

UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA

Cu titlul de manuscris

C.Z.U.: 547.497.1.03/.04:615.27 (043)

ERHAN TATIANA

**SINTEZA ȘI STUDIUL UNOR
N-(n-METILFENIL)HIDRAZINCARBOTIOAMIDE
CU PROPRIETĂȚI FARMACOFORE**

143.01. - Chimie organică

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

CHIȘINĂU, 2024

Teza a fost elaborată în laboratorul de cercetări științifice din cadrul Departamentului Chimie, a Facultății de Chimie și Tehnologie Chimică a Universității de Stat din Moldova

Conducător științific

UNGUR Nicon Doctor habilitat în științe chimice, conferențiar cercetător,
membru corespondent al AȘM

Consultant științific

GULEA Aurelian Doctor habilitat în științe chimice, Profesor universitar,
Academician al AȘM, Om Emerit al Republicii Moldova

Referenți oficiali

KULCIȚKI Veaceslav Doctor habilitat în științe chimice, conferențiar cercetător,
Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova

CHEPTĂNARU Constantin Doctor în științe chimice, conferențiar universitar, Universitatea
de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Componența Consiliului Științific Specializat

MACAEV Fliur Doctor habilitat în științe chimice, Profesor cercetător, membru corespondent
al AȘM, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova- **Președinte**

LUNGU Lidia Doctor în științe chimice, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din
Moldova- **secretar științific**

ARÎCU Aculina Doctor habilitat în științe chimice, conferențiar cercetător, Institutul de Chimie,
Universitatea de Stat din Moldova- *membru*

RUDIC Valeriu Doctor habilitat în științe biologice, Profesor universitar, Academician al AȘM,
Om Emerit al Republicii Moldova, Institutul de Microbiologie și
Biotehnologie, Universitatea Tehnică a Moldovei- *membru*

GUREV Angela Doctor în științe chimice, conferențiar universitar, Universitatea Tehnică a
Moldovei- *membru*

Susținerea va avea loc la 21 iunie 2024 la ora 14⁰⁰ în ședința Consiliului Științific Specializat D 143.01-24-1, din cadrul Universității de Stat din Moldova, Institutului de Chimie, str. Academiei 3, (et. 3, bir. 349), MD-2028, Chișinău, Republica Moldova.

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la Biblioteca Universității de Stat din Moldova și pe pagina web al ANACEC (<http://www.anacec.md>).

Rezumatul a fost expediat la 17 mai 2024.

Secretar științific al Consiliului Științific Specializat

Dr. în științe chimice

Conducător științific

Dr. hab. în științe chimice, conf. cerc., mem. cor.


Consultant științific


Dr. hab. în științe chimice, Prof. univ., Acad.

Autor

 LUNGU Lidia

 UNGUR Nicon

 GULEA Aurelian

 ERHAN Tatiana

© ERHAN Tatiana, 2024

CUPRINS

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII.....	4
CONȚINUTUL TEZEI.....	8
1. HIDRAZINCARBOTIOAMIDE N-FENIL SUBSTITUITE. SINTEZA, STRUCTURA ȘI PROPRIETĂȚI BIOLOGICE.....	8
2. MATERIALE ȘI METODE DE ANALIZĂ.....	8
3. SINTEZA, CARACTERIZARE ȘI CERCETAREA UNOR N-(n-METILFENIL)HIDRAZINCARBOTIOAMIDE.....	8
3.1. Strategia generalizată de sinteză a N-(n-metilfenil)hidrazincarbotoamidelor.....	9
3.2. Sinteza N'-(n-metilfenil)-N,N-dimetiltioureelor.....	10
3.3. Sinteza n-metilfenilizotiocianaților.....	12
3.4. Sinteza N-(n-metilfenil)hidrazincarbotoamidelor.....	13
4. SINTEZA ȘI CERCETAREA UNOR N-(N-METILFENIL)-HIDRAZINCARBOTIOAMIDE AROMATICE ȘI HETEROCICLICE.....	16
4.1. Sinteza N-(n-metilfenil)-2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazincarbotoamidelor.....	17
4.2. Sinteza N-(n-metilfenil)-2-(1-piridin-2-iletiden)hidrazincarbotoamidelor.....	18
4.3. Sinteza N-(n-metilfenil)-2-(2-hidroxi-3-metoxibenziliden)hidrazin-carbotoamidelor.....	21
4.4. Sinteza N-(n-metilfenil)-2-(2-hidroxibenziliden)hidrazincarbotoamidelor.....	22
4.5. Cercetarea proprietăților farmacofore și a relației structură-activitate.....	24
CONCLUZII GENERALE.....	26
RECOMANDĂRI.....	27
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	28
LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI.....	29
ADNOTARE.....	32
АННОТАЦИЯ.....	33
SUMMARY.....	34

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța temei abordate: dorința umană de a trăi “o viață veșnică și indestructibilă”, reprezintă forța motrice de căutare a noi și noi remedii pentru toate formele de amenințare asupra organismului uman fie pentru cele deja cunoscute fie pentru cele “noi” apărute.

Compușii organici, prin compoziția sa, furnizează cea mai mare parte a substanțelor medicamentoase, datorită faptului că prezintă analogii cu compușii naturali existenți dar și particularității de modelare a structurii, în vederea asamblării de compuși cu structură și proprietăți predeterminate. Studiile efectuate asupra a numeroși compuși terapeutici, au dus la identificarea fragmentelor structurale sau a seturilor de atomi, capabili să formeze legături cu receptorii biologici, inducând un răspuns fiziologic așteptat, numindu-i farmacofori sau grupe farmacofore [1].

Proiectarea și sinteza moleculelor cu schelet hibrid este un instrument eficient, în obținerea compușilor cu structuri inedite și merită o atenție deosebită. Fiind o abordare ce se bazează pe combinarea mai multor fragmente farmacofore, care duce atât la amplificarea proprietăților deja cunoscute, manifestând activitate net superioară față de compușii cunoscuți, cât și la identificarea de noi aspecte structurale și farmacologice promițătoare.

Clasa *hidrazincarbonotioamide* cât și derivații acestora, reprezintă o clasă de farmacofori inediți, o clasă promițătoare de compuși polifuncționali, datorită particularității de modelare a structurii moleculare, care a permis proiectarea unui număr în creștere continuă de compuși tot mai variați structural, de la prima raportare a acestora. Compuși care și-au găsit un spectru larg de implementare, de la medicamente antituberculoase, antivirale și anticancer la precursori de compuși heterociclici, liganzi și indicatori acido-bazici.

În literatura de specialitate există un număr impunător de hidrazincarbonotioamide descrise, cu proprietăți biologice valoroase precum antituberculoase, antibacteriene, antivirale, etc fapt care le-au făcut cunoscute și condiționat să fie intens studiate în ultimii 80 de ani. Deși, această clasă de compuși până nu demult era considerată a fi epuizată, studiile recente demonstrează contrariul, și readuc toată atenția spre acești compuși în calitate de compuși farmacologici inediți [2; 3].

Din cele relatate, se poate concluda că *hidrazincarbonotioamidele* reprezintă o clasă de compuși inediți, care merită o atenție deosebită, datorită spectrului larg de implementare, dar îndeosebi proprietăților biologice valoroase.

Scopul lucrării: sinteza unor N-(n-metilfenil)hidrazincarbotoamide cu confirmarea structurii prin metode spectrale de analiză, cercetarea proprietăților farmacofore, a activității biologice și elucidarea influenței structurii chimice asupra activității biologice.

Obiectivele cercetării:

- Sinteza unor N-(n-metilfenil)hidrazincarbotoamide cu N-substituenții: -2-metilfenil; -3-metilfenil; -4-metilfenil; -2,3-dimetilfenil; -2,4-dimetilfenil; -2,5-dimetilfenil; -2,6-dimetilfenil; -3,4-dimetilfenil; -3,5-dimetilfenil; -2,4,6-trimetilfenil, utilizând metode de sinteză optimizate;
- Condensarea N-(n-metilfenil)hidrazincarbotoamidelor sintetizate cu compuși carbonilici aromatici: 2-hidroxibenzaldehida și 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehida și heterociclici: piridin-2-carbaldehida, 1-(piridin-2-il)etan-1-ona;
- Caracterizarea compușilor sintetizați și stabilirea structurii moleculare prin metode spectrale de analiză: (FT-IR, 1H -, ^{13}C -, ^{15}N RMN) și a difracției de raze X pe monocristal;
- Cercetarea activității antioxidante, anticancerigene, antibacteriene și antifungice a compușilor sintetizați;
- Cercetarea proprietăților farmacofore prin metode computaționale;
- Stabilirea influenței numărului și poziției grupelor metil din inelul benzenic, dar și naturii componentei carbonilice asupra activității biologice.

Ipoteza de cercetare: investigațiile literare au evidențiat că introducerea în scheletul hidrazincarbotoamidic a substituenților lipofili facilitează penetrarea membranei celulare și generează compuși cu proprietăți anticancerigene, antibacteriene, antioxidante și antifungice valoroase. Diversificarea N-(n-metilfenil)hidrazincarbotoamidelor prin condensarea cu compușii carbonilici aromatici și heterociclici, prezintă interes din punct de vedere a structurii moleculare și a proprietăților farmacofore.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese: în scopul realizării obiectivelor formulate au fost utilizate metode de sinteză adaptate și optimizate, precum interacțiunea aminelor aromatice cu DTMT, descompunerea N,N-dimetiltioureelor în prezența HCl, interacțiunea cu monohidratul de hidrazină și condensarea cu compuși carbonilici aromatici și heterociclici, cu catalizator sau fără.

În scopul evaluării potențialului biologic, a parametrilor stipulați în “regula lui Lipinski”. compușii proiectați au fost evaluați prin metoda computațională Molinspiration.

Cercetarea proprietăților farmacofore au fost efectuate prin studiul de andocare moleculară, prin intermediul programului AutoDock Vina.

Pentru stabilirea compoziției și determinarea structurii compușilor sintetizați, au fost utilizate metode spectrale de analiză precum: *FT-IR*, efectuată în cadrul laboratorului de cercetări științifice „Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică”, USM; 1H -, ^{13}C -, ^{15}N RMN, efectuate în cadrul Institutului de Chimie, USM; și analiza structurală prin difracție de *raze X* pe monocristal, efectuată în cadrul Institutului de Fizică, USM.

Pentru cercetarea activității biologice au fost evaluate:

- activitatea anticancerigenă- *in vitro*, a fost efectuată față de liniile de celule de cancer de: adenocarcinom cervical (HeLa), adenocarcinom pancreatic uman (BxPC-3), miosarcoma țesutului muscular (RD), leucemie umană (HL-60), adenocarcinom mamar (MCF-7), adenocarcinom de prostată (LNCaP), iar toxicitatea a fost evaluată pe linia de celule epiteliale renale normale (MDCK). Testarea asupra liniilor de celule de cancer de: adenocarcinom cervical (HeLa), adenocarcinom pancreatic uman (BxPC-3), miosarcoma țesutului muscular (RD) și asupra liniei de celule epiteliale renale normale (MDCK), au fost realizate în cadrul Laboratorului de Biochimie a USMF “Nicolae Testemițanu”. Testele pe liniile de celule de cancer de: leucemie umană (HL-60), adenocarcinom mamar (MCF-7) și adenocarcinom de prostată (LNCaP) au fost efectuate la Laval University, Quebec, Canada.
- activitatea antioxidantă- a fost efectuată la concentrații cuprinse între 10^{-5} - 10^{-7} mol/L, prin intermediul metodelor de inhibare a cation-radicalului ABTS^{•+} (acidul 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazol-6-sulfonic) și a radicalului DPPH[•] (1,1-difenil-2-picrilhidrazil-ul), comparată cu activitatea antioxidantă a Trolox-ului (acidul 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxilic) derivat al vitaminei E. Testele au fost efectuate în cadrul Laboratorului de Sistemă și Filogenie Moleculară, Centrul de Cercetare a Invaziilor Biologice al Institutului de Zoologie, USM. În calitate de indicator pentru activitatea antioxidantă a fost luată concentrația de inhibare semimaximală IC₅₀, μM.
- activitatea antibacteriană- *in vitro*, a fost efectuată față de microorganismele Gram pozitive: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (Gr.+) și Gram negative: *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 (Gr.-), *Escherichia coli* ATCC 259 (Gr.-) și *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (Gr.-). Testele biologice au fost efectuate în Laboratorul de Microbiologie al Agenției Naționale de Sănătate Publică.

- activitatea antifungică- *in vitro*, a fost efectuată față de tulpinile de *Candida albicans* ATCC 10231. Testele biologice au fost efectuate în Laboratorul de Microbiologie al Agenției Naționale de Sănătate Publică.

Valoarea aplicativă: valoarea aplicativă reprezintă sinteza a 50 de compuși din clasa N-(n-metilfenil)hidrazincarbotoamidelor condensate cu piridin-2-carbaldehida, 1-(piridin-2-il)etan-1-ona, 2-hidroxibenzaldehida și 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehida, dintre care 25 de compuși noi (conform căutărilor în SciFinder, Reaxys și Cambridge Crystallographic Data Centre), care manifestată activitate antioxidantă, anticancerigenă, antibacteriană și antifungică înaltă. Un compus a fost brevetat în calitate de fungicid, față de tulpinile de fungi *Candida albicans* ATCC 10231. Al doilea brevet de invenție a fost obținut în domeniul de aplicare a unui compus sintetizat, în calitate de ligand la asamblarea unui compus coordinativ cu proprietăți antioxidante valoroase.

Publicații la tema tezei: rezultatele obținute în cadrul cercetărilor la tema tezei de doctor au fost diseminate în 16 lucrări științifice dintre care: 3 articole în reviste naționale, 2 articole în culegeri științifice, 11 rezumate la conferințe naționale și internaționale. Au fost obținute 2 brevete de invenții și 2 medalii (aur și argint) la saloane de invenție.

