-dihidro-*1H*-(pirazol-3-il)fenilhidrazincarbotioamidelor cu randamente de 58-92%, modificând scheletul izotiocianatocalconelor pe gruparea propenonică. Produșii obținuți prezintă interes în calitate de compuși biologic activi de valoare teoretică și practică (paragraful 3.4, punctul 5).

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

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

10. A fost cercetată activitatea antiproliferativă a derivaților calconici sintetizați față de celulele HL-60. La derivații tioureidocalconici ce conțin gruparea 4-(dimetilamino)fenil, IC_{50} este de 6.1±0.5 μM/L, iar la cei ce conțin gruparea piridin-2-il, IC_{50} este de 5.4±0.3 μM/L. Concluzionăm că, natura

aldehidei utilizate la sinteza derivaților calconici cu grupări tioureice influențează asupra activității antiproliferative. Izotiocianatocalconele cercetate de noi nu manifestă activitate antiproliferativă (paragraful 4.4, punctele 3 și 4).

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

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

BIBLIOGRAFIE

1. **POPUȘOI, A.** Study of the synthesis methods of 1,3-aryl(heteryl)propenone. *Studia Universitatis Moldaviae. Seria ,,Științe reale și ale naturii''*, **2022**, 6 (156), pp. 159-171. ISSN: 1814:3237. Disponibil: https://doi.org/10.5281/zenodo.7445813.
2. ZHU, S., Li, J., F. A nouvel synthesis of isothiocyanates from amines and phenyl isothiocyanate via replacement reaction. *Chemical Papers*, 2021, 75, pp. 4543-4547. ISSN 0366-6352 (print), ISSN 1336-9075 (online). Disponibil: DOI: 10.1007/s11696-021-01692-x.
3. DZURILLA, M., KRISTIAN, P., GYORYOVA, K. Isothiocyanates and their synthetic producers. IX. Synthesis and Study of the infrared, ultraviolet, and NMR spectra of 4'-substituted 3-isothiocyanato and 4-isothiocyanatochalcones. *Collection of Czechoslovac Chemical Communications*, 1970, 24, pp. 207-217. Disponibil: https://chempap.org/file_access.php?file=243a207.pdf.
4. DRUZILLA, M., KRISTIAN, P. The synthesis infrared and ultraviolet absorption spectra of 4-substituted 3'- and 4'- isothiocyanatochalcones. *Collection of Czechoslovac Chemical Communications*, 1970, 35, pp. 417-429. Disponibil: https://doi.org/10.1135/cccc19700417.
5. BARBĂ, N., LUCHIȚA, G., BARBĂ, A., VIERU, R., *Procedeu de obținere a izotiocianatochalconelor*. Brevet de invenție. 2985 (13) G2, C07C 331/16. Nr. Depozit A 2004 0244. Data depozit 04.10.2004. Publicat 28.02.2006. In BOPI 2006, nr. 2, pp. 39-40.
6. BARBĂ, N., DRAGALINA, G., BARBĂ, A., VIERU, R., **POPUȘOI, A**. *Procedeu de obținere a N,N-dialchiltioureidoacetofenonelor*. Brevet de Invenție 3648 (13) F1, C07C335/06. Nr. Depozit A 2007 0154. Data depozit 28.05.2007. publicat 31.08.**2008**. In: BOPI 2008 nr. 8, pp. 36-37.
7. BARBĂ, N., DRAGALINA, G., **POPUȘOI, A**. Cercetarea unor căi de sinteză a izotiocianatochalconelor. *Studia Universitatis Moldaviae. Seria ,,Științe reale și ale naturii''*, **2008**, nr. 7(17), pp. 154-158. ISSN 1857-1735.
8. **POPUȘOI, A.** Investigarea metodelor de sinteză pentru 3-(antracen-9-il)-1-(4-izotiocianatofenil)-prop-2-en-1-onă. *Studia Universitatis Moldaviae, ,,Științe reale și ale naturii''*, 2016, nr. 6(96), pp. 185-188. ISSN 1814-3237 (print), ISSIN 1857-498X (online). Disponibil: http://dspace.usm.md:8080/xmlui/handle/123456789/1226.

