

UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA
INSTITUTUL DE CHIMIE

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 547.792 544.121.4

544.122.4 544.164/165

632.952

ZVEAGHINȚEVA MARINA

SINTEZA ȘI CERCETAREA
1-(1*H*-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)ETAN-2-ONELOR

143.01 – CHIMIE ORGANICĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

CHIȘINĂU, 2023

Teza a fost elaborată în laboratorul de „Sinteză organică” al Institutului de Chimie al Universității de Stat din Moldova.

Conducător științific:

MACAEV Fliur – doctor habilitat în științe chimice, profesor, membru corespondent al AȘM

Componența Consiliului științific specializat:

ARÎCU Aculina	doctor habilitat în științe chimice, conferențiar cercetător, Institutul de Chimie, USM – <i>președinte</i>
GORINCIOI Elena	doctor în științe chimice, conferențiar universitar, Institutul de Chimie, USM – <i>secretar științific</i>
UNGUR Nicon	doctor habilitat în științe chimice, conferențiar cercetător, membru corespondent, Institutul de Chimie, USM – <i>membru</i>
STURZA Rodica	doctor habilitat în științe chimice, profesor, membru corespondent, Universitatea Tehnică a Moldovei – <i>membru</i>
KULCIŢKI Veaceslav	doctor habilitat în științe chimice, conferențiar universitar, Institutul de Chimie, USM – <i>membru</i>
CIOCÂRLAN Alexandru	doctor în științe chimice, conferențiar universitar, Institutul de Chimie, USM – <i>membru</i>
GUȚU Iacob	doctor habilitat în științe chimice, profesor universitar, USM – <i>referent</i>
GUREV Angela	doctor în științe chimice, conferențiar universitar, Universitatea Tehnică a Moldovei – <i>referent</i>

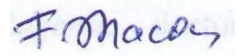
Susținerea va avea loc la data de 17.11.2023, ora 14.00, în ședința Consiliului științific specializat D 143.01-23-30, din cadrul Institutului de Chimie (sala mică, Institutul de Chimie, etajul 3, str. Academiei 3, Chișinău, Republica Moldova MD-2028).

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

Rezumatul a fost expedit la data 3.10.2023

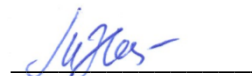
Conducător științific:

MACAEV Fliur, doctor habilitat în științe chimice, prof.,
membru corespondent al AȘM



Autor:

ZVEAGHINȚEVA Marina



© Zveaghințeva Marina, 2023

CUPRINS

CARACTERISTICA GENERALĂ A LUCRĂRII	4
CONȚINUTUL SUCCINCT AL TEZEI	6
1. ANALIZA METODELOR CUNOSCUTE DE SINTEZĂ A 1 <i>H</i> -1,2,4-TRIAZOLILOR SUBSTITUIȚI ȘI CĂILE DE TRANSFORMARE A ACESTORA	6
2. SINTEZA 1-(1 <i>H</i> -1,2,4-TRIAZOL-1-IL)ETAN-2-ONELOR SUBSTITUITE CU STRUCTURĂ LINIARĂ	6
2.1 Sinteza și proprietățile sărurilor 4-amino-1 <i>H</i> -1,2,4-triazolului	6
2.2 Sinteza (1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etan-2-onelor 1-substituie	9
2.3 Concluzii la capitolul 2	11
3. SINTEZA SUBSTANȚELOR FUNCȚIONALIZATE PRIN HETEROCICLAREA (1 <i>H</i> -1,2,4-TRIAZOL-1-IL)PROP-2-EN-1-ONELOR SUBSTITUITE CU HIDRATUL DE HIDRAZINĂ	11
3.1 Sinteza de 4,5-dihidro-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazolilor 3,5-disubstituiți	11
3.2 Concluzii la capitolul 3	12
4. SINTEZA 2 <i>H</i> -CROMEN-2-OLILOR 1 <i>H</i> -1,2,4-TRIAZOLFUNCȚIONALIZAȚI.	13
4.1. Sinteza de (1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)cromenolilor alchil/aril-substituiți	13
4.2 Concluzii la capitolul 4	18
5. EVALUAREA RELAȚIEI STRUCTURĂ-BIOACTIVITATE ÎN SERIILE (1 <i>H</i> -1,2,4-TRIAZOL-1-IL)ETAN-2-ONELOR ALCHIL/ARIL SUBSTITUITE SINTETIZATE	18
5.1 Concluzii la capitolul 5	20
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	20
BIBLIOGRAFIE	23
PUBLICAȚIILE AUTORULUI LA TEMA TEZEI	27
ADNOTARE	31
АННОТАЦИЯ	32
ANNOTATION	33

CARACTERISTICA GENERALĂ A LUCRĂRII

Actualitatea și importanța temei abordate

Este cunoscut faptul, că la formarea combinațiilor structurale apar diferite tipuri de interacțiuni moleculare în care sunt implicați compușii heterociclici, ceea ce determină proprietățile unice ale acestora și se manifestă, atât în reactivitatea lor specifică, cât și în spectrele aplicațiilor practice. Studiile privind 1,2,4-triazolii se datorează distribuției lor la o scară largă, atât între substanțele sintetice, cât și printre cele naturale. Trăsăturile caracteristice ale chimiei 1*H*-1,2,4-triazolilor substituiți sunt varietatea structurilor, proprietăților și activitatea lor biologică. Astfel, apare scopul de a dezvolta metode convenabile și eficiente pentru sinteza 1*H*-1,2,4-triazolilor cunoscuți, dar și a noilor derivați. Caracterul unic al acestor compuși este legat de prezența mai multor centri de reacție în moleculele date, ceea ce permite implicarea lor într-o mulțime de transformări care conduc la o gamă largă de produse polifuncționale din seriile alifatică și heterociclice. Pe lângă perspectivele sintetice și aplicative largi, (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-onele (1*H*-1,2,4-triazol-1-il) alchil/aryl substituie pot fi considerate convenabile pentru investigarea unor probleme teoretice, cum ar fi: influența reciprocă a unei grupări substituie și a inelului ciclic 1*H*-1,2,4-triazol; reactivitatea și chemoselectivitatea; reacțiile de substituție; rearanjamentele și adiția. Acest lucru determină relevanța subiectului acestui studiu.

Scopul lucrării

Scopul acestei lucrări este dezvoltarea noilor metode de sinteză a (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-onelor, studierea structurii și proprietăților acestora.

Obiectivele lucrării:

În conformitate cu scopul propus, au fost definite următoarele obiective:

- elaborarea unor scheme simple și eficiente pentru sinteza noilor etanone alchil/arylsubstituie cu (1*H*-1,2,4-triazol-1-il) pe baza 1*H*-1,2,4-triazolului și a 2-halogen-1-(alchil/aryl)etan-2-onelor;
- studierea schemei de reacție a (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanol-2-onelor alchil/arylsubstituie sintetizate cu aldehidele aromatice în condițiile reacției Kneuve-nagel;
- dezvoltarea căilor de sinteză și studiere a proprietăților sărurilor (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-onelor alchil/arylsubstituie;
- stabilirea condițiilor optime pentru obținerea compușilor nesaturați cu configurația prestabilită a legăturii duble și utilizarea acestora pentru formarea legăturii carbon-heteroatom a derivaților ciclici în reacțiile de adiție, eliminare și formare a sărurilor;
- obținerea materialelor hibride cu implicarea 2-terț-butil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2*H*-cromen-2-olului, acidului dehidroabietic și β-ciclodextrinei;

- evaluarea relației “structură-bioactivitate” în șirul (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-onelor alchil/arilsubstituite sintetizate.

Ipoteza de cercetare

Cercetările lucrării s-au bazat pe posibilitatea de obținere selectivă a derivaților (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-onelor alchil/arilsubstituite, a căror trăsătură structurală distinctivă este prezența unei grupe metilen activată, conjugată cu grupa carbonil, care prin interacțiunea cu alcoolii poate forma un semicetal în care atomul de carbon al grupei carbonil devine asimetric. Pe de altă parte, interacțiunea sărurilor cuaternare ale (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-onelor cu 3-(2-oxo-2-feniletilden)indolin-2-ona deprotonată poate duce la formarea pinacolinelor reactive sau carbocationilor NH_2^+ , ceea ce poate deschide o cale nouă spre indolin-2-onele substituie. Reacția de adiție conjugată a hidrazin hidratului, în dependență de mediu, poate duce la produși de cicloadiție. Aceasta poate fi însoțită de reacția de scindare prin mecanismul de eliminare bimoleculară E_2 cu formarea alchenei mai substituie (regula Zaitsev) sau de scindare a sărurilor de amoniu cuaternar, cu formarea alchenei mai puțin substituie (regula Hofmann).