Volumul și structura tezei: conținutul tezei este expus pe 132 de pagini de text de bază (până la Bibliografie) și conține 107 figuri, 11 tabele, 178 referințe bibliografice și 13 anexe. Lucrarea este compusă din: introducere; rezumatul în 3 limbi (română, rusă și engleză); lista abrevierilor; lista tabelelor și figurilor; 4 capitole unde: în capitolul 1 sunt descrise investigațiile în studiul actual al cunoașterii, în capitolul 2 sunt descrise materialele și metodele de analiză iar capitolele 3 și 4, sunt dedicate contribuțiilor personale; concluzii generale și recomandări; bibliografie; declarația privind asumarea răspunderii și CV-ul autorului.

Cuvinte-cheie: N-(n-metilfenil)hidrazincarbotoamide, sinteză organică, analiză spectrală, farmacofor, activitate antioxidantă, activitate anticancerigenă, activitate antibacteriană, activitate antifungică, proprietăți farmacofore, legătura structură chimică-activitate biologică.

CONȚINUTUL TEZEI

Introducerea cuprinde actualitatea și importanța temei abordate, este descris stadiul actual al cunoașterii și identificată direcția de cercetare, precum și este formulat scopul lucrării și sunt elaborate obiectivele necesare atingerii scopului și ipoteza de cercetare. De asemenea este relatată sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese, justificată valoarea aplicativă a lucrării, enumerate publicațiile la tema tezei și sumarul capitolelor lucrării.

1. HIDRAZINCARBOTIOAMIDE N-FENIL SUBSTITUITE. SINTEZA, STRUCTURA ȘI PROPRIETĂȚI BIOLOGICE

În capitolul 1 este investigat studiul actual al cunoașterii ce ține de nomenclatura aprobată la nivel internațional cu modificarea din 1993 (IUPAC), structura moleculară și tipurile de izomerie. Studiul de față a fost axat atât pe condițiile de sinteză clasică a N-fenilhidrazincarbotoamidelor ce țin de: solventul utilizat, timpul de reacție și catalizatorul, pentru a putea selecta cele mai optimale condiții, cât și pe condițiile de sinteza indirectă ce țin de materie primă accesibilă, utilizarea de reagenți mai puțin nocivi, timp de reacție optim și metode de purificare viabile [4].

Un alt element cercetat a fost scheletul hidrazincarbotoamic, atât influența substituenților la atomul de azot N^N cât și a impactului condensării cu compuși carbonilici, asupra potențialului biologic, în vederea proiectării unor compuși cu proprietăți: antioxidante, anticancer, antibacteriene și antifungice valoroase. De asemenea au fost studiate metodele computaționale accesibile, în vederea evaluării virtuale „ab initio” și a potențialului biologic a compușilor proiectați. La fel a fost abordată selectiv, abilitatea de coordinare a N-fenilhidrazincarbotoamidelor cu unele metale *3d* [5].

2. MATERIALE ȘI METODE DE ANALIZĂ

În capitolul al 2-lea sunt descrise materialele utilizate, metodele fizice de analiză, metoda de studiu a andocării moleculare și de evaluare computațională a potențialului biologic, metodele utilizate la testarea *in vitro* a activității anticancerigene, antibacteriene, antifungice și a toxicității precum și metodele pentru determinarea activității antioxidante a N-(n-dimetilfenil)hidrazincarbotoamidelor sintetizate.

3. SINTEZA, CARACTERIZARE ȘI CERCETAREA UNOR N-(n-METILFENIL)HIDRAZINCARBOTIOAMIDE

Capitolul al 3-lea, conține descrierea strategiei de sinteză selectată, rezultatele evaluării computaționale a potențialului biologic, precum și metodele de obținere a N-(n-metilfenil)-

hidrazincarbotoamidelor, cât și a compușilor intermediari N-(n-metilfenil)-N,N-dimetiltioureelor. Sunt date rezultatele studiilor spectrale de analiză: *FT-IR*, ^1H -, ^{13}C RMN și analiza structurală prin difracție de raze X pe monocristal. De asemenea sunt redată rezultatele evaluării activității biologice pentru activitatea antioxidantă, prin metoda de inhibare a cation-radicalului ABTS^{•+} și a radicalului DPPH[•] și activitatea anticancerigenă față de o serie de celule de cancer. Precum și rezultatele evaluării toxicității față de linia de celule normale MDCK și rezultatele cercetării proprietăților farmacofore prin studiul de andocare moleculară.

3.1. Strategia generalizată de sinteză a N-(n-metilfenil)hidrazincarbotoamidelor

Cercetările efectuate asupra proprietăților biologice, au permis formarea unei strategii asupra „construcției de noi inhibitori moleculari”. Investigațiile ce țin de fragmentul lipofilic, sau inelul benzenic în cazul dat, au dus la concluzia că nu doar poziția radicalilor din inelul benzenic influențează asupra proprietăților biologice dar și natura acestora. Strategia de proiectare de noi N-fenilhidrazincarbotoamide, a presupus introducerea grupeii cu un volum molecular mic, donora de electroni, precum grupa metil (-CH₃), în număr de 1, 2 și 3, în diferite poziții ale inelului benzenic.

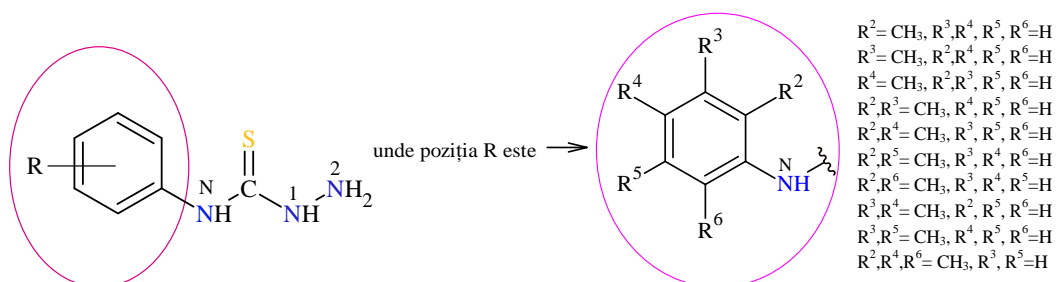
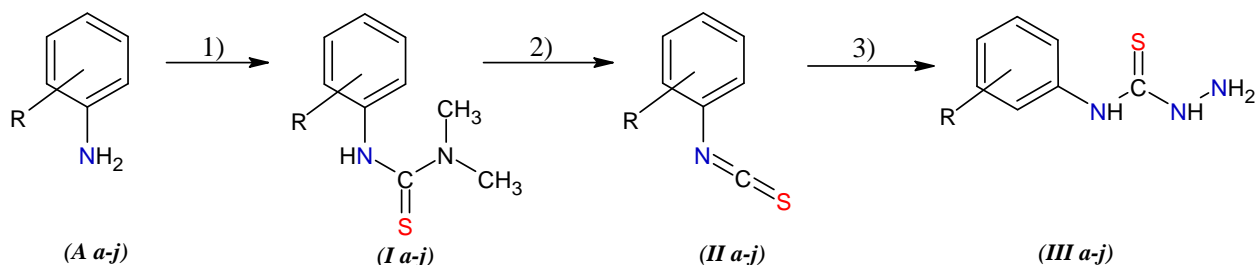


Fig. 3.1. Design-ul N-(n-metilfenil)hidrazincarbotoamidelor proiectate

Analiza literaturii științifice privind sinteza N-(n-metilfenil)hidrazincarbotoamidelor proiectate, a permis structurarea unei scheme optimizate de sinteză, prin succesiunea unor reacții chimice, utilizând materie primă accesibilă, cu toxicitate moderată și condiții blânde de executare [6]:



- a)** R= 2-CH₃; **b)** R= 3-CH₃; **c)** R= 4-CH₃; **d)** R= 2,3-diCH₃; **e)** R= 2,4-diCH₃;
f) 2,5-diCH₃; **g)** R= 2,6-diCH₃; **h)** R= 3,4-diCH₃; **i)** R= 3,5-diCH₃; **j)** R= 2,4,6-triCH₃

Fig. 3.2. Schema generală de sinteză a N-(n-metilfenil)hidrazincarbotoamidelor (III a-j)

1) Sinteza N'-aril-N,N-dimetiltioureelelor (*I a-j*) a fost efectuată la interacțiunea dintre aminele aromatice corespunzătoare cu disulfura de tetrametiltiuram (DTMT);

2) Sinteza n-metilfenilizotiocianatilor (*II a-j*) a fost efectuată prin descompunerea N'-aril-N,N-dimetiltioureelelor la acțiunea acidului clorhidric HCl concentrat;

3) Sinteza N-(n-metilfenil)hidrazincarbotoamidelor (*III a-j*) a fost efectuată la interacțiunea n-metilfenilizotiocianatilor cu monohidratul de hidrazină.

Știința modernă oferă metode de evaluare teoretică a potențialului biologic, metode care au revoluționat posibilitatea de proiectare a moleculelor noi, cu evidențierea unor aspecte-cheie, care au un impact major asupra proprietăților biologice [7]. Metodele computaționale se bazează pe evaluarea teoretică a unor parametri fizico-chimici ori pe simularea interacțiunii dintre farmacofor și ținta biologică. O regulă formulată de Christopher A. Lipinski [8], este o regulă generală de evaluare a unui farmacofor privind potențialul biologic. Regula presupune că un compus cu activitate biologică va corespunde următoarelor criterii: numărul de atomi donori de legături de hidrogen, de până la 5; numărul de atomi acceptori de legături de hidrogen, de până la 5; masa moleculară relativă mai mică de 500 g/mol; coeficient de partiție, logP, nu mai mare de 5, care indică nivelul de lipofilicitate; structura moleculară, ce ține de volumul molecular, aria suprafeței polare etc.

Pentru N'-aril-N,N-dimetiltioureele (*I a-j*) dar și N-(n-metilfenil)hidrazincarbotoamidele (*III a-j*) proiectate au fost evaluați toți parametri stipulați în "regula lui Lipinski" și toate valorile obținute se încadrează în limitele recomandate, iar coeficientul de lipofilicitate, care indică potențialul de absorbție, este cuprins în limitele -0.5-2.5, ceea ce demonstrează că toți compușii proiectați pentru sinteză manifestă potențial biologic ridicat.

3.2. Sinteza N'-(n-metilfenil)-N,N-dimetiltioureelelor (*I a-j*)

Sinteza N'-(n-metilfenil)-N,N-dimetiltioureelelor (*I a-j*) a fost efectuată pornind de la aminele corespunzătoare (*A a-j*), la interacțiunea acestora cu disulfura de tetrametiltiuram (DTMT). Această reacție este intermediară în obținerea izotiocianatilor (*II a-j*) și reprezintă o alternativă accesibilă ce permite evitarea utilizării unor reactivi cu toxicitate înaltă precum tiofosgenul și disulfura de carbon, dar și obținerea unei clase de compuși cu potențial biologic nevalorificat [9].

Pentru sinteza N-(n-metilfenil)hidrazincarbotoamidelor (*I a-j*), a fost selectat în calitate de solvent propan-1-ol-ul, deoarece are punctul de fierbere fiind de 97 °C, (mai mare de 80 °C), condiție recomandată pentru micșorarea timpului de reacție. Raportul regenților n-metilamină: DTMT, a fost de 2:1.2, unde DTMT s-a luat în exces, pentru a mări randamentul de reacție dat

fiind faptul că au loc reacții secundare. Timpul de reacție mediu a fost de 2-4 ore, în dependență de structura n-metilaniinei, deci în cazul în care sunt prezente grupe metil în poziția *orto*- sau 2, timpul de reacție a fost de 3.5-4 ore, iar în cazul în care grupele metil sunt prezente în poziția *meta*- sau 3 (*I b*), timpul de reacție a fost de 2 ore, acest fapt se datorează formării legăturilor intramoleculare la tioureea formată. Sulfurul format în cadrul acestor reacții a fost eliminat prin mai multe operațiuni. Prima a fost decantarea imediată a soluției de reacție fierbinți, pentru a îndepărta o parte din sulfurul depus sub formă de precipitat galben, apoi balonul a fost plasat în baie cu gheață pentru răcire și precipitare. Ulterior precipitatul format a fost filtrat prin pâlnia Büchner cu disc fretat și spălat cu propan-1-ol rece. Apoi pentru a separa resturile de sulf rămase, tioureea a fost dizolvată în soluția de HCl, soluția obținută a fost filtrată și apoi neutralizată cu soluție de NaHCO₃, la pH=7. Cristalele formate au fost filtrate prin pâlnia Büchner cu disc fretat, apoi recristalizate din etanol și uscate în exsicator cu vid. Randamentul de reacție a fost de 80-92%.

Confirmarea structurii compușilor sintetizați a fost efectuată prin intermediul metodelor spectrale: *FT-IR*, ¹H-, ¹³C *RMN* și a difracției de raze *X* pe monocristal. În *spectrele FT-IR* ale N¹-(n-metilfenil)-N,N-dimetiltioureeilor (*I a-j*), au fost evidențiate prezența benzilor de absorbție caracteristice grupării -N-H în diapazonul 3200-3280 cm⁻¹ și a grupei -C=S în intervalul 1130-1140 cm⁻¹.

Studiile *spectrelor* ¹H *RMN*, au elucidat că în câmp puternic ecranat se conțin semnale singlet a grupărilor metil din inelul benzenic în intervalul 2.1-2.2 ppm și semnalele a 6 protoni din gruparea -N-(CH₃)₂ în intervalul 3.2-3.4 ppm. Semnalele din intervalul 6.8-7.2 ppm, confirmă prezența protonilor din inelul benzenic, iar protonul de la gruparea -N-H, a fost semnalat în intervalul 8.7-8.8 ppm. În *spectrele* ¹³C *RMN* se conțin semnale ale grupelor metil din inelul benzenic în intervalul 14-20 ppm, iar a grupelor metil din gruparea marginală -N-(CH₃)₂, în intervalul 40-41 ppm. În intervalul 125-137 ppm sunt prezente semnalele atribuite atomilor de carbon din inelul benzenic. Iar un semnal puternic în intervalul 181-182 ppm confirmă prezența grupei -C=S.