9. CIOBANU, I., BARBĂ, N., **POPUȘOI, A**. Sinteza și cercetarea proprietăților fizico-chimice ale 4-hidroxi-3-metoxi-4'-izothiocianatochalconei. *Anale Științifice ale Universității de Stat din Moldova, seria Lucrări studențești, Științe reale și exacte,* 2009, pp. 84-86. ISBN 978-9975-70-881-4.
10. BARBĂ, N., GULEA, A., **POPUȘOI, A**., LOZAN-TIRUS, C., DONALD, P. Aromatic isothiocyanatopropenones and thiourea derivatives. Synthesis and biological properties. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științele vieții*, 2014, 1 (322), pp. 146-160. CZU: 579.61:615.281.9. ISSN 1857-064X.
11. **POPUȘOI, A.,** BARBĂ, N., SÎRBU, D. The synthesis of 4-hydroxy-3-methoxy-4'-isothiocyanatochalcone. *Book of Abstracts of the International Conference dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova*, 2009, p. 154. CZU 54(082)=111. ISBN 978-9975-62-258-5.
12. SANTOS, L. LIMA, L., A., CECHINEL-FILHO, V., CORREA, R., BUZZI, F., C., NUNES, R., J. Synthesis of new 1-phenyl-3-{4-[(2E)-3-phenylprop-2-enoyl]phenyl}-thiourea and urea derivatives with anti-nociceptive activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2008, 16(18), pp. 8526–8534. Disponibil: https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.08.019.
13. **POPUȘOI, A.**, BARBĂ, N. Sinteza și unele transformări chimice ale 3-(2-furil)-1-(4-izotiocianatofenil)-2-propen-1-onei. *Conferința Științifică a Masteranzilor și Doctoranzilor, Cercetarea și Inovare-Perspective de Evoluție și Integrarea Europeană, Rezumatele comunicărilor Științe reale și exacte*, 2009, pp. 61-62.CZU 001.891(082)=00. ISBN 978-9975-70-863-0.
14. MARIN, I., SÎRBU, D., **POPUȘOI, A.,** BARBĂ, N., TURTĂ, C., DUCA, G. The synthesis of 4-N,N-diaril(dialkyl)amino-4'-isothiocyanatochalcone. *Book of Abstracts of the International Conference dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova*, 2009, p. 146. CZU 54(082)=111. ISBN 978-9975-62-258-5.
15. BARBĂ, N., **POPUȘOI, A**., LOZAN-TIRUS, C., JENNY, R., POIRIER D., GULEA, A. Aromatic isothiocyanatopropnones and thiourea derivatives. Synthesis and biological properties. *Primul Colocviu Francofon-Român de Chimie Medicală, Universitatea Alexandru Ioan Cuza, Iași, România.*2010, (172), p. 52.
16. **POPUȘOI, A.** Synthesis and study of Zn tetrasubstitutedphtalocyanine with chalconic groups. *The national Conference with international participation. ,,Life sciences in the dialogue of generations: Connections between Universities, Academia and Business Comunity'' September 29-30, Chișinău, Republic of Moldova. Abstract Book. E. Chemistry and chemical compounds in biology, agriculture and medicine,* 2022, pp. 220-221, CZU: 547.814.5. ISBN 978-9975-159-80-7.
17. GEORGE, G., KOYIPARAMBATH, V., P., SUKUMARAN, S., NAIR, A., S., PAPPACHAN, L., K., AL-SEHEMI, A., G., KIM, H., MATHEW, B. Structural modification on chalcone framework for developing new class of cholinesterase inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(6), pp. 3121-3161. Disponibil: DOI: 10.3390/ijms23063121
18. ELKANZI, N., A., A., HRICHI, H., ALOLAYAN, R., A., DERAFA, W., ZAHOU, F., M., BAKR, R., B. Synthesis of chalcones derivatives and their biological activities: A Review. *ACS Omega*, 2022, 7(32), pp. 27769-27786. Disponibil: DOI: 10.1021/acsomega.2c01779.
19. MENEZERS, A., P., JAYARAMA, A., RAVINDRA, H., J. Synthesis, growth, Hirshfeld surface analysis and crystal structure of a pyridine based chalcone single crystal. *Materials Today: Proceedings*, 2021, 35(3), pp. 387-391. Disponibil: https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.02.696.
20. PATHRIKAR, L., Y., BONDGE, S., P., BURUGALE, A., S., BHINGOLIKAR, V., E., INGLE, R., D., MANE, R., A. Kinetics of condensation of aryl isothiocyanates with aryl amines. *Indian Journal of Chemistry*, 2002, 41A, pp. 2518-2521. Disponibil: IJCA 41A(12)2518-2521.pdf.