Sinteza și motivarea metodelor de cercetare selectate

Pe parcursul cercetării au fost utilizate metode de sinteză organică fină, determinate de scopul și obiectivele lucrării, axate, atât pe studiul selectivității reacției de alchilare a 1*H*-1,2,4-triazolului pentru obținerea derivaților corespunzători cu fragmentele alchil/ariletan-2-onelor, cât și pentru dezvoltarea metodologiei sintezei monoreactor a sistemelor noi heterociclice policiclice în baza acestora în condițiile reacției Knoevenagel. Extinderea domeniului de aplicare a β -ciclodextrinei și al acidului dihidroabietic, în combinație cu (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-onele sintetizate pentru obținerea materialelor hibride micro- și nanodimensionale cu scopul de a studia relația dintre structură și activitatea biologică.

Cromatografia în strat subțire (CSS) a fost utilizată pentru monitorizarea progresului reacției și puritatea produselor.

(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)etan-2-onele alchil/arilsubstituite sintetizate au fost izolate prin cromatografie pe coloană și recristalizare. Pentru stabilirea structurii și determinarea purității compușilor chimici, au fost aplicate un șir de metode de analize fizico-chimice, cum ar fi: spectroscopia în infraroșu, spectroscopia RMN, difracția cu raze X pe monocristal, analiza elementală, cromatografia de lichide de înaltă performanță.

CONȚINUTUL SUCCINCT AL TEZEI

INTRODUCEREA include argumentarea relevanței subiectului cercetării, scopul și obiectivele principale ale lucrării, ipoteza cercetării, sinteza și motivarea metodelor de cercetare selectate, rezumatul lucrării.

1. ANALIZA METODELOR CUNOSCUTE DE SINTEZĂ A 1*H*-1,2,4-TRIAZOLILOR SUBSTITUIȚI ȘI CĂILE DE TRANSFORMARE A ACESTORA

Acest capitol include studiul literaturii referitor la obținerea 1*H*-1,2,4-triazolilor substituiți și metodele de transformare a acestora. În acest compartiment sunt descrise principalele metode de sinteză a 1*H*-1,2,4-triazolilor substituiți: ciclizarea precursorilor, metodele moderne de alchilare a 1,2,4-triazolului și a derivaților săi.

2. SINTEZA 1-(1*H*-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)ETAN-2-ONELOR SUBSTITUITE CU STRUCTURĂ LINIARĂ

O caracteristică deosebită a chimiei 1,2,4-triazolilor substituiți este diversitatea lor structurală. La etapa actuală, scopul principal este dezvoltarea unei metode eficiente de sinteză a 1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-onelor substituite, care constituie un avantaj al disponibilității precursorilor acestora - 1*H*-1,2,4-triazol, 4-amino-1*H*-1,2,4-triazol [1-4] și a agenților de alchilare.

2.1 Sinteza și proprietățile sărurilor 4-amino-1*H*-1,2,4-triazolului

Este cunoscut faptul, că heterociclurile cu cinci membri care conțin atomi de azot sau de oxigen sunt fragmente structurale ale unui număr de compuși naturali și sintetici, a unor substanțe biologice active. Un interes deosebit prezintă compușii care conțin fragmente din mai multe clase biologice active, cum ar fi oxindolii și furanii. Scopul propus a fost de a cerceta posibilitatea obținerii sărurilor 4-amino-1*H*-1,2,4-triazolului și utilizarea acestora în calitate de reactiv pentru sinteza derivaților oxindolului în condițiile reacției de cicloadiție 1,3-dipolară [5,6].

Astfel, au fost obținuți următorii compuși: clorura de 4-amino-1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-4*H*-1,2,4-triazol-1-**iu 2**, iodura de 4-amino-1-metil-4*H*-1,2,4-triazol-1-**iu 3** prin interacțiunea 4-amino-1,2,4-triazolului **1** cu 1-cloropicnanacolona și iodură de metil cu un randament de 86 % și, respectiv, 64 % (Fig. 2.1.) [7-11].

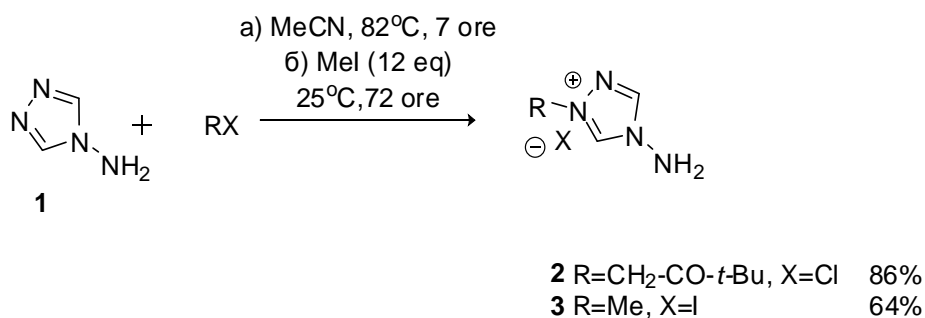


Fig. 2.1 Schema de sinteză sărurilor 4-amino-1*H*-1,2,4-triazolului.

În cadrul acestei lucrări, a fost cercetată posibilitatea de utilizare a sărurilor **2** și **3**, sintetizate în premieră, pentru funcționizarea fenociliden oxindolilor **4a,b** biologic activi [12,13].

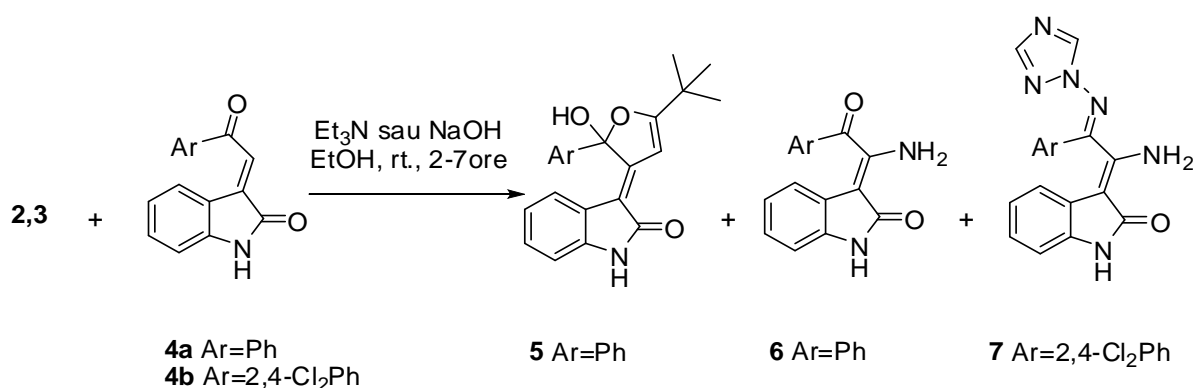


Fig. 2.2 Schema de sinteză a oxindolilor substituiți cu implicarea sărurilor aminotriazolului.

A fost constatat faptul că, prin agitarea soluției etanolice a amestecului format din enona **4a**, sarea **2** și trietilamină se obține un amestec de produși din care s-a izolat cromatografic substanțele **5** și **6** cu randamente de 14% și, respectiv, 5% (Fig. 2.2). Creșterea randamentului aminei **6** până la 20% a fost posibilă prin înlocuirea clorurii **2** cu iodura **3** și a Et₃N cu NaOH. Interacțiunea iodurii **3** cu substanța **4b** a condus la un amestec de substanțe greu de separat, din care a fost izolată substanța cristalină **7** (randament de 20%).

Structura cristalină și moleculară a compușilor **6** și **7** este prezentată în Figura 2.3.

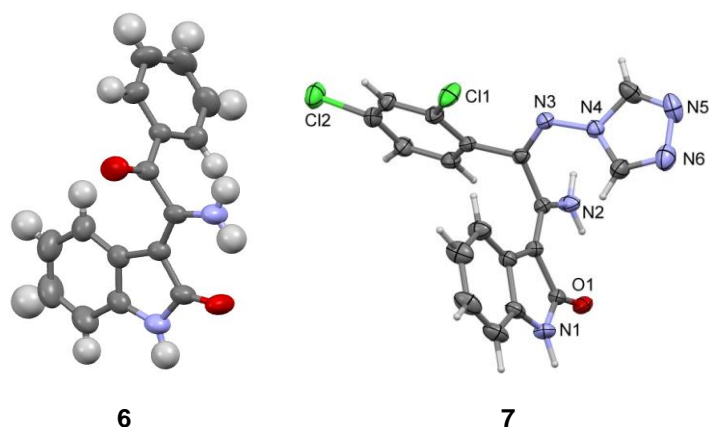


Fig. 2.3 Structura cristalină a compușilor 6 și 7.

A fost demonstrat faptul, că în condițiile de reacție propuse (Fig. 2.4) se formează compuși din șirul oxindolic, substanța **5**, care conține în moleculă un ciclu dihidrofuranic substituit, substanța **6** cu gruparea amino sau substanța **7** cu gruparea triazolilimină, formarea cărora este asociată cu deprotonarea inițială a fragmentului oxindolic cu formarea unei sarcini negative la atomul de azot, care prin intermediul sistemului de legături duble conjugate trece la carbonul metinic al 3-fenociliden oxindolului.