Stereochimia unor N¹-(n-metilfenil)-N,N-dimetiltiourei, a fost demonstrată în premieră prin intermediul difracției de raze *X* pe monocristal și indică că moleculele sunt neplanare, dat fiind faptul că există rotația inelului benzenic față de restul moleculei. Împachetarea în cristal a moleculelor este determinată de existența legăturile de hidrogen intermoleculare de tipul -N¹-H...S, în compușii (*I e*) și (*I j*), cu formare de

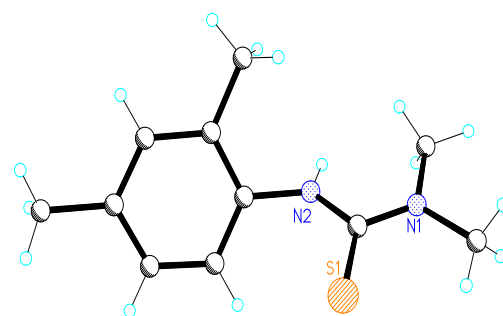


Fig. 3.3. Structura moleculară a compusului (*I e*)

lanțuri de tip zig-zag. În compusul (*I d*) împachetarea în cristal este determinată de legături de hidrogen intermoleculare de tipul $-N^1-H\cdots S\cdots H-N^1-$ și interacțiuni de tip „ $\pi-\pi$ stacking” între inelele fenil, pe când în compusul (*I b*) există 3 tipuri de legături de hidrogen: de tipul $-N^1-H\cdots S\cdots H-N^1-$, $-N^2-H\cdots S\cdots H-C$ ($-N-(CH_3)_2$) și $-N^1-H\cdots S\cdots H-C^2$ (aril).

Datorită faptului că în scheletul N, N-dimetiltioureeelor este prezentă gruparea $-C=S$, care are capacitatea de a inhiba radicalii liberi, N'-(n-metilfenil)-N, N-dimetiltioureeele sintetizate (*I a-j*), au fost testate pentru activitatea antioxidantă prin metoda ABTS. În urma evaluării activității antioxidante, se poate concluce că toate substanțele analizate prin metoda ABTS, manifestă activitate antioxidantă înaltă.

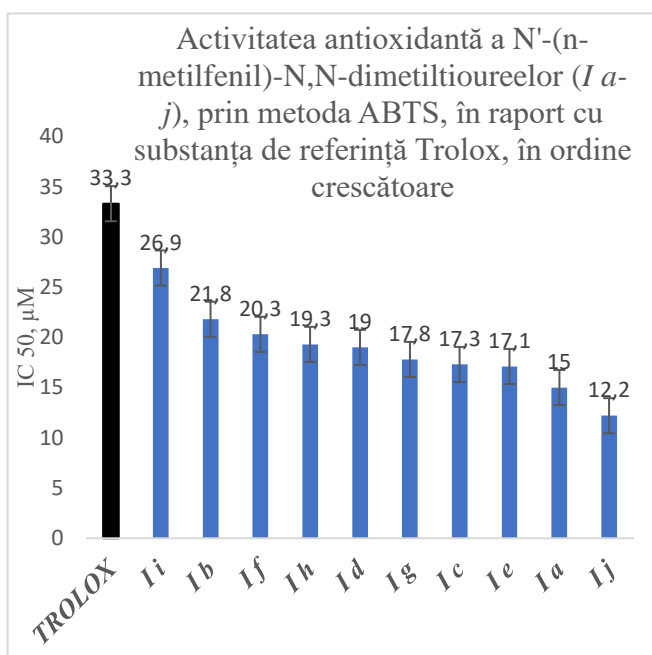


Fig. 3.4. Rezultatele testării activității antioxidante a N'-(n-metilfenil)-N,N-dimetiltioureeelor (*I a-j*)

Rezultate asemănătoare sunt și pentru compusul N'-(3-metil)-N,N-dimetiltioureea (*I b*), care s-ar datora prezenței legăturilor intramoleculare care ar putea minimiza implicarea atomului de sulf.

3.3. Sinteza n-metilfenilizotiocianaților (*II a-j*)

Din materialele investigate, sinteza arilizotiocianaților poate fi efectuată prin descompunerea N'-(aril)-N,N-dimetiltioureeelor trisubstituie la tratarea cu agenți de acilare, precum clorură de hidrogen și acizi minerali, la temperaturi înalte, timp de 3-5 ore. În rezultatul reacției, tioureeele elimină dimetilamina și se transformă în izotiocianați. Pentru obținerea n-metilfenilizotiocianaților (*II a-j*), a fost selectată metoda cu utilizarea acidului clorhidric concentrat $HCl_{conc.}$, deoarece este accesibil, ieftin în comparație cu alți reactivi alternativi dar și sarea formată

De menționat este faptul, că cea mai mare valoare pentru activitatea de inhibare a cation-radicalului $ABTS^{*+}$ cu concentrația semimaximală, $IC_{50}= 12.2; 15$ și $17.1 \mu M$ au manifestat N'-(2,4,6-trimetil)-N,N-dimetiltioureea (*I j*), N'-(2-metilfenil)-N,N-dimetiltioureea (*I a*) și N'-(2,4-dimetilfenil)-N,N-dimetiltioureea (*I e*) respectiv, în compoziția cărora sunt grupe metil în inelul benzenic, a câte 1, 2 și 3 în pozițiile *ortho*- și *para*-. Concentrația de inhibare cu valoarea $IC_{50} = 26.9 \mu M$ a revenit N'-(3,5-dimetilfenil)- N,N-dimetiltioureei (*I i*), fapt care ar putea fi explicat prin stereochemia compusului, unde ambele

este ușor solubilă și nu creează impedimente pentru separarea produsul final. Sinteza n-metilfenilizotiocianaților (*II a-j*) a fost efectuată la interacțiunea dintre N'-(n-metilfenil)-N,N-dimetiltioureele (*I a-j*) cu HCl_{conc.}, raport molar 1:1.5, acidul a fost luat în exces pentru a mări randamentul, iar în calitatea de solvent a fost luat toluenul. Compoziția a fost încălzită la reflux timp de 2-4 ore, la temperatura de 97-100 °C agitare continuă, iar sfârșitul reacției a fost stabilit cu ajutorul CSS (cromatografiei în strat subțire), eluent benzen : acetonă (5:1). n-metilfenilizotiocianații au fost purificați prin distilare fracționată în vid iar în cazul substanțelor cristaline, au fost filtrate și purificate prin recristalizare cu 1,4-dioxan. n-metilfenilizotiocianații sintetizați (*II a-j*) reprezintă substanțe colorate, galben-verzui (compușii lichizi) și albe (compușii solizi), cu miros specific dulceag.

Obținerea n-metilfenilizotiocianaților (*II a-j*) prin descompunerea N'-(n-metilfenil)-N,N-dimetiltioureele (*I a-j*), a fost confirmată prin analiza spectrală FT-IR. În spectrele FT-IR a fost semnalată prezența unei benzi de absorbție caracteristice, în intervalul de 2000-2090 cm⁻¹ care este atribuită grupării -N=C=S.

3.4. Sinteza N-(n-metilfenil)hidrazincarbotioamidelor (*III a-j*)

Sinteza N-(n-metilfenil)hidrazincarbotioamidelor (*III a-j*) a fost realizată prin interacțiunea n-metilfenilizotiocianaților (*II a-j*) cu monohidratul de hidrazină, raport molar al reactanților de 1:1.2. Dat fiind faptul că conform datelor științifice, N-(n-metilfenil)hidrazincarbotioamidele care se formează posedă nucleofilicitate înaltă, pentru a evita formarea di-tioureei 1,6-disubstituite, reacția s-a petrecut cu agitare energetică, la răcire și adăugarea soluției de n-metilfenilizotiocianat la soluția de monohidrat de hidrazină. Reacțiile au fost efectuate în tetrahidrofuran, iar randamentul de reacție a fost de 80-91%.

În spectrele FT-IR a compușilor (*III a-j*) a fost semnalată absența benzii în regiunea 2000-2100 cm⁻¹, fapt ce indică transformarea totală a n-metilfenilizotiocianaților (*II a-j*) și semnalată prezența benzilor de absorbție caracteristice grupărilor N-H în intervalul 3290-3340 cm⁻¹ și 2900-2950 cm⁻¹, iar a grupei -C=S în intervalul 1220-1270 cm⁻¹. Spectrele ¹H RMN a N-(n-metilfenil)hidrazincarbotioamidelor (*III a-j*) conțin semnale ale grupelor metil din inelul benzenic în câmp puternic ecranat. În cazul când în structura compusului sunt prezente două grupe metil în pozițiile: 2,3-; 2,4-; 2,5-; 3,4- sunt prezente 2 semnale singlet, în diapazonul 2.1-2.2 ppm. În cazul compușilor (*III g*) și (*III i*) care conțin două grupe metil în pozițiile 2,6- și 3,5- respectiv, este

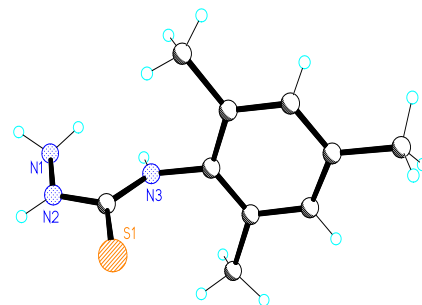


Fig. 3.5. Structura moleculară a compusului (*III j*)

semnalată prezența doar a unui singur semnal singlet în diapazonul 2.1-2.2 ppm respectiv, ce se poate explica prin faptul că grupele metil sunt echivalente energetic. În cazul compusului (*III j*), care are în structura sa trei grupe metil în pozițiile 2,4,6- ale inelului benzenic, sunt prezente doar două semnale singlet, deoarece grupele metil din pozițiile 2- și 6- sunt echivalente energetic. Aceeași legătură este și în spectrele ^{13}C RMN, unde sunt identificate semnale pentru grupele metil din inelul benzenic în domeniul 17-21 ppm. Protonii din inelul benzenic prezintă semnale în regiunea 6.9-7.4 ppm. Prezența semnalelor singlet ale protonilor grupei NH_2 , pentru N-(n-metilfenil)hidrazincarbotioamidele (*III a-c*) a fost identificată la 3.8-3.9 ppm, iar pentru N-(n-dimetilfenil)hidrazincarbotioamidele (*III d-i*) la 4.6- 4.7 ppm. În *spectrul* ^{13}C RMN a N-(n-metilfenil)hidrazincarbotioamidelor (*III a-j*) este semnalat un semnal singlet puternic în domeniul 180-182 ppm, care confirmă prezența grupării -C=S . O serie de semnale în domeniul 124-138 ppm sunt atribuite atomilor de carbon din inelul benzenic.

Stereochimia unor N-(n-metilfenil)hidrazincarbotioamide, a fost demonstrată în premieră prin intermediul difracției de *raze X* pe monocristal și indică că moleculele sunt neplanare, dat fiind faptul că există rotația inelului benzenic față de restul moleculei. Împachetarea în cristal a moleculelor este determinată de legături de hidrogen intermoleculare, iar lungimea legăturii interatomice C=S este egală cu 1.66 Å, caracteristică pentru legătura dublă, ce indică că N-(n-metilfenil)hidrazincarbotioamidele analizate (*III d, f, i, j*) sunt în forma tionică [11].

Studiului activității antioxidante ale N-(n-metilfenil)hidrazincarbotioamidelor (*III a-j*), prin metoda de inhibare a cation-radicalului ABTS^+ , a permis constatarea că introducerea fragmentului hidrazinic generează compuși cu activitate semnificativ mai înaltă față de substanța luată ca referință Trolox-ul, dar și a N'-(n-metilfenil)-N,N-dimetiltioureelor (*I a-j*). De menționat este faptul că cea mai înaltă valoare a concentrației de inhibare semimaximală a revenit compușilor care au în compoziția sa grupe metil -CH_3 în pozițiile *orto*-și *para*, în inelul benzenic, respectiv

(*III a, d, e, j*).

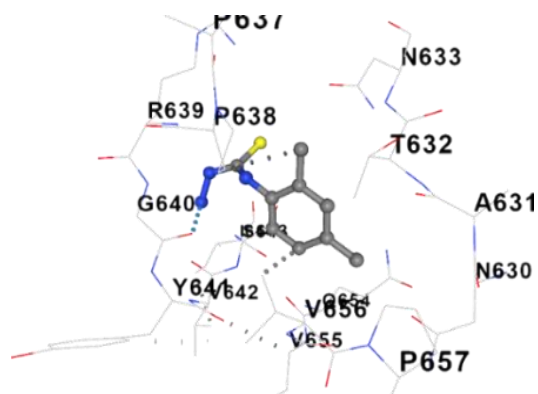


Fig. 3.6. Simularea interacțiunii compusului (*III e*) cu fragmentul activ al RNR

Studiile asupra farmacoforilor și a proprietăților farmacofore au scos în evidență legătura incontestabilă dintre farmacofor și “receptor” sau ținta biologică. O țintă biologică proeminentă în terapia cancerului este ribonucleotid reductaza (RNR). Care este o enzimă responsabilă de transformarea ribonucleotidelor în deoxiribonucleotide, direct legată de replicarea și repararea ADN-ului. De remarcat că anume activitatea RNR a fost asociată direct cu transformarea celulelor

din benigne în maligne dar și proliferarea tumorală. Caracteristicile necesare evidențiate de cercetători a unui inhibitor RNR, pe care hidrazincarbotoamidele le întrunesc perfect sunt: proprietăți antioxidante dar și proprietatea de complexare a ionilor de fier (Fe^{3+}).

Pentru simularea interacțiunii compușilor sintetizați cu ținta biologică, în calitate de proteină țintă a fost aleasă ribonucleotid reductaza RNR, lanțul R1 (RNR_R1). N-(n-dimetilfenil)hidrazincarbotoamidele (*III d-i*) sintetizate, au fost studiate prin andocare moleculară [10]. Acest studiu a permis elucidarea atât a modului de legare cât și a energiei de legare cu receptorul. În calitate de martor a fost selectată 3-AP (2-[(3-aminopiridin-2-il)metiliden]hidrazincarbotoamida, Triapina) compusul cu proprietăți anticancer pronunțate și care se află la testări clinice.

Rezultatele privind studiul N-(n-dimetilfenil)hidrazincarbotoamidelor (*III d-i*) sintetizate au permis formularea unor concluzii privind proprietățile farmacofore. Toți compușii formează legături de hidrogen cu receptorul, cu energia de legare comparabilă cu cea a compusului luat ca referință 3-AP, iar compușii (*III d, e, f, h*) au manifestat cele mai promițătoare rezultate.