21. **POPUȘOI, A.** Sinteza unor 1,3-arilpiridilpropenone cu grupări tioureice. *ICECHIM, Priochim – ediția a VII-a, București,* 2011, p. 58. ISBN 978-973-0-11606-9.
22. **POPUȘOI, A.** BARBĂ, N., GULEA, A., ROY, J., POIRIER D., PRISACARI, V. Synthesis and biologic properties of some 1-(alchyl)phenyl-3-(3-(pyridin-2-yl)acryloyl)phenylthioureea. *Chemistry Journal of Moldova. General, Industrial and Ecological Chemistry. 2013,* 8(1), p.83-89. ISSN 1857-1727 (online).
23. **POPUȘOI, A.,** BARBĂ, N., GULEA, A., ROY, J., POIRIER, D. Substituted 1,3-phenyl(pyridyl)propenones and derivatives with thiosemicarbazidic groups. Structrure- (HL-60) Antileukemia activity relationship. *Chemistry Journal of Moldova. General, Industrial and Ecological Chemistry*, 2014, 9 (2), p.67-73. ISSN 1875-1727.
24. STEPPELER, F., IWAN, D., WOJACZYNSKA, E., WOJACZYNSKI, J. Chiral thioureas – preparation and significance in asymmetric synthesis and medicinal chemistry. *Molecules*, 2020, 25(2), pp. 401-457. Disponibil: https://doi.org/10.3390/molecules25020401.
25. TIWARI, A., BENDI, A., BHATHIWAL, A., S. An overview on synthesis and biological activity of chalcone derived pyrazolines. *Chemisry Select*, 2021, 6, pp. 12757-12795. Disponibil: https://doi.org/10.1002/slct.202103779.
26. DEBBIH, O., D., SID, A., BOUCHENE, R., BOUACIDA, S., MAZOUZ, W., GHERRAF, N., Two hydrazones derived from 1-aryl-3-(p-substituted phenyl)prop-2-en-1-one: synthesis, crystal structure, hirshfeld surface analysis and in vitro biological properties. *Acta Crystalographical*, *Section C*, 2018, 74(6), pp. 703-714. ISSN 2053-2296. Disponibil: https://doi.org/10.1107/S2053229618006812.
27. THIRUNARAYANAN, G., VANANGAMUDI G. Synthesis of some aryl chalcones using silica sulphuric acid reagent under solvent free conditions. *E-Journal of Chemistry.,* 2007, 4(1), pp. 90-96. ISSN: 0973-4945. Disponibil: DOI: 10.1155/2007/421435.
28. AKSOZ, B., E., ONURDAG, F., K., AKSOZ, E., OZGACAR, S., O. Investigations on antimicrobial and antitubercular activity of some 4,5-dihidro-1H-pirazole and chalcone derivatives. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 2021, 45(2), pp.227-237. Disponibil: DOI: 10.33483/jfpau.870815.
29. FAROOQ, S., NGAINI, Z. Microwave-Assisted synthesis, antimicrobial activities and molecular docking of methoxicarboxylated chalcone derivatived pyrazoline and Pyrazole derivatives. *Chemisry Select*, 2022, 7, e 202103984, 7 p. ISSN 2365-6549 (oline) Disponibil: https://doi.org/10.1002/slct.202103984.
30. TARAR, A., PENG, S., CHEEMA, S., PENG, C. Anticancer activity, mechanism, and delivery of allyl isothiocyanate. *Bioengineering*, 2022, 9(9), 407, 20 p. Disponibil: https://doi.org/10.3390/bioengineering9090470.
31. RAJENDRA, G., BHANU, D., ARUCHAMY, B., RAMANI, P., PANDURANGAN, N., BOBBA, K., N., OH, E., J., CHUNG, H., Y., GANGADARAN, P., AHN, B., C. Chalcone: a promising bioactive scaffold in medicinal chemistri. *Pharmaceuticals*. 2022, 15, pp. 1250-1285. Disponibil: https://doi.org/10.3390/ph15101250.
32. MAHAPARTA, D., K., BHARTI, S., K., ASATI, A. Anticancer chalcones: structural and molecular target perspectives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, 98, pp. 69-114. Disponibil: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.05.004.
33. JANDIAL, D., D., BLAIR, C., A., ZHANG, S., KRILL, L., S., ZHANG, Y., B., ZI, X. Molecular targeted approaches to cancer therapy and prevention using chalcone. *Current Cancer Drug Targets*, 2014, 14(2), pp. 181-200. Disponibil: DOI: 10.2174/1568009614666140122160515.