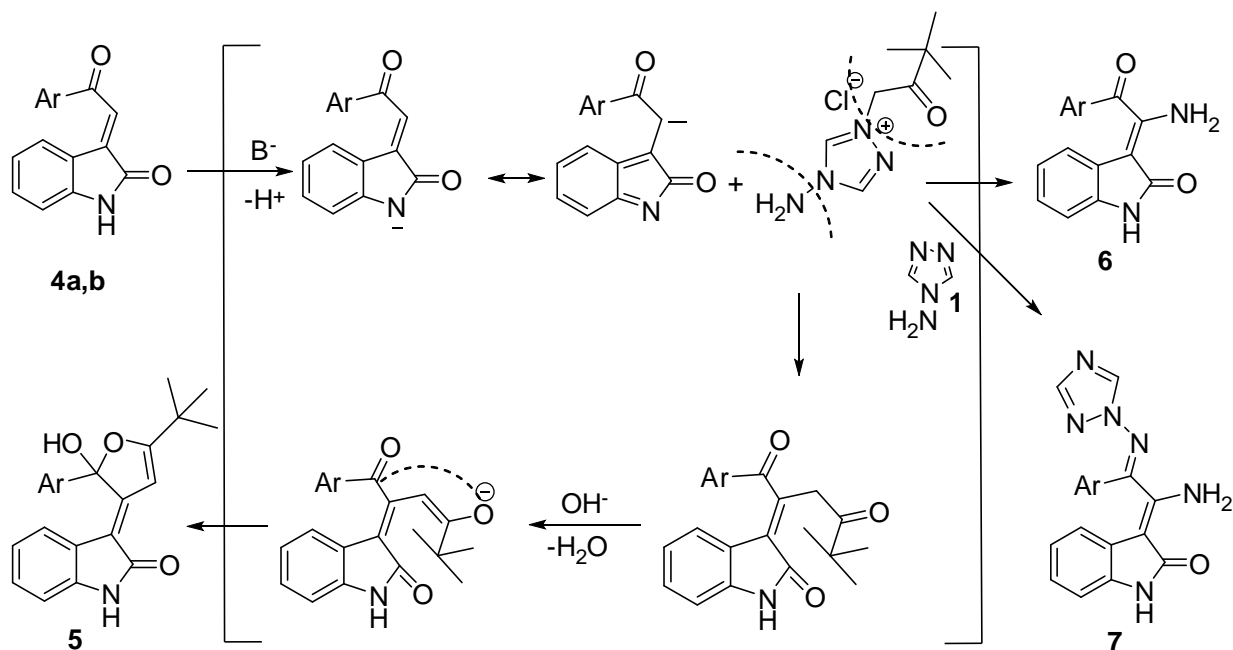


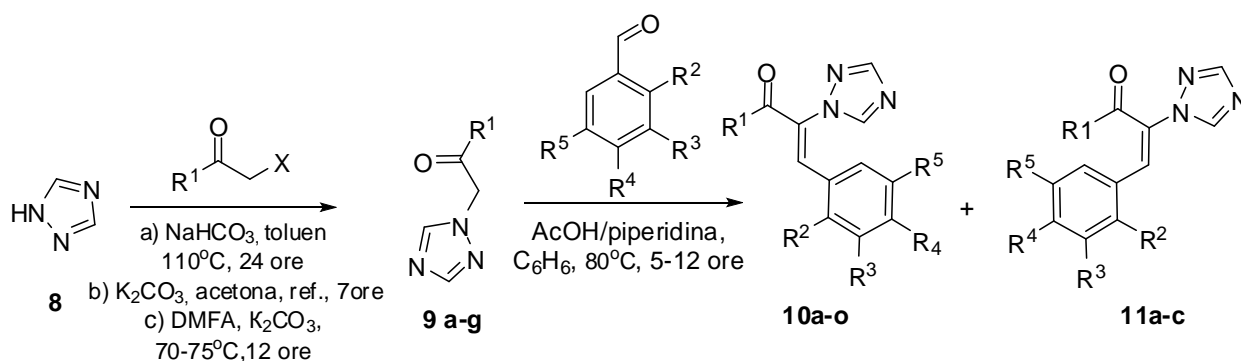
Fig. 2.4 Mecanismul de reacție posibil.

Prin atacul “anionului” asupra sării de triazoliu, se produce desprinderea carbocationului din gruparea pinacolică sau a cationului NH_2^+ urmată de formarea derivaților menționați mai

sus. În cazul grupării pinacolice, produsul de adiție este o cetonă, care, în mediu alcalin, enolilează formând un ciclu cu cinci membri care conține oxigen.

2.2 Sinteza (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-onelor 1-substituite

O caracteristica distinctivă a 1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-onelor este prezența grupei activate CH₂, care face transformările chimice și posibilitățile de sinteză ale acestor compuși să fie destul de diverse, în timp ce pentru perioada recenziată accentul s-a pus pe reacțiile cu participarea grupa ceto. În această secțiune, accentul a fost pus pe transformările 1*H*-1,2,4-triazolului **8** comercial disponibil în 1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-onele **9a,b**, care au utilizări multiple.



9a R ¹ = <i>t</i> -Bu, X=Cl, 99%	10a R ¹ = <i>t</i> -Bu, R ⁴ = 4-NO ₂ -Ph, R ² -R ³ =R ⁵ =H	70%
9b R ¹ = <i>i</i> -Bu, X=Br, 53%	10b R ¹ = <i>i</i> -Bu, R ⁴ = 4-NO ₂ -Ph, R ² =R ³ =R ⁵ =H	54%
9c R ¹ = Ph	10c R ¹ = <i>t</i> -Bu, R ² = R ⁴ =Cl, R ³ =R ⁵ =H	66%
9d R ¹ =2-Cl-Ph	10d R ¹ =Ph, R ² = OH, R ³ =R ⁴ =R ⁵ =H	60%
9e R ¹ =4-Cl-Ph	10e R ¹ =Ph, R ² = OH, R ³ =R ⁴ =H, R ⁵ =NO ₂	92%
9f R ¹ =4-Me-Ph	10f R ¹ =2-Cl-Ph, R ² = OH, R ³ =R ⁴ =H, R ⁵ =NO ₂	74%
9g R ¹ =2,4-Cl ₂ -Ph	10g R ¹ =4-Cl-Ph, R ² = OH, R ³ =R ⁴ =R ⁵ =H	71%
	10i R ¹ =4-Cl-Ph, R ² =OH, R ³ =R ⁴ =H, R ⁵ =NO ₂	76%
	10j R ¹ =4-Cl-Ph, R ² =OH, R ³ =R ⁵ =H, R ⁴ =Ph	51%
	10k R ¹ =4-Me-Ph, R ² =OH, R ³ =R ⁴ =H, R ⁵ =NO ₂	62%
	10l R ¹ =2,4-Cl ₂ Ph, R ² =OH, R ³ =R ⁴ =R ⁵ =H	58%
	10m R ¹ =2,4-Cl ₂ Ph, R ² =OH, R ³ =R ⁴ =H, R ⁵ =NO ₂	65%
	10n R ¹ =2,4-Cl ₂ Ph, R ² =OH, R ³ =R ⁴ =H, R ⁵ = <i>t</i> -Bu	74%
	10o R ¹ =2,4-Cl ₂ Ph, R ² =H, R ³ =R ⁵ = <i>t</i> -Bu, R ⁴ =OH	82%
	11a R ¹ = <i>t</i> -Bu R ⁴ =4-MeO-Ph, R ² R ³ =R ⁵ =H	85%
	11b R ¹ = <i>t</i> -Bu R ⁴ =4-Me ₂ N-Ph, R ² =R ³ =R ⁵ =H	60%
	11c R ¹ =2,4-Cl ₂ Ph, R ² =OH, R ³ =R ⁴ =H, R ⁵ =Cl	25%

Fig. 2.5 Sinteza *N*-vinil-1,2,4-triazolilor.

Anterior, 3,3-dimetil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ona **9a** a fost propusă în calitate de precursor al inhibitorilor fâinării orzului *Erysiphe graminis* și ruginei brune a grâului *Puccinia recondite* [14]. Alchilarea triazolului **8** cu clorura de pinacolă în toluen la fierbere în prezența NaHCO₃ a condus la formarea substanței **9a** (randament de 65%, fig. 2.5.(a)) [15, 16]. A fost stabilit faptul că, cea mai optimă variantă de alchilare a triazolului **8** implică fierberea amestecului echimolar de reactivi cu K₂CO₃ în acetonă, ceea ce asigură eficiența și simplitatea procesului de

obținere a etan-2-onei **9a** (randament 99%, fig. 2.5.(b)). Omologul **9b** a fost obținut cu un randament de 53% (Fig. 2.5.(c)) [17].