Cu scopul studierii avansate a proprietăților biologice ale N-(n-dimetilfenil)hidrazincarbotoamidelor (*III d-i*) sintetizate dar și în vederea stabilirii influenței pozițiilor grupelor CH_3 din inelul benzenic, asupra activității anticancerigene. N-(n-dimetilfenil)hidrazincarbotoamidele (*III d-i*) sintetizate au fost evaluate la activitatea anticancerigenă față de liniile de celule de cancer HeLa, BxPC-3 și RD. Substanța luată ca referință fiind DOX (doxorubicina) medicament folosit în chimioterapia cancerului.

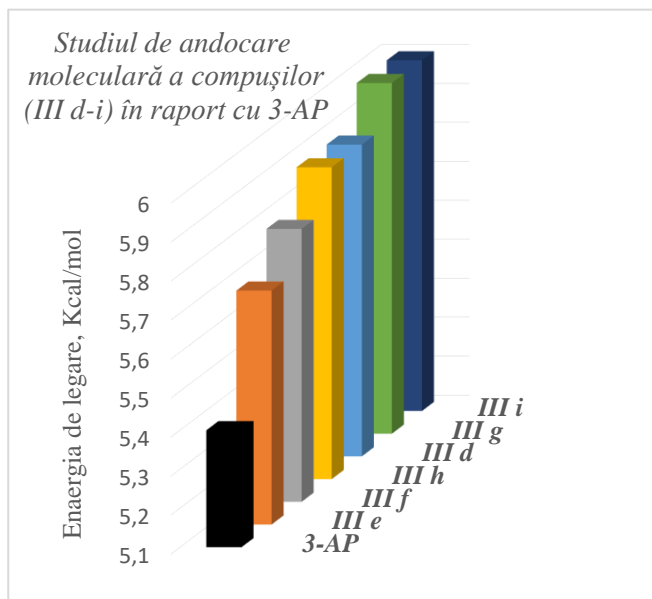


Fig.3.7. Energia de legare de “receptor” a N-(n-dimetilfenil)hidrazincarbotoamidelor (*III d-i*)

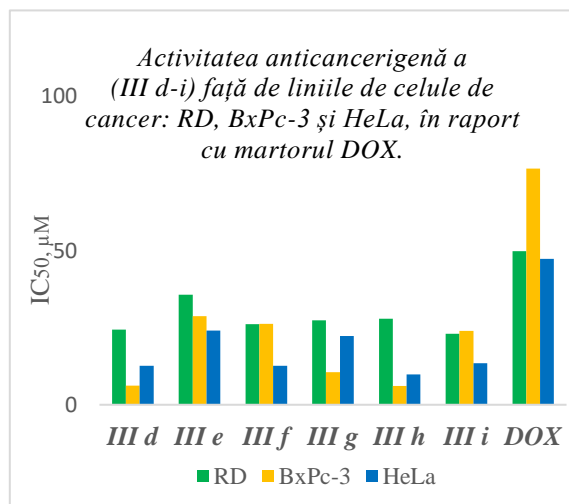


Fig. 3.8. Rezultatele testării in vitro, a activității anticancerigene a unor N-(n-dimetilfenil)hidrazincarbotoamide

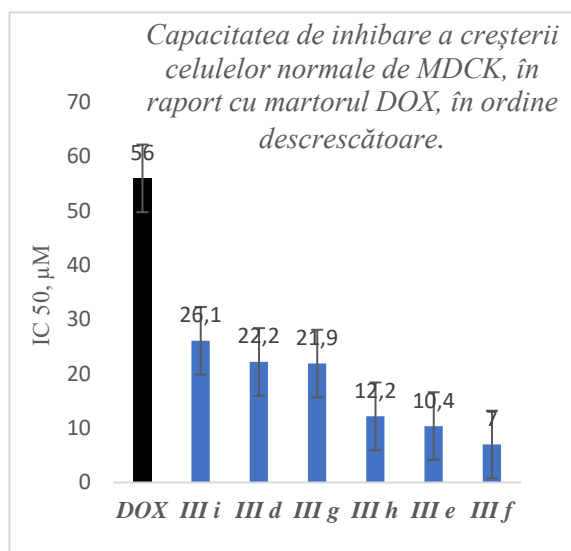


Fig. 3.9. Rezultatele testării *in vitro*, a activității anticancerigene a compușilor III (d-i)

carbotioamidelor (III f, e, h), care inhibă creșterea celulelor normale în proporție de 7-12 %. În raport cu activitatea anticancerigenă a acestor compuși, se poate spune că activitatea citostatică este de 2 ori mai mare decât capacitatea de inhibare a celulelor normale. Aceste rezultate clasează N-(n-dimetilfenil)-hidrazincarbotioamidele sintetizate (III a-j) în clasa de substanțe sintetice cu toxicitate scăzută.

Din diagramă se poate concluda că toți compușii analizați inhibă proliferarea celulelor cancerigene în proporție de până la 35 % de celule canceroase, față de toate liniile testate. Pentru evaluarea toxicității, compușii (III d-i) au fost testați pentru capacitatea de inhibare a creșterii celulelor normale MDCK. Rezultatele obținute indică că valorile se încadrează în diapazonul 7-26 % de inhibare a celulelor, fiind de 3 ori mai scăzute față de substanță luată de referință DOX (doxorubicina), cu 56 %. Cele mai mici valori, adică cea mai scăzută toxicitate, revine compușilor N-(2,5-; (2,4- și (3,4-dimetilfenil)hidrazin-

4. SINTEZA ȘI CERCETAREA UNOR N-(n-METILFENIL)- HIDRAZINCARBOTIOAMIDE AROMATICE ȘI HETEROCICLICE

În capitolul al 4-lea, este urmărită ideea de combinare a fragmentelor farmacofore în vederea amplificării activității biologice și cuprinde evaluarea computațională inițială a potențialului biologic, în vederea justificării compușilor proiectați spre sinteză. Sunt descrise metodele de sinteză, condițiile de reacție și reagenții utilizați pentru obținerea a N-(n-metilfenil)hidrazincarbotioamidelor derivate de la compuși carbonilici aromatici: 2-hidroxi-benzaldehida, 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehida și heterociclici: piridin-2-carbaldehida, 1-(piridin-2-il)etan-1-ona. De asemenea, sunt descrise aspectele structurale ale compușilor sintetizați ca rezultat al analizelor spectrale: FT-IR, ¹H-, ¹³C-, ¹⁵N RMN și analizelor prin difracție de raze X de monocristal. Sunt date rezultatelor analizelor evaluării activității biologice: activitatea antioxidantă, prin metoda de inhibare a cation-radicalului ABTS^{•+} și a radicalului DPPH[•], activitatea anticancerigenă pe o serie de linii de celule de cancer și testarea activității antibacteriene și antifungice pe o serie de tulpini de bacterii Gram pozitive, Gram negative și tulpina de fungi

Candida albicans. Este analizată legătură dintre structura chimică a compușilor sintetizați de activitate biologică și proprietățile farmacofore.

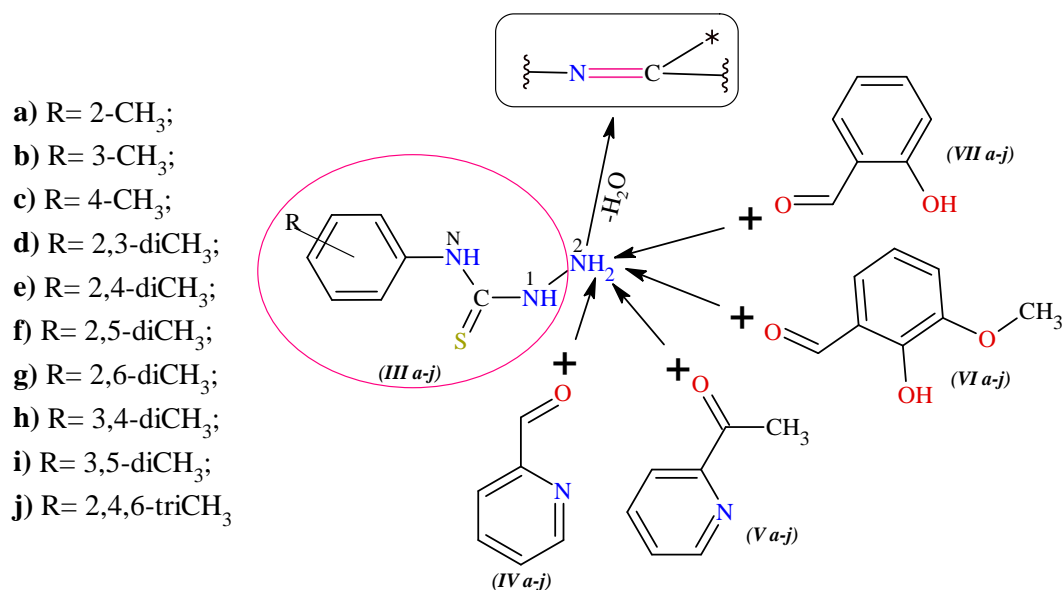


Fig. 4.1. Schema generală de obținere a *N*-(*n*-metilfenil)hidrazincarbotioamidelor (IV a-j; V a-j; VI a-j; VII a-j)

Mecanismul ipotetic de interacțiune a hidrazincarbotioamidelor cu compușii carbonilici, presupune că reacția începe cu protonarea atomului de oxigen carbonilic, formând ioni de oxoniu, urmat de atacul nucleofil al atomului de N (2) al hidrazincarbotioamidei. Ulterior hemiamina protonată elimină apă cu formarea compusului final. Mecanismul este cunoscut și reprezintă adiție-eliminare, similar cu formarea iminei [4].

În urma efectuării calculului teoretic a parametrilor stipulați în “regula lui Lipinski”, prin programul computațional Molinspiration, se poate conchide că valorile calculate se încadrează în limitele recomandate pentru toți compușii proiectați spre sinteză, iar valorile logP sunt cuprinse în limitele de la -0.23 până la +4.08.

4.1. Sinteza *N*-(*n*-metilfenil)-2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazincarbotioamidelor (IV a-j)

N-(*n*-metilfenil)-2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazincarbotioamidele (IV a-j) au fost obținute prin reacția de condensare a hidrazincarbotioamidelor (III a-j) cu piridin-2-carbaldehida, raport molar de 1:1 al reactanților. Sinteza a fost efectuată cu adăugarea cantităților catalitice de CH₃COOH_{glacial}, deoarece prezența electronilor liberi de la atomul de azot piridinic conferă bazicitate compusului, nefavorizând autocataliza. Prin urmare pentru a mări randamentul de reacție și a micșora timpul de reacție a fost adăugat catalizator. Reacțiile au fost efectuate în etanol, iar randamentul de reacție a fost de 82-94%. Structura compușilor obținuți a fost confirmată prin intermediul spectroscopiei: FT-IR, ¹H-, ¹³C-, ¹⁵N RMN și difracției de raze X pe monocristal.

Confirmarea obținerii N-(n-metilfenil)-2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazincarbotioamidelor (IV a-j) prin intermediul spectroscopiei FT-IR, a permis identificarea benzilor caracteristice la 3043 cm⁻¹ pentru (C-H, 2-Py), 1605-1625 cm⁻¹ atribuite grupei -C=N și banda caracteristică inelului piridinic la 610-620 cm⁻¹.

În spectrele ¹H RMN se conțin semnalele grupelor metil din inelul benzenic în câmp puternic ecranat la 2.1-2.3 ppm, protonii din inelele benzenice au fost semnalati în intervalul 6.5-8.6 ppm, precum și protonii de la atomii de azot tioamidici la 10.2 ppm și la 11.9 ppm. În spectrul ¹³C RMN se conțin semnalele atomilor de carbon a grupelor metil la 18-21 ppm, iar semnalele atomilor de carbon din inelele benzenice au fost identificate în intervalul 121-149 ppm și respectiv semnalul ce corespunde atomului de carbon din grupa -C=S la 175-180 ppm.

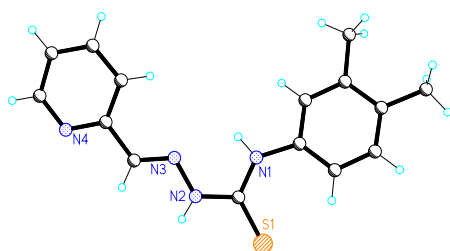


Fig. 4.2. Structura moleculară a compusului (IV f)

Difracția razelor X pe monocristal pentru unele N-(n-metilfenil)-2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazincarbotioamide a confirmat veridicitatea compușilor sintetizați. Împachetarea în cristal a compusului (IV f) este determinată de legăturile de hidrogen intermoleculare de tipul -N^N-H...S...H-C⁶ (Py), iar a compusului (IV g) de tipul -N^N-H...S, dar sunt prezente și interacțiuni de tip „π-π stacking” între inelele fenil - piridinic.

În structura compusului (IV h) sunt prezente legături intermoleculare de tipul -N²-H...N (Py) și de tipul S...H-C⁴ (Py). Rezultatele difracției de raze X a confirmat că majoritatea moleculelor adoptă configurația *trans*, iar lungimea legăturii interatomice C=S este de 1.66-1.68 Å, lungime caracteristică legăturii duble (C=S), fapt care a indicat prezența N-(n-metilfenil)-2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazincarbotioamidelor în formă tionică. Rezultatele testării activității antioxidante a N-(n-metilfenil)-2-(piridin-2-iletilden)hidrazincarbotioamidelor (IV a-j) au demonstrat că toți compușii din această serie manifestă activitate de inhibare mai înaltă față de substanța luată ca referință Trolox-ul, cu valorile situate între 18.2 și 7.2 μM. Însă cele mai promițătoare rezultate revin N-(2-metilfenil)- și N-(2,4-dimetilfenil)-2-(piridin-2-iletilden)hidrazincarbotioamidelor, cu valorile 8.7 și 7.2 μM respectiv.

4.2. Sinteza N-(n-metilfenil)-2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazincarbotioamidelor (V a-j)

Din studiile materialelor științifice se poate concluce că substituirea atomului de hidrogen H iminic, cu gruparea donora de electroni CH₃, generează compuși cu activitate biologică înaltă.