34. BARBĂ, N., GULEA, A., **POPUȘOI, A**., JALBĂ, A. *Inhibitori al leucemiei mieloide umane în bază de N-a(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)-hidrozin-carbotioamidă.* Brevet de Invenție 4215, (13) C1, CCCAA-C1. Nr. Depozit A 2012 0059. Data depozit 09.07.2012. In: BOPI. 2013, nr. 4, p. 23.
35. MELLADO, M., SARIEGO-KLUGE, R., VALDES-NAVARO, F., GONZALES, C., SANCHEZ-GONZALES, R., PIZARRO, N., VILLENA, J., JARA-GONZALESZ, C., CORDOVA, C., BRAVO, M., A., AGUILAR, L.,F. Synthesis of fluorescent chalcones, photophysical properties, quantitative structure-activuty relationship and their biological application. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2023, 291, article 122332. Disponibil: https://doi.org/10.1016/j.saa.2023.122332.
36. IBRAHIM, A., R., AL-SAADI, B., S., HUSBAND, J., ISMAIL, A., H., BAQI, Y., ABOU-ZIED, O., K. Electron transfer from a new chalcone dye to TiO_2 nanoparticles: Synthesis, photophysics, and excited-state dynamics. *Journal of Molecular Structure*, 2023, 1271, 134012, 11 p. Disponibil: https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134012.
37. SIRBU, D., TURTA, C., BENNISTON, A., C., ABOU-CHAINE, F., LEMMETYINEN, H., TKACHENKO, N., V., WOOD, C., GIBSON, E. Synthesis and properties of a meso tris-ferrocene appended zinc (II) porphyrin and a critical evaluation of its dye sensitiesed solar cell (DSSC) performance. *The Royal Society of Chemistry Advances*, 2014, 4, pp. 22733-22742. Disponibil: https://doi.org/10.1039/C4RA03105A.