Transformările ulterioare ale (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-onelor alchil-substituite, precum și a ariltriazolilcetonelor comercial disponibile, sunt asociate cu studiul potențialului lor în condițiile reacției Knoevenagel.

S-a constatat, că fierberea cetonelor **9a-g** cu aldehydele aromatice în benzen în prezența unor cantități catalitice de amestec piperidină-acid acetic conduce la formarea de *N*-vinil-1,2,4-triazolilor cu randamente bune [18-20].

S-a demonstrat, că configurația *N*-vinil-1,2,4-triazolilor obținuți depinde, atât de natura substituentului din cetona inițială, cât și de substituentul din aldehida aromatică. Configurația legăturii duble a fost stabilită în baza datelor spectrale NOESY și a difracției cu raze X pentru compusul **10b**. Conform datelor obținute, produsul predominant în aceste condiții este *Z*-izomerul, adică compușii **10a-o**, în timp ce compușii **11a-c** au fost izolați ca *E*-izomeri.

Interacțiunea substanței **9g** cu aldehida 5-nitrosalicilică duce la formarea unui amestec format din cetona **10m** și semicetona **12a**, structură căreia a fost confirmată și prin metoda XRD (Fig. 2.6).

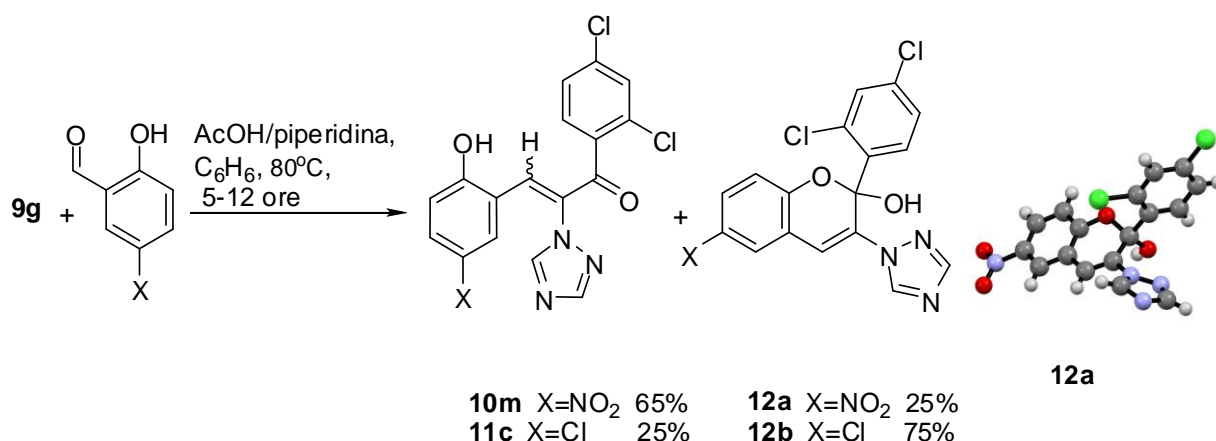


Fig. 2.6 Schema generală a reacției de cetalizare a cetonei **9g**

Interacțiunea triazolilmetilcetonei **9g** cu aldehida 5-clorsalicilică se desfășoară într-un mod complet diferit, iar natura produselor formate depinde de durata reacției. După cinci ore de fierbere, s-a format un amestec de substanțe din care a fost izolat doar un compus individual, **11c**. În cazul când reacția se va realiza în aceleași condiții, dar durata reacției se va mări până la zece ore, atunci se va obține produsul principal **12b** (randament de 75%).

2.3 Concluzii la capitolul 2

1. A fost studiată reacția de interacțiune a compușilor din șirul oxindolului cu sărurile 4-amino-1,2,4-triazolului. S-a demonstrat că, în condițiile propuse, se formează compuși care conțin un ciclu dihidrofuranic substituit, grupe amino și triazolilimină.

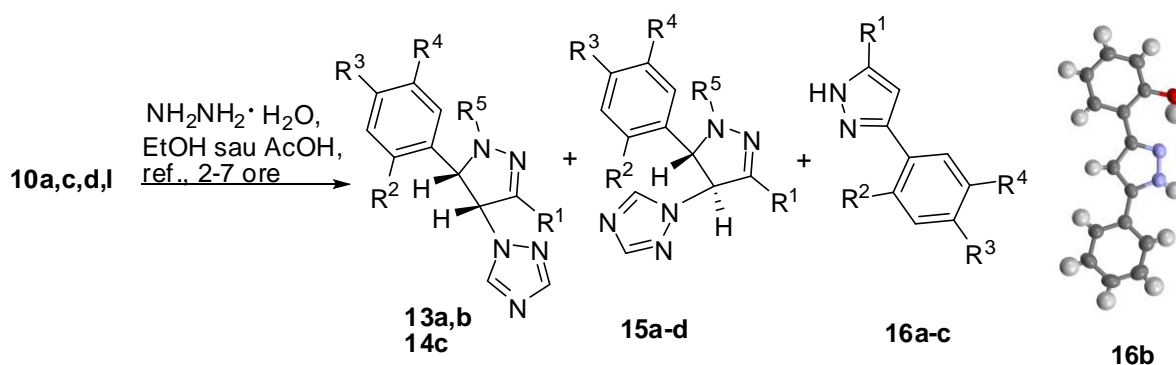
2. A fost demonstrat, că la interacțiunea (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-onelor substituite cu derivații aldehidelor salicilice în condițiile reacției Kneuve-nagel natura produselor de reacție și relația lor calitativă depind substanțial, atât de natura substituenților din triazolilmetilcetonele și aldehydele aromatice inițiale, cât și de timpul de reacție. De asemenea, s-a observat că la interacțiunea 1-(2,4-diclorofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanonei cu derivații aldehidelor salicilice în soluție are loc reacția de cetalizare a triazolilvinilketonelor cu formarea compușilor ciclici stabili cu fragment 2*H*-cromen-2-olic [14-16, 21]. Investigațiile ulterioare din teza de doctorat au avut ca scop extinderea domeniului de aplicare a abordării descoperite pentru construcția 2*H*-cromen-2-olilor care combină în moleculele sale substituenți 1*H*-1,2,4-triazolici, aromatici sau alchil, iar rezultatele acestora sunt prezentate în capitolul următor.

3. SINTEZA SUBSTANȚELOR FUNCȚIONALIZATE PRIN HETEROCICLAREA (1*H*-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)PROP-2-EN-1-ONELOR SUBSTITUITE CU HIDRATUL DE HIDRAZINĂ

După cum a fost arătat în capitol anterior, vinil triazolii care conțin în calitate de a doua funcție halogen, carbonil, nitro sau gruparea alchil sunt substanțe disponibile. Interesul nostru pentru chimia acestui grup de substanțe este legat de investigarea posibilității de a introduce în moleculele lor un fragment pirazolinic sau pirazolonic, care reprezintă clase importante de compuși heterociclici cu cinci membri biologic activi.

3.1 Sinteza de 4,5-dihidro-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-1,2,4-triazolilor 3,5-disubstituiți

În cadrul acestei lucrări s-a constatat, că natura produșilor de reacție formați în urma interacțiunii enonei **10a** cu hidratul de hidrazină depinde de natura solventului.



13a	$R^1 = t\text{-Bu}, R^3 = \text{NO}_2, R^2 = R^4 = R^5 = \text{H}$	50%
13b	$R^1 = 2,4\text{-Cl}_2\text{Ph}, R^2 = \text{OH}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{NO}_2, R^5 = \text{H}$	66%
14c	$R^1 = t\text{-Bu}, R^3 = \text{NO}_2, R^2 = R^4 = \text{H}, R^5 = \text{Ac}$	1.4%
15a	$R^1 = t\text{-Bu}, R^3 = \text{NO}_2, R^2 = R^4 = \text{H}, R^5 = \text{Ac}$	18%
15b	$R^1 = t\text{-Bu}, R^2 = R^3 = \text{Cl}, R^4 = \text{H}, R^5 = \text{Ac}$	45%
15c	$R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{OH}, R^3 = R^4 = \text{H}, R^5 = \text{Ac}$	11%
15d	$R^1 = 2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph}, R^2 = \text{OH}, R^3 = R^4 = \text{H}, R^5 = \text{Ac}$	13%
16a	$R^1 = t\text{-Bu}, R^3 = \text{NO}_2, R^2 = R^4 = \text{H}$	19%
16b	$R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{OH}, R^3 = R^4 = \text{H}$	29%
16c	$R^1 = 2,4\text{-Cl}_2\text{Ph}, R^2 = \text{OH}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{NO}_2$	27%

Fig. 3.1 Fig. 3.2 Schema reacției de heterociclare cu implicarea hidratului de hidrazină.