N-(n-metilfenil)-2-(1-piridin-2-iletilden)hidrazincarbotioamidele (V a-j) au fost obținute prin reacția de condensare a hidrazincarbotioamidelor (III a-j) cu 1-(piridin-2-il)etan-1-onă, raport molar de 1:1 al reactanților. Sinteza a fost efectuată cu adăugarea cantităților catalitice de

CH₃COOH_{glacial}, pentru activarea grupării carbonilice, fiind dezactivată de prezența grupării acceptoare de piridin-2-il. Reacțiile au fost efectuate în etanol, iar randamentul de reacție a fost de 80-92%. Veridicitatea obținerii compușilor (*V a-j*) a fost confirmată prin intermediul spectroscopiei: *FT-IR* și difracției de *raze X* pe monocristal.

În spectrele *FT-IR* au fost evidențiate prezența benzilor caracteristice în diapazonul 3043-3063 cm⁻¹ (C-H, CH₃ 2-Py), 1575-1580 cm⁻¹ a grupei -C=N și banda caracteristică pentru inelul piridinic la 619-626 cm⁻¹.

Difracția de *raze X* pe monocristal ale unor N-(n-metilfenil)2-(1-piridin-2-iletiden)hidrazincarbotioamide demonstrează structura moleculară și confirmă veridicitatea obținerii compușilor. Împachetarea în cristal a moleculelor este determinată de interacțiuni de tip „π-π stacking” între inelele fenil și piridinic, dar și de prezența legăturilor de hidrogen intermoleculare de tipul -N¹-H···S···H-C (CH₃, Py), prezente în cristalele compușilor (*V a, e, f, j*). În compusul (*V g*) atomul de sulf formează legături de hidrogen intermoleculare de tipul -N^N-H···S, cu formare de lanțuri. Datele privind lungimea legăturii interatomice C=S este egală cu 1.66-1.67 Å, caracteristică pentru legătura dublă, ceea ce indică că N-(n-metilfenil)-2-(1-piridin-2-iletiden)hidrazincarbotioamidele sunt în forma tionică.

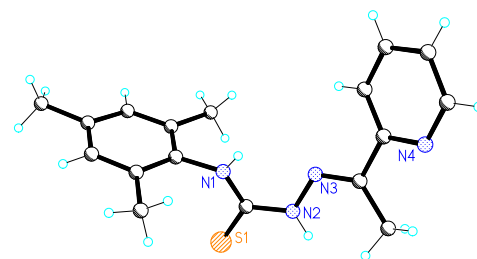


Fig. 4.3. Structura moleculară a compusului (*V j*)

Testarea activității antioxidante a N-(n-metil-fenil)-2-(1-piridin-2-iletiden)hidrazincarbotioamidelor (*V a-j*), prin metoda de inhibare a cation-radicalului ABTS⁺, demonstrează că toți compușii manifestă activitate mai înaltă față de martorul Trolox, iar activitatea antioxidantă s-a amplificat la substituirea atomului de hidrogen H iminic, cu gruparea metil (-CH₃). De remarcat că valorile cele mai promițătoare au revenit compușilor N-(4-metilfenil)- și N-(2,4-dimetilfenil)-2-(1-piridin-2-iletiden)hidrazincarbotioamidelor, cu IC₅₀ = 9.1 și 5.1 μM.

Reieșind din rezultatele obținute anterior dar și cu scopul cercetării influenței poziției grupelor metil din inelul benzenic cât și a componentei carbonilice asupra proprietăților anticancer, o serie de N-(n-dimetilfenil)-2-(1-piridin-2-iletiden)hidrazincarbotioamide (*V d, e, f, h*) au fost testate pentru activitatea anticancerigenă față de linia de celule de cancer HL-60.

Reieșind din datele din diagramă (a se vedea figura 4.4.), rezultă că toate N-(n-dimetilfenil)-2-(1-piridin-2-iletiden)hidrazincarbotioamidele testate (*V d, e, f, h*), manifestă activitate anticancerigenă înaltă, similară cu substanța luată ca referință DOX, la concentrații de 10 μM. Însă la concentrația de 0.1 μM, rezultatele activității anticancerigene sunt evident mai

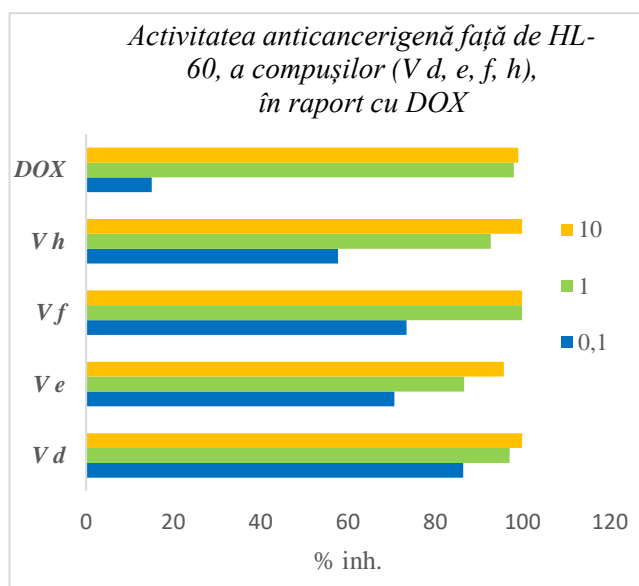


Fig. 4.4. Rezultatele testării *in vitro* a activității anticancerigene față de linia de celule de cancer HL-60

de 1 μM toți compușii testați manifestă activitate anticancerigenă înaltă, față de DOX care nu inhibă, ci are efect invers, duce la proliferarea celulelor canceroase. În seria N-(n-dimetilfenil)-2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazincarbotioamidelor activitatea anticancerigenă crește în ordinea N-(2,3-dimetifenil)- < N-(2,5-dimetifenil)- < N-(3,4-dimetifenil)- < N-(2,4-dimetifenil)-2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazincarbotioamida. Iar în seria N-(n-dimetilfenil)-2-(1-piridin-2-iletiliden)hidrazincarbotioamidelor, ordinea creșterii activității anticancerigene se schimbă, ceea

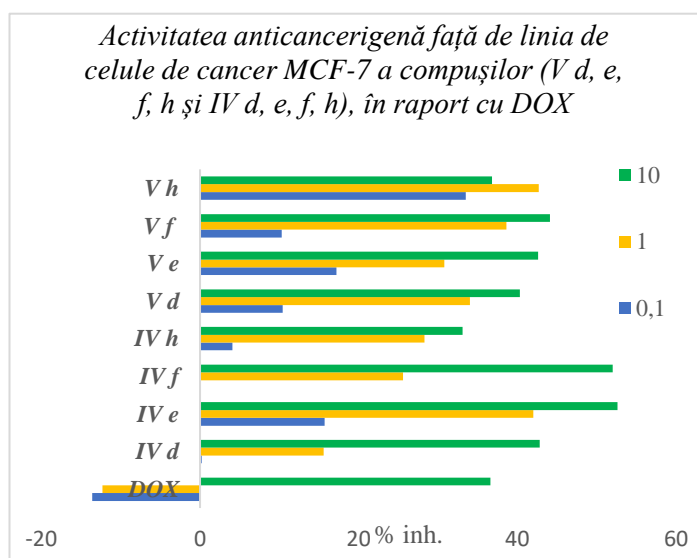


Fig. 4.5. Rezultatele testării *in vitro* a activității anticancerigene față de linia de celule de cancer MCF-7

înalte față de substanța luată ca referință DOX cu 15 % de inhibare a celulelor canceroase. În general toate N-(n-dimetilfenil)-2-(1-piridin-2-iletiliden)hidrazincarbotioamidele (*Vd, e, f, h*) testate la concentrația 0.1 μM, inhibă între 58-86 % de celule canceroase.

Activitatea anticancerigenă a compușilor (*Vd, e, f, h* și *IVd, e, f, h*) a fost testată și față de linia de celule de cancer MCF-7, (a se vedea figura 4.5.) față de substanța luată ca referință DOX. Rezultatele au arătat că toate substanțele testate, inhibă proliferarea celulelor între 33 % și 52 %, rezultate similare cu DOX. Însă la concentrația

de 1 μM toți compușii testați manifestă activitate anticancerigenă înaltă, față de DOX care nu inhibă, ci are efect invers, duce la proliferarea celulelor canceroase. În seria N-(n-dimetilfenil)-2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazincarbotioamidelor activitatea anticancerigenă crește în ordinea N-(2,3-dimetifenil)- < N-(2,5-dimetifenil)- < N-(3,4-dimetifenil)- < N-(2,4-dimetifenil)-2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazincarbotioamida. Iar în seria N-(n-dimetilfenil)-2-(1-piridin-2-iletiliden)hidrazincarbotioamidelor, ordinea creșterii activității anticancerigene se schimbă, ceea ce sugerează despre influență substituției atomului de H, cu cea a grupei CH₃ în gruparea azometinică.

De asemenea a fost evaluată activitatea anticancerigenă a unor N-(n-dimetilfenil)-2-(1-piridin-2-iletiliden)hidrazincarbotioamide (*IVd, e, f*) cât și a unor N-(n-dimetilfenil)-2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazincarbotioamide (*Vd, e, f*), față de linia de celule de LNCaP. Rezultatele testării confirmă rezultatele obținute în studiile anterioare. Deși, în cazul acesta sunt mai modeste, la concentrații de 0.1 μM și 1 μM, iar la

concentrația de 10 μM se menține aceeași tendință, cele mai înalte rezultate au manifestat N-(2,4-dimetilfenil)-2-(1-piridin-2-iletiliden)hidrazincarbotoamida (*IV e*) și N-(2,4-dimetilfenil)-2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazincarbotoamida (*V e*), cu 92 % și 92.6 % de inhibare respectiv. Aceste rezultate prezintă interes sporit pentru studiile ulterioare.

4.3. Sinteza N-(n-metilfenil)-2-(2-hidroxi-3-metoxibenziliden)hidrazincarbotoamidelor (*VI a-j*)

N-(n-metilfenil)-2-(2-hidroxi-3-metoxibenziliden)hidrazincarbotoamidele (*VI a-j*) au fost obținute prin reacția de condensare a hidrazincarbotoamidelor (*III a-j*) cu 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehida, raport molar 1:1. Sinteza a fost efectuată în lipsa catalizatorului, datorită prezenței grupării hidroxilice în poziția α , care sporește aciditatea și favorizează autocataliza. Reacțiile au fost efectuate în etanol, iar randamentul de reacție a fost de 82-93%.

Veridicitatea obținerii compușilor (*VI a-j*) a fost confirmată prin intermediul spectroscopiei *FT-IR*. În spectrele *FT-IR* sunt prezente benzile caracteristice pentru grupa -OH în intervalul 3305-3330 cm^{-1} , iar benzile de la lungimile de undă 1210-1230 au fost atribuite legăturii -C-O. Semnalele caracteristice grupei -C=N, au fost identificate în diapazonul 1580-1610 cm^{-1} .

Difracția de raze X pe monocristal N-(4-metilfenil)-2-(2-hidroxi-3-metoxi-benziliden)-hidrazincarbotoamidei (*VI c*) demonstrează structura moleculară și indică că moleculele sunt neplanare, dat fiind faptul că există rotația inelului benzenic față de restul moleculei. Împachetarea în cristal a moleculelor este determinată de legăturile de hidrogen intermoleculare de tipul $\text{S}\cdots\text{H}-\text{OH}$ și de tipul $\text{N}\cdots\text{H}(\text{OCH}_3)$, dar și intramoleculare de tipul $(-\text{OCH}_3)\text{O}\cdots\text{H}(\text{OH})$. Datele privind lungimea legăturii interatomice C=S este egală cu 1.68 Å, caracteristică pentru legătura dublă, ceea ce indică că compusul (*VI c*) este în forma tionică.

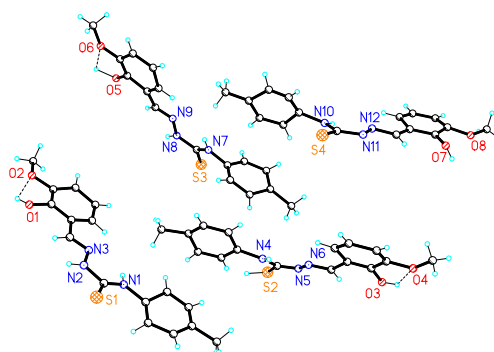


Fig. 4.6. Structura moleculară a compusului (*VI c*)

Introducerea unei grupe acceptoare de electroni precum grupa metoxi (-OCH₃), în scheletul N-(n-metilfenil)-2-(2-hidroxibenziliden)hidrazincarbotoamidelor, poate genera compuși cu activitate antioxidantă înaltă (similar cu vanilina). În acest scop N-(n-metilfenil)-2-(2-hidroxi-3-metoxibenziliden)hidrazincarbotoamidele (*VI a-j*) sintetizate au fost testate pentru activitate antioxidantă, prin metodă ABTS. Toți compușii testați au manifestat activitate mai înaltă față de substanța luată ca referință, Trolox-ul, dar și față de N-(n-metilfenil)hidrazincarbotoamide (*III a-j*). Cele mai înalte valori a concentrației semimaximale cu IC₅₀ = 10 și 9.3 μM revin N-(2,4-metilfenil)- și N-(4-metilfenil)-2-(2-hidroxi-3-metoxibenziliden)hidrazincarbotoamidelor.

Testarea activității antioxidante a N-(n-metilfenil)-2-(2-hidroxi-3-metoxibenziliden)-hidrazincarbotoamidelor (*VI a-j*), prin metoda de inhibare a radicalilor liberi DPPH[•], a evidențiat o scădere nesemnificativă a activității, însă cele mai promițătoare valori revin aceluiași compus N-(2,4-dimetilfenil)- și N-(4-metilfenil)-2-(2-hidroxi-3-metoxibenziliden)hidrazincarbotoamidelor cu IC₅₀ = 28.5 și 24.1 μM respectiv.