PUBLICAȚIILE AUTORULUI LA TEMA TEZEI

Articole în reviste științifice

1. **POPUȘOI, A.** Study of the synthesis methods of 1,3-aryl(heteryl)propenone. *Studia Universitatis Moldaviae. Seria ,,Științe reale și ale naturii''*, **2022**, 6 (156), pp. 159-171. ISSN: 1814:3237. Disponibil: https://doi.org/10.5281/zenodo.7445813.
2. **POPUȘOI, A.** Investigarea metodelor de sinteză pentru 3-(antracen-9-il)-1-(4-izotiocianatofenil)-prop-2-en-1-onă. *Studia Universitatis Moldaviae. Seria ,,Științe reale și ale naturii''*, **2016**, nr. 6(96), pp. 185-188. ISSN 1814-3237.
   Disponibil: http://dspace.usm.md:8080/xmlui/handle/123456789/1226.
3. BARBĂ, N., GULEA, A., **POPUȘOI, A**., LOZAN-TIRUS, C., POIRIER, D. Aromatic isothiocyanatopropenones and thiourea derivatives. Synthesis and biological properties. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științele vieții*, **2014**, 1 (322), pp. 146-160. CZU: 579.61:615.281.9. ISSN 1857-064X.
4. **POPUȘOI, A.,** BARBĂ, N., GULEA, A., ROY, J., POIRIER, D. Substituted 1,3-phenyl(pyridyl)propenones and derivatives with thiosemicarbazidic groups. Structure- (HL-60) antileukemia activity relationship. *Chemistry Journal of Moldova. General, Industrial and Ecological Chemistry*, **2014**, 9(2), pp. 67-73. ISSN 1857-1727.

5. **POPUȘOI, A.** BARBĂ, N., GULEA, A., ROY, J., POIRIER D., PRISACARI, V. Synthesis and biologic properties of some 1-(alchyl)phenyl-3-(3-(pyridin-2-yl)acryloyl)phenylthioureea. *Chemistry Journal of Moldova. General, Industrial and Ecological Chemistry.* **2013**, 8(1), p.83-89. ISSN 1857-1727 (online).
6. VERLAN, V., IOVU, M., CULEAC, I., **POPUȘOI, A**., DRAGALINA, G., ROBU, S., BARBĂ, N., MALAHOVA, L. New organic luminophore compounds-polymer nanocomposites: technology and absorbance. *Proc. SPIE 7821, Advanced Topics in Optoelectronics, Microelectronics, and Nanotechnologies V.* **2010**, 78211. 8p. Disponibil: https://doi.org/10.1117/12.882258.
7. BARBĂ, N., DRAGALINA, G., **POPUȘOI, A**. Cercetarea unor căi de sinteză a izotiocianatochalconelor. *Studia Universitatis Moldaviae. Seria ,,Științe reale și ale naturii''*, **2008**, nr. 7(17), pp. 154-158. ISSN 1857-1735.

Aricole în lucrările conferințelor și altor manifestări științifice

1. CIOBANU, I., BARBĂ, N., **POPUȘOI, A**. Sinteza și cercetarea proprietăților fizico-chimice ale 4-hidroxi-3-metoxi-4'-izothiocianatochalconei. *Anale Științifice ale Universității de Stat din Moldova, seria Lucrări studențești, Științe reale și exacte,* Chișinău **2009**, pp. 84-86. ISBN 978-9975-70-881-4.

Materiale/teze la conferinţe ştiinţifice internaţionale și naționale

1. **POPUȘOI, A.** Synthesis and study of Zn tetrasubstitutedphthalocyanine with chalconic groups. *The national Conference with international participation. ,,Life sciences in the dialogue of generations: Connections between Universities, Academia and Business Comunity'' September 29-30, Chișinău, Republic of Moldova. Abstract Book. E. Chemistry and chemical compounds in biology, agriculture and medicine,* **2022**, pp. 220-221, CZU: 547.814.5. ISBN 978-9975-159-80-7.
2. **POPUȘOI, A.,** GULEA, A., BARBĂ, N., JALBĂ, A. Inhibitor al leucemiei umane mieloide în bază de N-(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)-
-hidrazincarbtioamidă. *Catalog oficial, Expoziţia Internaţională Specializată INFOINVENT,* **2013**, p.108. [online] Disponibil: https://www.infoinvent.md/assets/files/catalog/catalog-2013.pdf.
3. POPUȘOI, M., NESTOR, O., **POPUSOI, A.** Aspecte de sinteză în elaborarea materialelor nanostructurate cu conținut de izotiocianatochalcone. *Conferința Științifică Republicană a Tinerilor Cercetători ,,Chimia ecologică și estimarea riscului chimic''ediția a XII-a,* **2012**, Chișinău, CEP UCM, pp. 62-63.
4. **POPUȘOI, A.** Sinteza unor 1,3-arilpiridilpropenone cu grupări tioureice. *ICECHIM, Priochim – ediția a VII-a, București,* **2011**, p. 58. ISBN 978-973-0-11606-9.