La fierbere în etanol se formează doar *1H*-1,2,4-triazolii **13a,b** 4,5-dihidro-*1H*-pirazolinfuncționalizați, în timp ce în acid acetic, împreună cu formarea perechii diastereomerice din șirul 4,5-dihidro-*1H*-pirazolinic **14c**, **15a-d** decurge acilarea produsului de ciclizare sau eliminarea fragmentului *1H*-1,2,4-triazolic cu formarea pirazolului 3,5-disubstituit **16a**. Structurile și randamentele compușilor sintetizați **15a-d**, **16a-c** sunt prezentate în Figura 3.1. Structura compusului **16b** a fost confirmată prin analiza cu raze X pe monocristal.

3.2 Concluzii la capitolul 3

1. A fost propusă o abordare pentru sinteza 4,5-dihidro-*1H*-pirazol-4-il)-*1H*-1,2,4-triazolilor 3,5-disubstituiți și a pirazoli 3,5-disubstituiți, compuși greu de substituit, cu o potențială activitate biologică. În concluzie, a fost dezvoltată o metodă selectivă de heterociclare a triazolilvinilcetonelor nitrosubstituite la fierbere în etanol cu formarea 4,5-dihidro-(*1H*-pirazol-4-il)-*1H*-1,2,4-triazolilor stabili.

2. S-a demonstrat faptul că, în acid acetic concomitent cu procesul de heterociclare are loc formarea acetamidelor sau scindarea substituenților triazolici cu izomerizarea poziției grupei NH, ceea ce deschide calea spre substanțele construite specific din seria pirazolilor.

4. SINTEZA 2H-CROMEN-2-OLILOR 1H-1,2,4-TRIAZOLFUNCȚIONALIZAȚI.

Cu scopul de a descoperi compuși biologic activi potențiali din seria derivaților 2H-cromen-2-olilor [24-32] a fost sintetizată o serie de compuși heterociclici care, în afară de fragmentul triazolic mai conțin și fragmentul cromenolic, adică în moleculele hibride se conțin nu doar unul, ci mai multe fragmente structurale cu activitate biologică potențială [33-35].

4.1. Sinteza de (1H-1,2,4-triazol-1-il)cromenolilor alchil/aryl-substituiți

În urma studiului efectuat privind sinteza 2H-cromeno-2-olilor funcționalizați **17a-d** în baza 1-aryl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanonelor **9c,g**, a fost realizat un studiu comparativ al procesului de heterociclare care implică derivații alchil/alchil-substituiți în poziția a treia și a cincea (Fig. 4.1.).

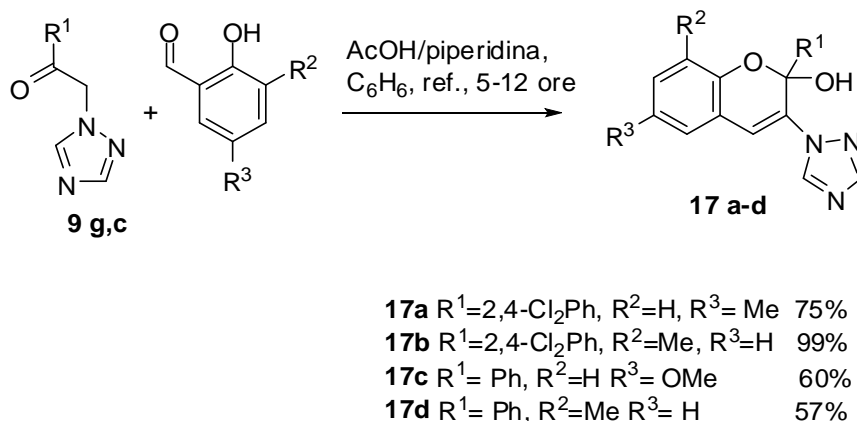


Fig. 4.1. Schema de preparare a 2H-cromen-2-olilor aril-funcționalizați.

Cel mai mare randament al derivatului dicloro **17b** a fost obținut din alchida 3-metilsalicilică, în timp ce randamentul derivatului alchidei 5-metilsalicilice a fost de 75%. S-a constatat faptul, că reacția alchidei 5-metoxisalicilice cu etanona **9c** a produs 2H-cromen-2-olul **17c**, în timp ce din reacția cu alchida 3-metilsalicilică s-a obținut produsul **17d**, cu un randament comparabil.

În lucrarea dată, a fost realizată sinteza unei serii de derivați C-6, C-7 și C-8 ai 2H-cromen-2-olilor *terț*-butil-funcționalizați.

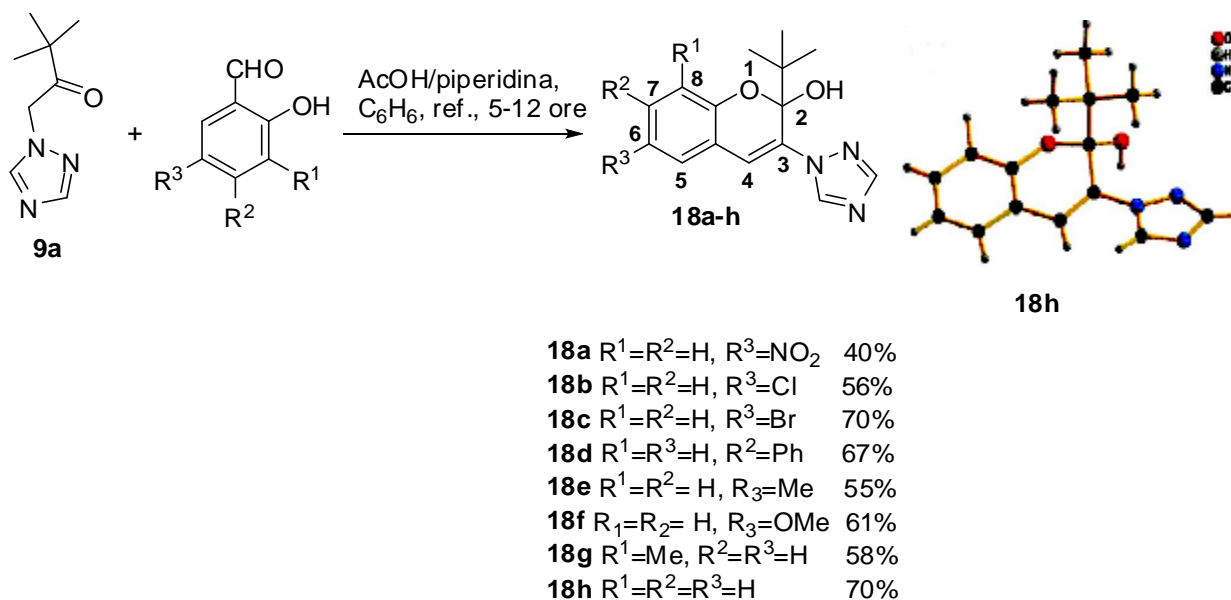


Fig. 4.2. Sinteza 2H-cromen-2-olilor *terț*-butilsubstituiți.

Au fost obținuți cinci derivați substituiți în poziția C-6: nitro-, cloro-, bromo-, metoxi- și metil. S-a constatat că, prezența grupării nitro în molecula inițială a aldehidei salicilice a influențat negativ asupra reacției studiate cu 3,3-dimetil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ona **9a** (Fig. 4.2.). Înlocuirea grupării NO₂ cu Cl în aldehida salicilică inițială a dus la o creștere cu 16% a randamentului 2-*terț*-butil-6-cloro-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2H-cromen-2-olului **18b**. S-a constatat, că interacțiunea aldehidei 4-fenilsalicilice cu triazolil-metilcetona **9a** a dus la obținerea unui derivat C-7 al 2H-cromen-2-olului **18d** fenilsubstituit. În condiții similare, din reacția cu aldehida 3-metilsalicilică a rezultat 2H-cromen-2-olul C-8 metilsubstituit **18g**. Cel mai bun randament a fost obținut în reacția cu aldehida salicilică nesubstituită și 6-bromosalicilică (Fig. 4.2).

A fost brevetată metoda de obținere a cromenolului **18h** racemic, a cărei structură a fost confirmată și prin rezultatele analizei de difracție cu raze X [30]. Ținând cont de faptul, că ambii epimeri ai racematului **18h** au configurație opusă pe centrul stereogenic C-2, unul dintre ei poate forma sisteme mai stabile cu reactivi enantiomeric puri, de exemplu, acidul dehidroabietic **19**.

În această parte a lucrării, sunt selectate condițiile de scindare a racemicului **18h** cu ajutorul acidului natural **19** (Fig. 4.3).

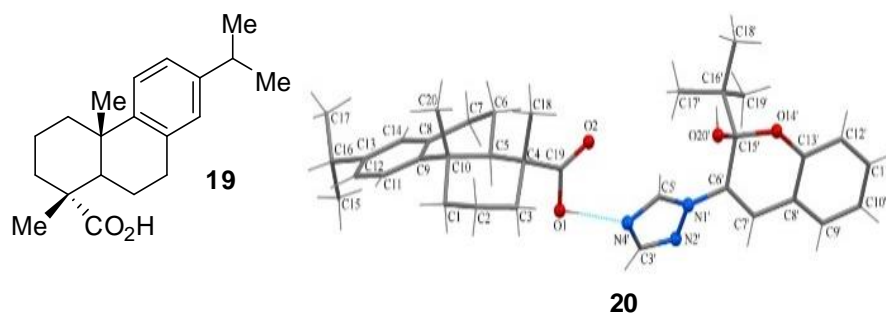


Fig. 4.3. Structura acidului dehidroabietenic și a co-cristalului 20.