4.4. Sinteza N-(n-metilfenil)-(2-hidroxibenziliden)hidrazincarbotoamidelor (*VII a-j*)

N-(n-metilfenil)-(2-hidroxibenziliden)hidrazincarbotoamidele (*VII a-j*) au fost obținute prin reacția de condensare a hidrazincarbotoamidelor (*III a-j*) cu 2-hidroxibenzaldehida, raport molar 1:1, cu scopul de a evalua impactul grupei metoxi (-OCH₃) din scheletul componentei carbonilice (similar cu vanilina). Reacțiile au fost efectuate în etanol, iar randamentul de reacție a fost de 82-94%.

În spectrele FT-IR a N-(n-metilfenil)-(2-hidroxibenziliden)hidrazincarbotoamidelor (*VII a-j*) a fost semnalată prezența unei benzi de absorbție în domeniul 3365-3390 cm⁻¹ caracteristică grupei -OH precum și benzile caracteristice grupei -C=N la 1602-1620 cm⁻¹. În spectrele ¹H RMN se conțin semnale la 2.1-2.2 ppm care corespund protonilor din grupele metil din inelul benzenic, în spectru carbonic acestea au fost semnalate la 18-21 ppm. Semnalele protonilor din ambele inele benzenice sunt la 6.8-7.3 ppm, iar semnalul singlet ce corespunde legăturii -OH la 8.0-8.4 ppm. În spectrul ¹³C RMN sunt prezente semnalele ce corespund atomilor de carbon din ambele inele benzenice în diapazonul 119-136 ppm, semnalul de la 140 ppm indică prezența -C=N, iar de la 155 ppm atomului de carbon din -C-OH, pe când atomul de carbon din grupa -C=S a fost semnalat la 177-180 ppm.

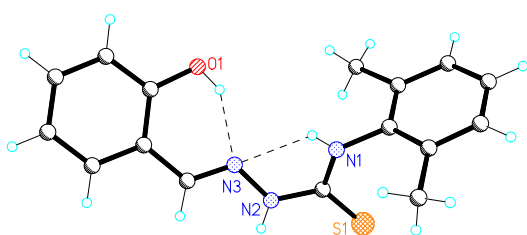


Fig. 4.7. Structura moleculară a compusului (*VII g*)

Difracția de raze X pe monocristal a N-(2,6-dimetilfenil)-2-(2-hidroxibenziliden)hidrazincarbotoamidei (*VII g*) demonstrează structura moleculară și indică că moleculele sunt neplanare, dat fiind faptul că există rotația inelului benzenic față de restul moleculei. Împachetarea în cristal a moleculelor este determinată de legături de hidrogen intermoleculare de tipul S^{•••}H-N¹, dar și intramoleculare de tipul O-H^{•••}N^{•••}H-N^N, care stabilizează configurația moleculei. Datele privind lungimea legăturii interatomice C=S este egală cu 1.66 Å, caracteristică pentru legătura dublă, ce indică că N-(n-metilfenil)-2-(2-hidroxi-3-metoxibenziliden)hidrazincarbotoamidele sunt în forma tionică.

N-(n-metilfenil)-2-(2-hidroxibenziliden)hidrazincarbotoamidele (*VII a-j*) sintetizate au fost testate pentru activitatea de inhibare a cation-radicalului ABTS^{•+}, din rezultatele obținute se

poate concluda că introducerea fragmentului 2-hidroxi-benzilidenic, a dus la rezultate mai înalte față de N-(n-metilfenil)hidrazincarbotioamidele (*III a-j*) și totodată aceste rezultate sugerează că impactul grupei metoxi (-OCH₃), este unul nesemnificativ. De menționat că toți compușii manifestă activitate mai înaltă față de substanța luată ca referință Trolox-ul. Se observă aceeași tendință, precum că activitatea cea mai înaltă IC₅₀ = 7.8 și 8.6 μM revine N-(4-metilfenil)- și N-(2,4-dimetilfenil)-(2-hidroxi-benziliden)hidrazincarbotioamidelor, care conțin grupele metil -CH₃ în inelul benzenic, în pozițiile *orto*- și *para*-. Rezultate similare s-au obținut și la testarea prin metoda de inhibare a radicalilor liberi DPPH•. Valorile concentrației de inhibare semimaximale, IC₅₀ = 27.7 și 28.2 μM au revenit N-(2,4,6-trimetilfenil)- și N-(2,4-dimetilfenil)-2-(2-hidroxi-benziliden)hidrazincarbotioamidelor.

Reieșind din rezultatele obținute anterior, N-(2,4-dimetilfenil)hidrazincarbotioamidele (*III e*, *IV e*, *V e*, *VII e*), au fost selectate pentru evaluarea activității anticancerigene, dar și pentru elucidarea influenței componentei carbonilice.

N-(2,4-dimetilfenil)hidrazincarbotioamidele (*III e*, *IV e*, *V e*, *VII e*) selectate au fost testate pentru activitatea anticancerigenă față de linia de celule HL-60, în raport cu DOX.

Rezultatele testării demonstrează că condensarea cu compușii carbonilici: piridin-2-carbaldehidă, 1-(piridin-2-il)etan-1-onă și 2-hidroxi-benzaldehidă, au dus la amplificarea activității anticancerigene. De remarcat, că N-(2,4-dimetilfenil)hidrazincarbotioamida

(*III e*) manifestă cele mai modeste rezultate, la toate concentrațiile atât în comparație cu DOX cât și cu derivații săi condensați cu compușii carbonilici. Însă, compușii (*IV e*, *V e*, *VII e*), inhibă proliferarea celulelor canceroase la concentrația de 10 μM și 1 μM, în diapazonul 90-99 % și 87-98 % respectiv, la concentrația de 0.1 μM, activitatea se micșorează. Aceste rezultate demonstrează că condensarea cu compușii carbonilici respectivi, generează compuși cu proprietăți anticancerigene promițătoare.

Pentru testarea activității antibacteriene și antifungice au fost selectate o serie de N-(n-dimetilfenil)hidrazincarbotioamide (*III e, f, h*), și a derivaților azometinici (*IV, V, VII :e, f, h*) care au manifestat activitate biologică înaltă în testările anterioare.

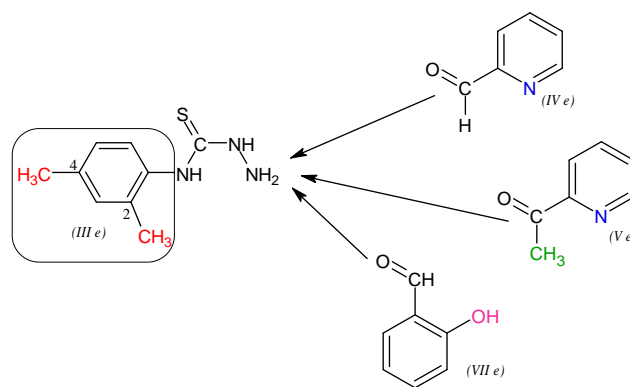


Fig. 4.8. Strategia de selectare a compușilor (*III e*, *IV e*, *V e*, *VII e*), pentru testarea activității anticancerigene

Din rezultatele obținute se poate concluda că toți compușii testați manifestă activitate modestă față de microorganismele (Gr.-) *P. aeruginosa*, cu rezultate mai promițătoare față de *K. pneumoniae* și mai înalte față de *E. coli*.

Rezultatele testărilor activității antibacteriene față de microorganismele Gram pozitive (+): *S. aureus*, pot fi considerate valoroase. Activitate pronunțată bactericidă similară a fost manifestată atât de (*IV e*), cât și de (*VII e*), cu valorile CMI și CMB egale cu 1.5 μg/mL, fiind de 2 ori mai înalte față de CMI a Furacilinei și de 6 ori mai înalte față de CMB a Furacilinei. Compusul (*IV f*) manifestă activitate bacteriostatică. Compușii din seria (*VI e, f, h*), au manifestat rezultate mai modeste față de ceilalți compuși.

Rezultatele activității față de tulpinile de funghi *Candida albicans*, sunt considerate valoroase dar și promițătoare, compușii (*VII f, e*), au manifestat activitate fungistatică și activitate de inhibare a creșterii tulpinilor de funghi de 0.7 μg/mL, valorile fiind de 35.7 ori mai înalte decât a Ketoconazol-ului. Pe când compusul (*VII e*) la aceeași concentrație de 0.7 μg/mL manifestă și efect fungicid, acest compus a fost brevetat în calitate de fungicid.

4.5. Cercetarea relației structură-activitate și a proprietăților farmacofore a N-(n-metilfenil)hidrazincarbotoamidelor

Elucidarea legăturii structură-activitate a fost efectuată prin compararea rezultatelor obținute la testarea compușilor sintetizați a proprietăților: anticancer, antioxidante, antibacteriene și antifungice (tabelul 4.1.). Se poate concluda că N-(n-metilfenil)hidrazincarbotoamidele (*III a-j*), manifestă proprietăți farmacofore, însă rezultatele sunt mai modeste față de derivații săi care conțin în structura sa componenta carbonilică.

Tabelul 4.1. Generalizarea activității biologice a N-(n-metilfenil)hidrazincarbotoamidelor, pe exemplul N-(2,4-dimetilfenil)hidrazincarbotoamidelor

Cifru/ IC ₅₀ , μM	Proprietăți								
	Antioxidante		Anticancer			Antibacteriene		Antifungice	
	ABTS ⁺⁺	DPPH [·]	HL-60	MCF-7	LNCaP	<i>S. aureus</i> ATCC 25923		<i>C. Albicans</i> ATCC 10231	
						CMI	CMB	CMI	CMF
(<i>III e</i>)	14.5	31.0	≥100	≥100	≥100	≥100	≥100	≥100	≥100
(<i>IV e</i>)	7.2	-	≤1.00	≥4	7.22	5.28	5.28	5.28	5.28
(<i>V e</i>)	5.1	-	≤1.00	>10	7.52	-	-	-	-
(<i>VII e</i>)	7.8	28.2	<u>0.25</u>	-	-	5.0	5.0	2.34	2.34

Se poate concluda că condensarea cu compușii carbonilici precum: *2-hidroxi-benzaldehida*, *2-hidroxi-3-metoxibenzaldehida*, *piridin-2-carbaldehida* și *1-(piridin-2-il)etan-1-ona* au dus la amplificarea semnificativă a activității antioxidante [12], toți compușii sintetizați au manifestat rezultate promițătoare, comparabile cu cele ale matorului luat ca referință Trolox-ul, însă antioxidanți performanți sunt din seria (*V a-j*), derivați ai *1-(piridin-2-il)etan-1-onei*.

Atât activitatea antibacteriană cât și cea antifungică, a fost amplificată de condensarea N-(n-metilfenil)hidrazincarbotoamidelor cu compușii carbonilici. Compusul N-(2,4-dimetilfenil)-2-(2-hidroxi-benziliden)hidrazincarbotoamida (*VII e*) a manifestat proprietatea de fungicid față de tulpinile de *Candida albicans*, depășind de 35 ori Ketoconazolul.

Proprietățile anticancerigene, de asemenea, s-au amplificat la condensarea cu compușii carbonilici și reprezintă rezultate valoroase. Mai mult ca atât, anume pentru proprietățile anticancerigene, s-au obținut cele mai performante rezultate.

Studiul de andocare moleculară a compusului (*VII e*), a demonstrat că compusul studiat se leagă mai bine cu proteina țintă având energie de legare de 7.4 kcal/mol față de 5.7 kcal/mol a compusului (*III e*). Aceasta poate fi explicat prin prezența grupării OH, care duce la crearea legăturilor de hidrogen puternice cu aminoacizii din situsul activ al RR_R1. De asemenea, se observă și interacțiunea π - π între sistemul aromatic cu sistemul aromatic al fenilalaninului. Aceasta vine să confirme faptul că introducerea N-fenil substituenților amplifică proprietățile farmacofore.

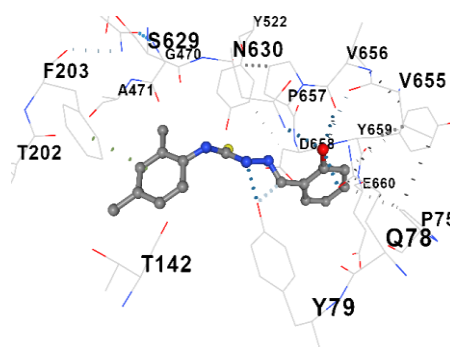


Fig. 4.9. Simularea interacțiunii compusului (*VII e*) cu fragmentul activ al RNR

Diferența de activitate ce ține de poziția grupelor metil (donore, +I) din inelul benzenic, s-ar putea datora efectului de hiperconjugare, iar mărirea densității electronice în *orto*- și *para*- ar favoriza concentrarea sarcinii negative pe atomul de carbon (din C=S), în acest caz perechea de electroni de la atomul de azot N^N, nu ar putea fi implicată în rezonanță cu inelul benzenic și ar participa la delocalizarea doar de-a lungul lanțului hidrazincarbotoamic. În cazul când grupele metil se află în *meta*- poziție, are locul efectul invers, și prin urmare perechea de electroni de la atomul de N^N, este implicată în rezonanță cu inelul benzenic și implicit legăturile care se formează cu receptorul sunt mai slabe. În cazul compușilor cu grupe metil doar în pozițiile *orto*-, activitate mai mică s-ar putea explica prin efectul steric.

CONCLUZII GENERALE

1 Au fost sintetizate 50 de N-(n-metilfenil)hidrazincarbotioamide (*III-VII a-j*), cu substituenți la atomul de azot N^N: 2-metilfenil; 3-metilfenil și 4-metilfenil; 2,3-dimetilfenil; 2,4-dimetilfenil; 2,5-dimetilfenil; 2,6-dimetilfenil; 3,4-dimetilfenil; 3,5-dimetilfenil și 2,4,6-trimetilfenil, condensate cu *piridin-2-carbaldehida*, *1-(piridin-2-il)etan-1-ona*, *2-hidroxibenzaldehida* și *2-hidroxi-3-metoxibenzaldehida*, dintre care 25 sunt noi (conform căutărilor în SciFinder, Reaxys și Cambridge Crystallographic Data Centre).

2 Evaluarea prin metoda computațională Molinspiration, a parametrilor stipulați în “regula lui Lipinski”, a demonstrat că toți compușii sintetizați corespund tuturor criteriilor recomandate.