5. BARBĂ, N., **POPUȘOI, A**., LOZAN-TIRUS, C., ROY, J., DONALD, P., GULEA, A. Aromatic isothiocyanatopropnones and thiourea derivatives. Synthesis and biological properties. *Primul Colocviu Francofon-Român de Chimie Medicală, Universitatea Alexandru Ioan Cuza, Iași, România*. **2010**, (172) p. 52.
6. **POPUȘOI, A.** Sinteza și unele transformări chimice ale 3-(2-furil)-1-(4-izotiocianatofenil)-2-propen-1-onei. *Conferința Științifică a Masteranzilor și Doctoranzilor, Cercetarea și Inovare-Perspective de Evoluție și Integrarea Europeană, Rezumatele comunicărilor Științe reale și exacte*, **2009**, pp. 61-62. CZU 001.891(082)=00. ISBN 978-9975-70-863-0.
7. MARIN, I., SÎRBU, D., **POPUȘOI, A.,** BARBĂ, N., TURTĂ, C., DUCA, G. The synthesis of 4-N,N-diaril(dialkyl)amino-4'-isothiocyanatochalcone. *Book of Abstracts of the International Conference dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova*, **2009**, p. 146. CZU 54(082)=111. ISBN 978-9975-62-258-5.
8. **POPUȘOI, A.,** BARBĂ, N., SÎRBU, D. The synthesis of 4-hydroxy-3-methoxy-4'-isothiocyanatochalcone. *Book of Abstracts of the International Conference dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova*, **2009**, p. 154. CZU 54(082)=111. ISBN 978-9975-62-258-5.

Brevete de invenţie obținute

1. BARBĂ, N., GULEA, A., **POPUȘOI, A.,** JALBĂ, A. *Inhibitori al leucemiei mieloide umane în bază de N-a(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)-hidrozin--carbotioamidă.* Brevet de Invenție 4215, (13) C1, CCCAA-C1. Nr. Depozit A 2012 0059. Data depozit 09.07.2012. publicat 30.04.**2013**. In: BOPI. 2013, nr. 4, p. 23.
2. BARBĂ, N., DRAGALINA, G., BARBĂ, A., VIERU, R., **POPUȘOI, A**. *Procedeu de obținere a N,N-dialchiltioureidoacetofenonelor*. Brevet de Invenție 3648 (13) F1, C07C335/06. Nr. Depozit A 2007 0154. Data depozit 28.05.2007. publicat 31.08.**2008**. In: BOPI 2008 nr. 8, pp. 36-37.

ADNOTARE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

АННОТАЦИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SUMMARY

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

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

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

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

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

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

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

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

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

POPUȘOI ANA

IZOTIOCIANATOCALCONE ȘI DERIVAȚII LOR SINTEZĂ ȘI PROPRIETĂȚI

143.01 - CHIMIE ORGANICĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

Aprobat spre tipar: 7.12.2023	Formatul hârtiei 60x84 1/16
Hârtie ofset. Tipar ofset.	Tiraj 35 ex.
Coli de tipar.: 2.2	Comanda nr. 130/23

Centrul Editorial-Poligrafic al USM
str. Al. Mateevici, 60, Chișinău, MD, 2009
e mail: cep1usm@mail.ru