S-a constatat, că incubarea unui amestec echimolar de cromenol **18h** și acid **19** în soluție de acetonitril la temperatura camerei duce la formarea unei noi substanțe cristaline. Structura moleculară și interacțiunile intermoleculare dintre ingredientele co-cristalului **20** au fost caracterizate prin difracție cu raze X pe monocristal care sunt prezentate în Figura 4.3. Conform analizei substanței cristaline **20**, atomului de cromenol asimetric i s-a atribuit configurația *S*.

În cercetarea dată, au fost obținute diferite sisteme **21-24** în baza acidului diterpentic **19**, hibridului cromenol-triazolic **18h** și β -ciclodextrinei (β -CD) pentru a determina forma, dimensiunea, solubilitatea și proprietățile biologice.

Sistemul **21** a fost obținut prin amestecarea și triturarea unei cantități echimolare de hibrid **18h**, acid **19**, urmată de adăugarea H₂O, triturarea până la obținerea unei pulberi și apoi uscarea. Prin triturarea β -CD și a hibridului **18h** s-a obținut un sistem binar **22**. S-a obținut sistemul **23** cu trei componente prin adăugarea unei soluții metanolice de acid dehidroabietic **19** și hibrid cromenol-triazolic **18h** la soluția hidrometanolică de 50% a β -CD, agitarea timp de 24 de zile, evaporarea solvenților în vid și uscarea la o temperatură care nu depășește 60°C. Sistemul **24** cu trei componente a fost obținut în mod similar sistemelor **21** și **22**.

Determinarea formei, dimensiunii sistemelor **21-24** prin microscopie electronică de scanare (SEM), precum și a solubilității a fost realizată în colaborare cu Dr. Alexandru Brînzanu de la Institutul de Biologie, Academia de Științe Română, București.

Studiile de solubilitate *in vitro* a sistemelor sintetizate comparativ cu soluția apoasă tampon de fosfat pur (pH = 6,8) au arătat o viteză mărită de dizolvare a hibridului cromenol-triazolic în complecși, comparativ cu forma liberă, după cum urmează: sistemul **24** > sistemul **23** > sistemul **22** > sistemul **21**.

Imaginea obținută prin microscopia electronică de scanare (SEM) este reprezentată în Figura 4.4 și arată, că diametrul sistemului **21** este de aproximativ 50-100 μ m, fapt ce confirmă omogenitatea sistemului preparat. După studiile de dizolvare, morfologia sistemului este

caracterizată prin formarea solidelor cu o gamă largă a particulelor cu diferite dimensiuni, care sunt cuprinse în intervalul dat: 0,1-50 μm .

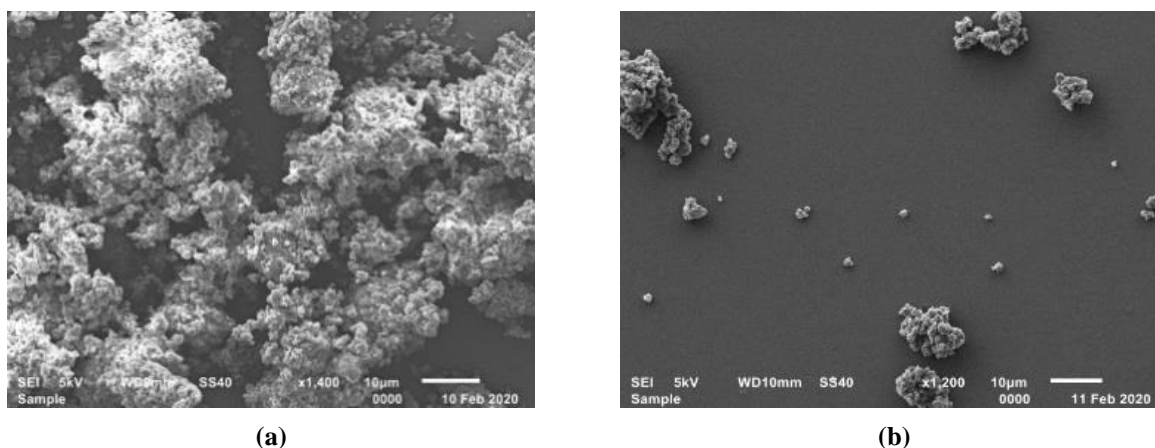


Fig. 4.4 Forma și dimensiunea sistemului 21 înainte (a) și după (b) dizolvarea în soluția tampon fosfat.

Sistemul **22** constă dintr-un amestec de micro- și nanoparticule cu formă neregulată, unde predomină microparticulele (Fig. 4.5). După ce au fost efectuate cercetări privind solubilitatea sistemului **22**, particulele acestuia se caracterizează prin formarea unui gel și a unor plăci solide. Intervalele principalele de dimensiuni ale particulelor obținute sub formă de ace sunt de aproximativ 0,1-250 μm . Astfel, se poate concluziona, că β -CD este un solubilizator și favorizează solubilitatea hibridului cromenol-triazolic **18h**.

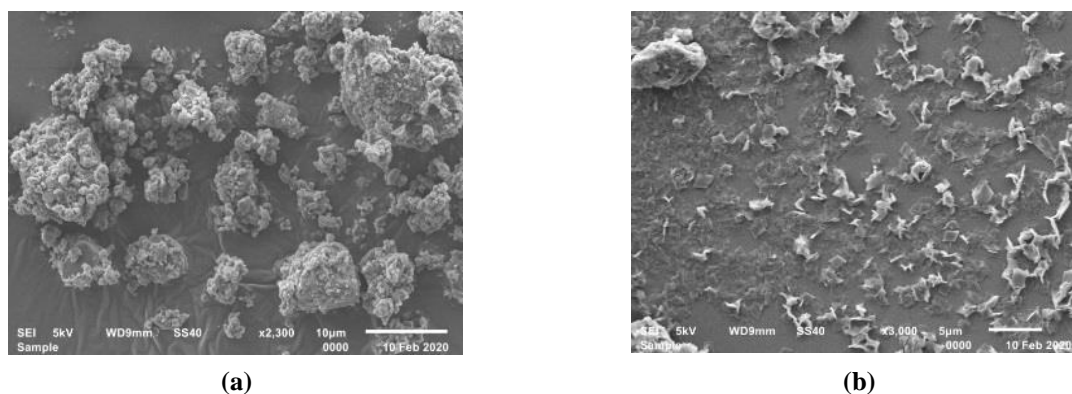


Fig. 4.5 Forma și dimensiunea sistemului 22 înainte (a) și după (b) dizolvarea în soluția tampon fosfat.

Suprafața particulelor din sistemul **23** este netedă comparativ cu particulele din sistemele **21-22**, care au o rugozitate avansată. Analiza imaginilor obținute indică faptul, că acidul dehidroabietic **19**, hibridul de cromenoltriazolic **18h** și β -CD se află în contact strâns unul cu celălalt și sunt suficient de dispersate, ceea ce indică prepararea bună a sistemului **23**. După studiul

solubilității dimensiunile vizualizate ale particulelor au arătat, că particulele sistemului **23** au avut o morfologie omogenă și nu au format structuri agregate (Fig. 4.6).

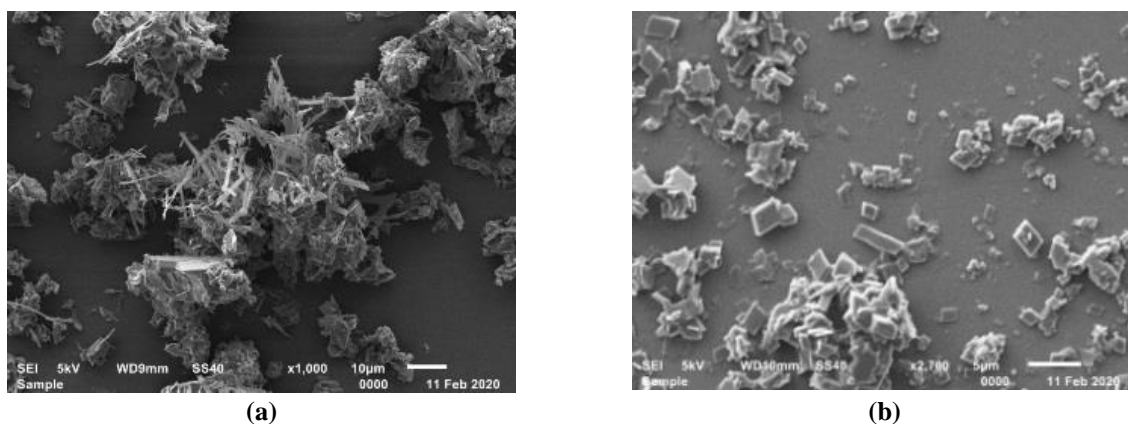


Fig. 4.6 Forma și dimensiunea sistemului 23 înainte (a) și după (b) dizolvarea în soluția tampon fosfat.