3 Prin metodele spectrale de analiză: *FT-IR*, ¹H-, ¹³C-, ¹⁵N RMN și prin metoda difracției de *raze X* pe monocristal, în premieră a fost stabilită structura moleculară a unor compuși sintetizați. Studiile cu *raze X* au demonstrat că majoritatea moleculelor cristalizează în configurația *trans*, conformație tionică.

4 Pentru prima dată pentru 50 de N-(n-metilfenil)hidrazincarbotioamide (*III-VII a-j*) și 10 N'-(n-metilfenil)-N,N-dimetiltiourei (*I a-j*) a fost studiată activitatea antioxidantă, în calitate de inhibitori ai radicalilor liberi prin metoda ABTS și metoda DPPH. Cele mai bune rezultate au prezentat compușii din seria N-(n-dimetilfenil)-2-(1-piridin-2-iletiliden)-hidrazincarbotioamidelor (*IV a-j*).

5 Activitatea anticancerigenă a unor compuși a fost cercetată față de liniile de celule cancerigene: HeLa (adenocarcinomul cervical, de col uterin), BxPc-3 (adenocarcinomul pancreatic uman) și RD (miosarcoma țesutului muscular), cancer HL-60 (leucemie umană), MCF-7 (adenocarcinom mamar) și LNCaP (adenocarcinom de prostată). Toxicitatea a fost evaluată față de linia de celule normale MDCK (Madin-Darby Canin Kidney, celule sănătoase).

6 S-a stabilit, că activitatea anticancerigenă crește în funcție de factorii structurali în ordinea:

- clasa de compuși: n-MePhTSC < n-MePhTSCAS < n-MePhTSCAPy < n-MePhTSCPpy
- poziția grupelor metil: 3,4- < 2,6- < 3,5- < 2,3- < 2,5- < 2,4-dimetilfenil

7 Studiarea activității antimicrobiene, *in vitro*, față de microorganismele Gr(+), Gr(-) și tulpinile de fungi *Candida albicans* ATCC 10231, au dus la identificarea N-(2,4-dimetilfenil)-2-(2-hidroxibenziliden)hidrazincarbotioamidei (*VII e*), compus cu proprietăți fungicide fiind de 35

de ori mai activ decât substanța de referință (Ketoconazol), care prin urmare a fost brevetat. Studiile asupra toxicității, *in vivo* au clasat-o ca compus cu toxicitate scăzută.

8 Studiul activității biologice a scos în evidență influența numărului și poziției grupelor metil din cadrul inelului benzenic. Cei mai activi compuși conțin în inelul benzenic două grupe metil în pozițiile *orto*- și *para*-, constatare care corespunde datelor literare studiate.

9 Prin studiul de andocare moleculară au fost cercetate proprietățile farmacofore și a fost confirmat faptul că introducerea N-metilfenil substituenților amplifică activitatea biologică a compușilor sintetizați.

RECOMANDĂRI

- Utilizarea N-(n-metilfenil)hidrazincarbotioamidelor sintetizate (*III-VII a-j*), în calitate de liganzi pentru asamblarea de compuși coordinativi, cu scopul amplificării activității biologice.
- Implementarea rezultatelor brevetului de invenție, pentru a mări arsenalul de compuși cu proprietăți fungicide față de tulpinile *Candida albicans* ATCC 10231.
- Continuarea studiilor aprofundate a activității antifungice, anticancerigene și antibacteriene, pentru elucidarea mecanismului de acțiune în sistemul biologic.
- Includerea cercetărilor efectuate dar și a rezultatelor obținute în cadrul cursurilor de specialitate pentru studenții de la specialitatea: chimie organică, chimie Biofarmaceutică cât și în medicină.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. GIORDANO, D., BIANCANIELLO, C., ARGENIO, M.A. et al. Drug design by pharmacophore a virtual screening approach. In: *Pharmaceuticals*. 2022, 15(5), pp. 646. doi: 10.3390/ph15050646.
2. OLIVEIRA, D.D., DIT LAPIERRE, T.J., SILVA, F.C. et al. Advances in breast cancer drug discovery: a review of therapeutic strategies and studies involving photosensitizers, caged xanthenes and thiosemicarbazones derivatives. In: *J. Br. Chem. Soc.* 2023, nr. 35. doi: 10.21577/0103-5053.20230128.
3. GULEA, Aurelian. Noi inhibitori de proliferare a celulelor de cancer. În: *Revista Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*. 2013, nr. 1 (28), pp. 102–107. ISSN: 1857-0461.
4. ERHAN, Tatiana. Sinteza, structura și proprietățile biologice a N-(4)-ariltiosemicarbazidelor și a derivaților lor. În: *Studia Universitatis Moldaviae-Seria Științe Reale și ale Naturii*. 2017, nr. 1 (101), pp. 96–107. ISSN: 1814-3237. ISSN-e: 1857-498X. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/52809.
5. GULEA, A.P., LOZAN-TYRSHU, K.S., TSAPKOV, V.I., KORZHA, I.D., RUDIK, V. F. Coordination compounds of copper with 2-formylpyridine 4-(dimethylphenyl) thiosemicarbazones. In: *Russian Journal of General Chemistry*. 2012, nr. 82 (11), pp. 1869–1872. doi: 10.1134/S1070363212110242.
6. ERHAN, Tatiana, GARBUZ, Olga, GULEA, Aurelian. Sinteza și studiul unor N-(n-dimetilfenil)-n,n-dimetiltioarei și n-(4)-n-dimetilfeniltiosemicarbazide. În: *Studia Universitatis, (Seria Științe Reale și ale Naturii)*. 2017, pp. 89-95. ISSN 1814-3237. Disponibil: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/52808.
7. ERHAN, Tatiana. Computational approaches in design of some n-(methylphenyl)hydrazinecarbothioamides. In: *Conference Life sciences in the dialogue of generations: connections between universities, academia and business community*, 14-15 septembrie 2023, Chișinău: CEP USM, 2023, p. 211. ISBN 978-9975-3430-9-1. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/189094.
8. LIPINSKI, C.A., LOMBARDO, F., DOMINY, B.W., FEENEY, P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. In: *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012, nr. 64, pp. 4–17. doi: 10.1016/j.addr.2012.09.019.
9. GUȚU, Iacob. *Sinteza și studiul unor compuși aromatici cu grupe izotiocian sau tioamidece*: teză de doctor habilitat. Chișinău, USM, 1997. 236 p.
10. CAI, P., XIONG, Y., YAO, Y. et al. Synthesis, screening and biological activity of potent thiosemicarbazone compounds as a tyrosinase inhibitor. In: *New J. Chem.* 2019, nr. 35 (43), pp. 14102–14111. doi: 10.1039/C9NJ02360G.
11. PETRENKO, P., CHUMAKOV, Yu., ERHAN, T., TSAPKOV, V., GULEA, A. X-ray structures of n-(dimethylphenyl)hydrazinecarbothioamides In: *International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics, Ediția a-9*, 25-28 septembrie 2018, Chișinău. pp. 147. Disponibil: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/71592 .
12. ERHAN, Tatiana. Sinteza, structura și proprietățile antioxidative ale unor N(4)-2,4-dimetilfeniltiosemicarbazone ale compușilor carbonilici. În: *Conferința integrare prin cercetare și inovare. Științe ale naturii și exacte. Științe economice*, 9-10 noiembrie 2017, USM, Chișinău. pp. 168-171. ISBN 978-9975-71-929-2. Disponibil: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/129887/gscholar# .

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

Articole în reviste științifice din Registrul National al revistelor de profil.

1. **ERHAN, T., GARBUZ, O., UNGUR, N., GULEA, A.** Sinteza și cercetarea proprietăților farmacofore ale unor N-(n-metilfenil)hidrazincarbotioamide. În: *Akadosmos*, Științe Chimice. 2023, nr. 2 (69), pp. 67-74. ISSN: 1857-0461. Doi: 10.52673/18570461.23.2-69.07. Disponibil: <http://akadosmos.asm.md/files/67-74.pdf>. c. a. = 0.73.
2. **ERHAN, Tatiana.** Sinteza, structura și proprietățile biologice a n-(4)-ariltiosemicarbazidelor și a derivaților lor. În: *Studia Universitatis, (Seria Științe Reale și ale Naturii)*. 2017, pp. 96-107. ISSN: 1814-3237. Disponibil: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/52809. c. a.= 0.87.
3. **ERHAN, Tatiana, GARBUZ, Olga, GULEA, Aurelian.** Sinteza și studiul unor N-(n-dimetilfenil)-n,n-dimetiltiourei și n-(4)-n-dimetilfeniltiosemicarbazide. În: *Studia Universitatis, (Seria Științe Reale și ale Naturii)*. 2017, pp. 89-95. ISSN 1814-3237. Disponibil: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/52808. c. a.= 0.56.

Articole în lucrările conferințelor științifice națională cu participare internațională.

1. **CORJA, I., STRATULAT, E., SÎRBU, A., GUȚU (ERHAN), T., PALAMARCIUC, O.** Procedee de sinteză a unor tiosemicarbazone N-4-substituite. În: *Conferința științifică națională cu participare Internațională*, 10-11 noiembrie 2015, USM, Chișinău. pp. 127-129. ISBN 978-9975-71-701-4. Disponibil: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/87279.

Articole în lucrările conferințelor științifice naționale.

1. **ERHAN, Tatiana.** Sinteza, structura și proprietățile antioxidative ale unor N(4)-2,4-dimetilfeniltiosemicarbazone ale compușilor carbonilici. În: *Conferința integrare prin cercetare și inovare. Științe ale naturii și exacte. Științe economice*, 9-10 noiembrie 2017, USM, Chișinău. pp. 168-171. ISBN 978-9975-71-929-2. Disponibil: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/129887/gscholar#.

Teze în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare).

1. **ERHAN, Tatiana.** Synthesis, structure and antioxidant activity of some carbonyl compounds of N-(4)-(2,4-dimethylphenyl)-thiosemicarbazones. În: *Al 4-lea Colocviu Franco-Român de Chimie Medicinală*, 5-7 octombrie 2017, Iași, România. Pp. 301. Disponibil: https://www.researchgate.net/publication/320419156_Abstracts_4th_French-Romanian_Colloquium_on_Medicinal_Chemistry_Romania_October_05-07_2017file:///D:/%D0%97%D0%B0%D0%B3%D1%80%D1%83%D0%B7%D0%BA%D0%B8/VolumeColloque2017.pdf.
2. **GUȚU (ERHAN), Tatiana.** Synthesis of 4- [2,4,6- trimethylphenyl]-thiosemicarbazide and its derivatives. În: *Volum de rezumate -Simpozionul Internațional PRIOCHEM – ediția a IX-a*, 24-25 octombrie 2013, București, România. Pp. 80. Disponibil: <https://icechim.ro/wp-content/uploads/summary2013.pdf>.

Teze în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova).

1. PETRENKO, P., CHUMAKOV, Yu., **ERHAN, T.**, TSAPKOV, V., GULEA, A. Structures of 1,1-dimethyl-3-(methyl-, dimethyl-, and thremethylphenyl) thioureas. In: *International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics, Ediția a-9*, 25-28 septembrie 2018, Chișinău. pp. 146. Disponibil: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/71591.
2. PETRENKO, P., CHUMAKOV, Yu., **ERHAN, T.**, TSAPKOV, V., GULEA, A. X-ray structures of n-(dimethylphenyl)hydrazinecarbothioamides In: *International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics, Ediția a-9*, 25-28 septembrie 2018, Chișinău. pp. 147. Disponibil: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/71592.
3. GULEA, A., **ERHAN, T.**, ZARICIUC, E., PETRENKO, P., CIUMACOV, Yu., JALBĂ, S., ȚAPCOV, V. Synthesis, structure and antimicrobial activity of salicylaldehyde 4-(dimethylphenyl)thiosemicarbazones and biometal coordination compounds with these ligands. In: *The sixth International Conference Ecological and Environmental Chemistry*, 2-3 martie 2017, AȘM, Chișinău. pp. 215. Disponibil: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/74256.
4. **ERHAN, T.**, JALBA, S., SARGUN, A., BARBA, A., POIRER, D., ACAD. PROF. GULEA, A., PAHONȚU, E. Synthesis and antileukemia activity of N-(2,4-dimethylphenyl)-hydrazinecarbothioamide and azomethine derivatives. In: *The sixth International Conference Ecological and Environmental Chemistry*, 2-3 martie 2017, AȘM, Chișinău. pp. 77. Disponibil: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/73505.
5. **GUȚU (ERHAN), T.**, BARBĂ, A., PRISĂCARI, V. Synthesis of some N'-n-dimethylphenyl-N, N-dimethylthioureas with antiproliferative properties. In: *International Scientific Conference, Physical methods in Coordination and Supramolecular Chemistry*, 8-9 octombrie, 2015, Chișinău. pp. 76. Disponibil: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/101748.

Teze în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională.

1. **ERHAN, Tatiana.** Computational approaches in design of some n-(methylphenyl)hydrazinecarbothioamides. In: *Conference Life sciences in the dialogue of generations: connections between universities, academia and business community*, 14-15 septembrie 2023, Chișinău: CEP USM, 2023, p. 211. ISBN 978-9975-3430-9-1. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/189094
2. **ERHAN, Tatiana**, GULEA, Aurelian, GARBUZ, Olga. Study of the antioxidant properties of some methylphenylthiosemicarbazones. In: *Conference Life sciences in the dialogue of generations: connections between universities, academia and business community*, 29-30 septembrie 2022, Chișinău. Pp. 212. Disponibil: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/168279.

Teze în lucrările conferințelor științifice naționale.

1. CORJA, Ion, **GUȚU (ERHAN), Tatiana.** Synthesis of potential biologic active compounds based on 2-isotiocianato-1,3,5-trimethylbenzene, In: *Interferențe universitare-integrare prin cercetare si inovare, Științe naturale, exacte și ingineresti*, 25-26 septembrie 2012, USM, Chișinău. pp. 93-94. ISBN: 978-9975-71-267-5.

2. CORJA, Ion, **LOGHIN (ERHAN), Tatiana.** Synthesis of some dimethylphenyltiosemicarbazones, În: *Conferința științifică a masteranzilor și doctoranzilor. Cercetare și inovare- perspective de evoluție și integrare europeană*, 23 septembrie 2009, USM, Chișinău. Pp. 65–66. ISBN: 978-9975-70-865-4.