Imaginile de microscopie electronică de scanare (SEM) ale sistemului **24** prezentate în Figura 4.7 arată, că dimensiunile medii ale particulelor variază între 0,4 µm și, respectiv, 3,9 µm și, că nu s-a observat nicio formare de gel solid. Particulele sistemului **24**, după dizolvarea în tamponul fosfat se caracterizează prin formarea particulelor solide în intervalul de dimensiuni de aproximativ 0,1-250 µm (Fig. 4.7).

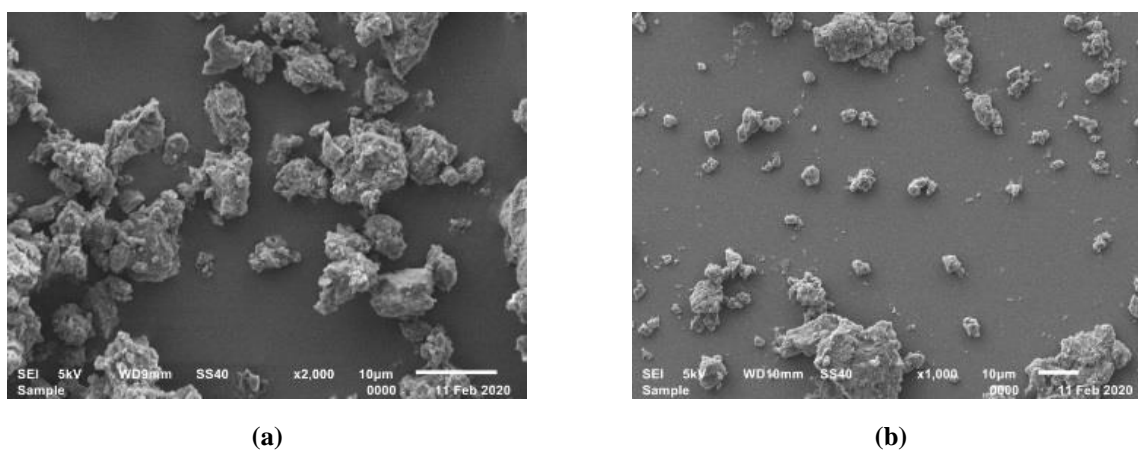


Fig. 4.7 Forma și dimensiunea sistemului 24 înainte (a) și după (b) dizolvarea în soluția tampon fosfat.

Suprafața particulelor din sistemele **24** este aproximativ similară cu cea a sistemelor uscate **22-23**, care prezintă o rugozitate mare, probabil datorită prezenței β -ciclodextrinei care aderă la suprafața cromenoltriazolului **18h**.

4.2 Concluzii la capitolul 4

1. A fost propusă o nouă metodă de sinteză a 2*H*-cromen-2-olilor substituiți prin interacțiunea (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-onelor alchil/arilsubstituite cu aldehydele salicilice în condițiile reacției Kneuvengel.

2. A fost prezentată o metodă convenabilă de preparare a substanțelor îmbogățite enantiomeric pe exemplul 2-*terț*-butil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2*H*-cromen-2-olului racemic.

3. Au fost elaborate metode de preparare a unor sisteme cu dimensiunea microparticulelor de 0,1-250 μm din β-ciclodextrină, acid dehidroabietic și hibrid cromenol-1,2,4-triazolic. Studiile de solubilitate *in vitro* a sistemelor sintetizate comparativ cu soluția apoasă tampon fosfat pur (pH= 6,8) au arătat o viteză mărită de dizolvare și a activității antifungice (capitol 5, p. 19) a hibridului cromenoltriazolic în complecși, comparativ cu forma liberă.

5. EVALUAREA RELAȚIEI STRUCTURĂ-BIOACTIVITATE ÎN SERIILE (1*H*-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)ETAN-2-ONELOR ALCHIL/ARIL SUBSTITUITE SINTETIZATE

Compușii sintetizați au fost testați de către echipa profesorului Athena Geronikaki de la Universitatea Aristotel din Saloniki, Grecia, pentru capacitatea lor de a inhiba microorganismele *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus versicolor*, *Aspergillus ochramensis*, *A. niger*, *Trichoderma viride*, *Penicillium funiculosum*, *P. ochrocloron*, *P. verrucosum var. cyclopium*, respectiv. Dintre derivații (1*H*-1,2,4-triazolil)etanonelor alchil-substituite **10a**, **10b**, **10c**, derivatul *izo*-butil-4-nitro **10b** a prezentat cea mai mare activitate asupra speciei *A. fumigatus*, la o CMI de 0,02 mM, în timp ce omologii *terț*-butil **10a**, **10c** au avut CMI de 0,25 mM și, respectiv, de 0,14 mM. Toți compușii testați au prezentat o activitate antibacteriană bună cu valori MIC și MIC cuprinse între 0,0002 și 0,0069 mM. Activitatea antibacteriană poate fi reprezentată după cum urmează: **10a** > **10b** > **10c**. Compusul **10b** s-a dovedit a fi cel mai activ dintre toți cei testați, cu MIC 0,0002-0,0033 mM și MIC 0,0004-0,0033 mM, urmat de compușii **10a** și **10c**. Activitatea 2*H*-cromen-2-olilor *terț*-butilsubstituiți asupra *A. ochramensis* a crescut în următoarea ordine: **18d** → **18a** → **18c** → **18b** → **18h** la valorile MIC 0,431 mM, MIC 0,316 mM, MIC 0,199 mM, MIC 0,163 mM, MIC 0,92 mM. Trebuie remarcat faptul că, cu privire la *A. ochramensis* activitatea a crescut de la MIC 0,201 mM în seria **18d** → **18h** → **18b** → **18a** la MIC 0,071 mM și MFC 0,142 mM. Nivelul de inhibiție a *A. niger* a scăzut în seria **18a** → **18d** → **18b** → **18c** → **18h** cu valori de MIC 0,316 mM, MIC 0,143 mM, MIC 0,081 mM, MIC 0,071 mM, MIC 0,022 mM și MFC 0,632 mM, MFC 0,287 mM, MFC 0,327 mM, MFC 0,142 mM, MFC 0,046 mM, MFC 0,046 mM, respectiv.

Complecșii obținuți din β -ciclodextrină, acidul dehidroabietic și cromenol-triazol au prezentat o activitate sporită asupra *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Aspergillus fumigatus*, *A. versicolor*, *A. ochramensis* și *Trichoderma viride* comparativ cu preparatele de referință cu ketoconazol (valori ale CMI și CMI de 0,28-1,88 mM și, respectiv, 0,38-2,82 mM), bifonazol (valori ale CMI și CMI de 0,32-0,64 mM și 0,64-0,81 mM) și nistatină (valori ale CMI și CMI de 0,55-0,65 mM și 0,65-0,79 mM). În cadrul acestei lucrări, a fost evaluată într-o serie de sisteme relația structură-activitate inhibitorie bazată pe derivatul cromenol-triazolic **18h**, co-cristalul **20**, acidul diterpenic **19** și β -ciclodextrina. Co-cristalul **20** derivat din cromenolul **18h** cu acidul diterpenic **19** a fost de 4 ori mai activ împotriva *A. fumigatus* (CMI 0,08 mM) decât acidul **19** (CMI 0,35 mM) și de trei ori mai activ decât cromenolul **18h**. Activitatea de inhibiție a co-cristalului **20** asupra speciei *A. versicolor* a fost de 0,02 mM, iar speciei *A. ochramensis* a fost de 0,14 mM, mai mare decât activitatea inițială. S-a constatat o dependență interesantă a activității sistemului **21**, obținut din cromenolului **18h**, acidul diterpenic **19** și o cantitate mică de apă. Activitatea față de *A. fumigatus* (CMI 0,10 mM) și *A. ochramensis* (CMI 0,13 mM) a rămas practic la același nivel ca și pentru sistemul **20**, în timp ce pentru *A. versicolor* a fost de 11 ori mai mic.