Brevete de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală, materiale la saloanele de invenții

1. GULEA, A., ȚAPCOV, V., CEBOTARI, D., **GUȚU (ERHAN), T.**, ISTRATI, D., GUDUMAC, V. [4-(2,4-dimetilfenil)-2-(2-hidroxi-3-metoxi-benziliden)hidrazin-carbotioamid-S][4-(2,4-dimetil-fenil)-2-(oxo-3-metoxibenziliden)hidrazincarbotio-amido-(2-)-O,N,S]-nichel(II) monoetanol solvat în calitate de antioxidant. Brevet de invenție MD nr. 4636 (13) B1. Int. Cl.: C07F 15/04 (2006.01), C07C 337/08 (2006.01), A61K 31/175 (2006.01), A61P 39/06 (2006.01), Universitatea de Stat din Moldova, Nr. de depozit a 2017 0088, Data depozit 12. 10. 2017, Publicat 30.06.2019. În: *BOPI*. 2019, nr.6, pp. 44-45.
Disponibil: https://agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_06_2019.pdf#page=7.
2. OLTU, IU., **GUȚU (ERHAN), T.**, GULEA, A., ȚAPCOV, V. Utilizarea n-(2,4-dimetilfenil)-2-(2-hidroxibenziliden)-hidrazincarbotioamidei în calitate de inhibitor al proliferării fungilor din genul *Candida albicans*. Brevet de invenție MD nr. 4452(13), B1 Int. Cl.: A61K 31/175 (2006.01), A61P 31/10 (2006.01), A61P 31/04 (2006.01), Universitatea de Stat din Moldova, Nr. de depozit a 2016 0020, Data depozit 29. 02. 2016, Publicat 31.12.2016. În: *BOPI*. 2016, nr. 12, pp. 28-29.
Disponibil: https://agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_12_2016.pdf#page=7.
3. GULEA A., OLTU IU., **GUTU (ERHAN) TATIANA**, TAPCOV V. N-(dimethylphenyl)-2-(2-hydroxybenziliden)-hydrazinecarbotioamides – new antifungal inhibitors. In: *XXI-th International Salon of Research, Innovation and Technological Transfer, Inventica 2017*. 28-30 iunie 2017, Iași, România. Pp.164. ISSN: 1844-7880. Medalie de aur.
4. GULEA A., OLTU IU., **GUTU (ERHAN) TATIANA**, TAPCOV V. N-(2,4-dimethylphenyl)-2-carbotioamide de la benziliden-hydrazine(2-hydroxy) comme inhibiteur de champignon. In: *44th International Exhibition of inventions Geneva, 13-17 april 2016, Salon International des Inventions Geneve*. 15 aprilie 2016, Geneva, Elveția. Medalie de argint.

ADNOTARE

ERHAN Tatiana, „Sinteza și studiul unor N-(n-metilfenil)hidrazincarbotioamide cu proprietăți farmacofore”, teză de doctor în științe chimice, Chișinău, 2024.

Structura tezei: introducere, patru capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografia din 178 de titluri, 13 anexe, 132 de pagini de text de bază, 107 de figuri, 11 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 16 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: N-(n-metilfenil)hidrazincarbotioamide, sinteză organică, analiză spectrală, farmacofor, activitate antioxidantă, activitate anticancerigenă, activitate antibacteriană, activitate antifungică, proprietăți farmacofore, legătura structură chimică-activitate biologică.

Scopul lucrării: sinteza unor N-(n-metilfenil)hidrazincarbotioamide, caracterizarea structurii prin metode spectrale de analiză; cercetarea proprietăților farmacofore, activității biologice și elucidarea influenței structurii chimice asupra activității biologice.

Obiectivele cercetării: sinteza unor N-(n-metilfenil)hidrazincarbotioamide cu N-substituenții: 2-metilfenil-; 3-metilfenil- și 4-metilfenil-; 2,3-dimetilfenil-; 2,4-dimetilfenil-; 2,5-dimetilfenil-; 2,6-dimetilfenil-; 3,4-dimetilfenil-; 3,5-dimetilfenil-; 2,4,6-trimetilfenil-, utilizând metode de sinteză optimizate; condensarea N-(n-metilfenil)hidrazincarbotioamidelor sintetizate cu compuși carbonilici aromatici: 2-hidroxibenzaldehida și 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehida și heterociclici: piridin-2-carbaldehida și 1-(piridin-2-il)etan-1-ona; caracterizarea compușilor sintetizați prin metode spectrale (FT-IR, 1H -, ^{13}C -, ^{15}N RMN) și prin metoda difracției de raze X pe monocristal; cercetarea proprietăților farmacofore, cercetarea activității antioxidante, anticancerigene, antibacteriene și antifungice a compușilor sintetizați; stabilirea influenței numărului și poziției grupelor metil din inelul benzenic, dar și naturii componentei carbonilice asupra activității biologice; elucidarea influenței structurii chimice asupra activității biologice.

Noutatea și originalitatea științifică: au fost dezvoltate metode eficiente de sinteză a 50 N-(n-metilfenil)hidrazincarbotioamide necunoscute anterior, care conțin diferite grupări farmacofore, iar influența structurii fragmentelor aromatice și heterociclice precum și a radicalului metil asupra potențialului citotoxic, antimicrobian și antioxidant a fost studiat sistematic.

Rezultatele obținute care contribuie la soluționarea problemei științifice importante: constă în stabilirea condițiilor de sinteză, prin optimizarea metodelor clasice a N-(n-metilfenil)hidrazincarbotioamidelor cât și elucidarea influenței structurii chimice a compușilor sintetizați asupra proprietăților biologice.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării: au fost acumulate date care permit extinderea bazei de compuși cu potențial biologic ridicat; N-(n-metilfenil)hidrazincarbotioamidele sintetizate prezintă interes atât în calitate de agenți terapeutici cu toxicitate redusă, selectivitate și lipofilicitate înaltă, precum și în calitate de liganzi pentru asamblarea de compuși coordinativi cu proprietăți valoroase.

Implementarea rezultatelor științifice: este extinderea bazei de compuși din clasa N-(n-metilfenil)hidrazincarbotioamide cu proprietăți antioxidante, anticancerigene și antifungice valoroase. Brevetarea unui compus în calitate de fungicid față de *Candida albicans* și brevetarea unui compus coordinativ de Ni cu N-(2,4-dimetilfenil)-2-(2-hidroxi-3-metoxibenziliden)hidrazincarbotioamida, cu activitate antioxidantă valoroasă.

АННОТАЦИЯ

ЕРХАН ТАТИАНА, „Синтез и исследование некоторых N-(н-метилфенил)-гидразинкарботиоамидов с фармакофорными свойствами”, диссертация на соискание учёной степени доктора химических наук, Кишинэу, 2024.

Структура диссертации: введение, 4 главы, общие выводы и рекомендации, библиография из 178 названий, 13 приложений, 132 страниц основного текста, 107 рисунков, 11 таблиц. Полученные результаты опубликованы в 16 научных статьях.

Ключевые слова: органический синтез, N-(н-метилфенил)гидразинкарботиоамиды, структурный анализ, фармакофор, антиоксидантная активность, противораковая активность, антибактериальная активность, противогрибковая активность, связь между химической структурой и биологической активностью.

Цель научной работы: синтез некоторых N-(н-метилфенил)-гидразинкарботиоамидов, характеристика строения спектральными методами анализа; исследование фармакофорных свойств, биологической активности и выявление влияния химической структуры на биологическую активность

Задачи исследования: синтез некоторых N-(н-метилфенил)гидразин-карботиоамидов с N-заместителями: 2-метилфенил-; 3-метилфенил- и 4-метилфенил-; 2,3-диметилфенил-; 2,4-диметилфенил-; 2,5-диметилфенил-; 2,6-диметилфенил-; 3,4-диметилфенил-; 3,5-диметилфенил-; 2,4,6-триметилфенил- с использованием оптимизированных методов синтеза; конденсация синтезированных N-(н-метилфенил)гидразинкарботиоамидов с ароматическими карбонильными соединениями: 2-гидроксибензальдегидом и 2-гидрокси-3-метоксибензальдегидом и гетероциклами: пиридин-2-карбальдегидом, 1-(пиридин-2-ил)этан-1-оном; подтверждение химического строения спектральными методами анализа (ИК-Фурье, ^1H -, ^{13}C -, ^{15}N ЯМР) и методом рентгеноструктурного анализа монокристаллов; исследование антиоксидантной, противоопухолевой, антибактериальной и противогрибковой активности синтезированных соединений; установление влияния количества и положения метильных групп в бензольном кольце, а также влияния природы карбонильной составляющей на биологическую активность; выяснение взаимосвязь между химической структурой и биологических свойствах.

Научная новизна и оригинальность исследования: разработаны эффективные методы синтеза ранее неизвестных 50 N-(н-метилфенил)гидразинкарботиоамидов, содержащие в своем составе различные фармакофорные группы и систематически исследовано влияние структуры ароматических и гетероциклических фрагментов, а также метильных групп на цитотоксический, антимикробный и антиоксидантный потенциалы.

Полученные результаты способствуют решению важной научной задачи: которая заключается в установлении условий синтеза, оптимизации классических методов получения N-(н-метилфенил)гидразинкарботиоамидов, а также в выяснении влияния химической структуры синтезированных соединений на их биологические свойства.

Теоретическая значимость и прикладная ценность работы: накопленные данные позволяют расширить базу соединений с высоким биологическим потенциалом; синтезированные N-(н-метилфенил)гидразинкарботиоамиды представляют интерес как в качестве терапевтических средств с низкой токсичностью как и в качестве лигандов для получения координационных соединений с ценными свойствами.

Внедрение научных результатов: заключается в расширении базы класса N-(н-метилфенил)гидразинкарботиоамидов, обладающих ценными антиоксидантными, противораковыми и противогрибковыми свойствами. Патентование соединения в качестве фунгицида против *Candida albicans* и патентование координационного соединения Ni с N-(2,4-диметилфенил)-2-(2-гидрокси-3-метоксибензилиден)гидразинкарботиоамидом, обладающим ценной антиоксидантной активностью.

SUMMARY

**ERHAN Tatiana, „ Synthesis and study of some N-(n-methylphenyl) hydrazinecarbothioamide with pharmacophoric properties”,
PhD thesis in chemical sciences, Chisinau, 2024.**

Thesis structure: introduction, 4 chapters, general conclusions and recommendations, 178 bibliography references, 13 annexes, 132 pages of basic text, 107 figures, 11 tables. The obtained results are published in 16 scientific papers.

Keywords: organic synthesis, N-(n-methylphenyl)hydrazinecarbothioamide, structural analysis, pharmacophore, antioxidant activity, anticancer activity, antibacterial activity, antifungal activity, chemical structure-biological activity relationship.

The aim of the thesis: synthesis of some N-(n-methylphenyl)hydrazine carbothioamides, characterization of the structure by spectral methods of analysis; the research of the pharmacophoric properties, the biological activity and the elucidation of the influence of the chemical structure on the biological activity.

The objectives of the thesis: synthesis of some N-(n-methylphenyl)hydrazinecarbothioamides with N-substituents: 2-methylphenyl-; 3-methylphenyl- and 4-methylphenyl-; 2,3-dimethylphenyl-; 2,4-dimethylphenyl-; 2,5-dimethylphenyl-; 2,6-dimethylphenyl-; 3,4-dimethylphenyl-; 3,5-dimethylphenyl-; 2,4,6-trimethylphenyl-, using optimized synthesis methods; condensation of synthesized N-(n-methylphenyl)hydrazinecarbothioamides with aromatic carbonyl compounds: 2-hydroxybenzaldehyde and 2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde and heterocyclics: pyridine-2-carbaldehyde, 1-(pyridin-2-yl)ethan-1-one; characterization of the synthesized compounds: determination of the chemical structure by spectral methods (*FT-IR*, ^1H , ^{13}C , ^{15}N NMR) and by the single crystal *X-ray* diffraction method; research of the antioxidant, anticancer, antibacterial and antifungal activity of the synthesized compounds, as well as their pharmacophoric properties; establishing the influence of the number and position of the methyl groups in the benzene ring, but also the nature of the carbonyl component on the biological activity; elucidating the influence of chemical structure on biological properties.

Novelty and relevance of the research: effective methods for the synthesis of previously unknown 50 N-(n-methylphenyl)hydrazinecarbothioamides containing various pharmacophoric groups and the influence of the structure of aromatic and heterocyclic fragments as well as methyl groups on cytotoxic, antimicrobial and antioxidant potential have been systematically investigated.

Scientific problem solved in this thesis: it consists in establishing the synthesis conditions, by optimizing the classic methods used in the synthesis of N-(n-methylphenyl)hydrazinecarbothioamides, as well as elucidating the influence of the chemical structure of the synthesized compounds on the biological properties.

Theoretical significance and applicative value: the accumulated data allow the expansion of the base of compounds with high biological potential; The synthesized N-(n-methylphenyl)hydrazinecarbothioamides are of interest both as therapeutic remedies with low toxicity, selectivity and high lipophilicity, and as ligands for the assembly of coordinated compounds with valuable properties.

Implementation of scientific results: consists in expanding the base of the N-(n-methylphenyl)hydrazinecarbothioamide class with valuable antioxidant, anticancer and antifungal properties. Patenting of a compound as a fungicide against *Candida albicans* and patenting of a coordinating compound of Ni with N-(2,4-dimethylphenyl)-2-(2-hydroxy-3-methoxybenzylidene)hydrazinecarbothioamide, with valuable antioxidant activity.

ERHAN TATIANA

**SINTEZA ȘI STUDIUL UNOR
N-(n-METILFENIL)HIDRAZINCARBOTIOAMIDE
CU PROPRIETĂȚI FARMACOFORE**

143.01. - CHIMIE ORGANICĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

Aprobat spre tipar 8 mai 2024

Hârtie ofset. Tipar ofset.

Coli de tipar: 1

Formatul hârtiei 60x84 ¹/₁₆

Tiraj 50 exemplare

Comanda nr. 240972

Tipografia "Căpățină Print" SRL

Str. Columna, 170 C

Tel.: +373 79319179