A fost evaluată activitatea substanțelor sintetizate asupra agenților patogeni ce provoacă putregaiul rădăcinilor de grâu, de către echipa Prof. Galina Lupașcu de la Institutul de Genetică, Fiziologie și Protecție a Plantelor din Republica Moldova. S-a constatat, că compușii **10a**, **10b** și **10c** au prezentat activitate inhibitoare împotriva ciupercii *Fusarium oxysporum*, provocând inhibarea creșterii coloniilor. Un efect inhibitor pronunțat a fost înregistrat la concentrații de 0,005 și 0,01%. Astfel, în a 6-a zi de creștere, diametrul mediu al coloniei a variat între 39...52% și 39...68% în raport cu martorul, la concentrațiile de 0,005% și, respectiv, 0,01%. La concentrațiile de 0,00125% și 0,0025%, parametrul analizat a fost egal cu 56...82% și, respectiv, 68...104% în raport cu martorul, iar compusul **10c** a prezentat cea mai pronunțată activitate antifungică asupra *F. oxysporum*. Pentru ciuperca *Drechslera sorokiniana* a fost evidențiată o tendință similară cu cea a *F. oxysporum* - activitate inhibitoare mai mare la concentrații mai mari, dar, spre deosebire de *F. oxysporum*, compușii și-au diminuat eficacitatea într-o măsură mai mare sau chiar au indus stimularea creșterii ciupercii: la concentrația de 0,005 și 0,01%, diametrul coloniei față de martor a variat între 78...88% și, respectiv, 86...143%. Trebuie remarcat faptul, că filtratul culturii *F. oxysporum* a avut un efect inhibitor asupra tuturor organelor de creștere și dezvoltare a grâului, cu excepția boabelor în germinare. Compusul **10a** a stimulat acumularea de masă uscată în plantă la concentrații de 0,01% și 0,005% la interacțiunea grâului cu *F. oxysporum* cu 64 și, respectiv, 44%. Compușii **10b** și **10c**, în intervalul de concentrații studiat, au contribuit la o creștere semnificativă a forței de creștere și a masei uscate a plantei. S-a constatat că, în cazul compusului **10b**, indicele forței de creștere și greutatea uscată a plantei au crescut cu 70-99% și, respectiv, 54-65%, în timp

ce în cazul **10c** a crescut de la 49 la 88% și, respectiv, de la 42 la 71%. În ceea ce privește efectul *D. sorokiniana* asupra grâului, a fost detectat un efect negativ al ciupercii asupra acumulării de biomasă vegetală. Tratarea boabelor de grâu a scăzut biomasa uscată pe plantule cu 18% față de proba martor. În cazul altor compuși, s-au observat creșteri de 19%, 56% și 10% pentru compușii **10a** (concentrație de 0,005%), **10b** (concentrație de 0,0025%) și **10c** (concentrație de 0,0025%).

În colaborare cu echipa profesorului Robert Reynolds de la Southern Research Institute, SUA, s-a demonstrat, că produsul brevetat **10a**, precum și medicamentul de referință rifampicina la o concentrație de 6,25 mg/mL, inhibă în proporție de 100% dezvoltarea speciei *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv și a leprei.

5.1 Concluzii la capitolul 5

1. S-a demonstrat, că *N*-vinil-1,2,4-triazolii prezintă o activitate bună antimicrobiană, iar compusul **10a** este activ împotriva *Mycobacterium tuberculosis* și este promițător pentru studii aprofundate ulterioare.

2. S-a stabilit, că activitatea antifungică a compusului **18h** este de 7-20 de ori mai mare decât cea a ketoconazolului asupra fungilor *Aspergillus fumigatus*, *A. niger*, *Penicillium chrochloron* și *Trichoderma viride*.

3. În baza datelor obținute privind caracteristicile integrale ale plantelor - indicele forței de creștere și greutate uscată a plantei - se poate recomanda în calitate de sursă de protecție a grâului împotriva ciupercii *F. oxysporum*, compușii **10a** în concentrație de 0,005%, 0,01%, **10b** în concentrație de 0,00125-0,01%, **10c** în concentrație de 0,00125-0,01 %; iar în cazul speciei *D. sorokiniana*, compușii **10a** în concentrație de 0,005%, **10b** în concentrație de 0,0025 %, iar **10c** în concentrație de 0,0025 %.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

1 Au fost propuse noi abordări pentru obținerea (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanonelor alchil/arilsubstituite și căi de transformare a acestora, care au permis sinteza a 50 derivați liniari și ciclici.

2 Au fost studiate în premieră, condițiile de sinteză a clorurii de 4-amino-1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-4*H*-1,2,4-triazol-1-*iu* și a iodurii de 4-amino-1-metil-4*H*-1,2,4-triazol-1-*iu* pentru funcționalizarea 3-fenociliden-oxindolilor cu o potențială activitate biologică (paragraful 2.3, punctul 1).

3 A fost elaborată o metodă stereoselectivă pentru sinteza olefinelor triazolice tri-substituite în condițiile reacției lui Kneuvengel. S-a demonstrat faptul că, natura produșilor formați și relația

calitativă a acestora depind, atât de natura substituenților triazolilmetilcetonelor și aldehydelor aromatice, cât și de timpul de reacție (punctul 2.3, subpunctul 2).

4 A fost realizată sinteza 4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)etanonelor izomere prin variația naturii solventului (paragraful 3.2).

5 Condensarea (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanonelor alchil/aryl substituie cu aldehydele salicilice s-a dovedit a fi o metodă convenabilă pentru obținerea compușilor cu fragment 2*H*-cromen-2-olic (paragraful 4.2, punctul 1).

6 Pe exemplul sintezei co-cristalului 2-*tert*-butil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2*H*-cromen-2-olului racemic și a acidului dehidroabietic a fost descris un procedeu avantajos de obținere a compușilor optic activi din seria studiată (paragraful 4.2, punctul 2).

7 Complecșii obținuți ai β -ciclodextrinei cu acidul dehidroabietic și hibridul cromenol-triazolic cu dimensiunea microparticulelor de 0,1-0,250 μm au prezentat o modificare a proprietăților fizico-chimice, o solubilitate și o activitate fungicidă crescută în comparație cu compușii inițiali (paragraful 4.3, punctul 3).

8 Derivații *tert*-butil triazolil cetonei pot fi recomandați pentru utilizare în agricultură ca agenți cu acțiune fungicidă, pe baza rezultatelor biotestărilor, și anume: (*Z*)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-ona **10a**, (*Z*)-5-metil-1-(4-nitrofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)hex-1-en-3-ona **10b** și (*Z*)-1-(2,4-diclorofenil)-4,4-dimetil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-ona **10c**. Derivați *tert*-butil triazolil cetonei: **10a-c**; derivați *tert*-butil triazolil 2*H*-cromenolului **18c** și **18h**; sistemele cromenolului bi- sau tricomponente cu acidul dehidroabietinic și β -ciclodextrina, sunt promițătoare pentru studii aprofundate ulterioare în vederea aplicării lor în medicină ca agenți antifungici, iar compusul **10a** - ca agent antituberculos (punctul 5.1, punctele 1-2).

Rezultatele obținute în această lucrare permit formularea următoarelor **recomandări**:

1. Regularitățile determinate ale sintezei organice a (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-onelor alchil/aryl substituie au deschis noi oportunități pentru modificarea structurală dirijată a acestora și au extins înțelegerea teoretică a proprietăților chimice ale 1*H*-1,2,4-triazolilor funcțional substituie. Date noi obținute în reacția de cicloadiție dipolară oferă o perspectivă nouă asupra reactivității triazolilmetilcetonelor, inclusiv asupra condițiilor de condensare încrucișată cu alcalii, și pot fi utilizate pentru sinteza unor compuși de concepție similară cu proprietăți dorite.

2. Utilizarea metodei dezvoltate pentru sinteza co-cristalului optic active al (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2*H*-cromen-2-olului, poate servi ca o abordare pentru substanțe organice îmbogățite enantiomeric cu proprietăți dorite.

3. Metodele elaborate și patentate au constituit baza pentru sinteza selectivă a unei serii de compuși heterociclici. Analiza relației structură-proprietate a arătat, că compușii dați au o bioactivitate diversă care depășește preparatele cunoscute, precum rifampicina, ketoconazol, bifinazol, ampicilina și prezintă interes practic pentru chimia medicinală și agrochimie pentru protecția împotriva agenților patogeni a putregiului rădăcinilor de grâu, cu o proprietate de stimulare a creșterii.

BIBLIOGRAFIE

1. MIZUNO, M. et al. Process development of a disease-modifying antirheumatic drug, tak-603, based on optimization of friedel–crafts reaction and selective substitution of a triazole ring. In: *Tetrahedron*. 2006, nr. 62(17), pp. 4065–4070. ISSN: 0040-4020.
2. CHANDRIKA, N.T. et al. Alkylated piperazines and piperazine-azole hybrids as antifungal agents. In: *Journal of Medical Chemistry*. 2018, nr. 61, pp.158–173. ISSN: 0748-6642.
3. GERGELY, G., BOROS, B., KOLLAR, L. High-yielding synthesis of n-triazolyl carboxamides via palladium-catalysed aminocarbonylation. In: *Tetrahedron*. 2017, nr. 73(48), pp. 6736-6741. ISSN: 0040-4020.
4. SONG, J. et al. 4-(((4-Iodophenyl)methyl)-4h-1,2,4-triazol-4-ylamino)-benzonitrile: a potential imaging agent for aromatase. In: *Journal of Medical Chemistry*. 2016, nr. 59(20), pp. 9370-9380. ISSN: 0748-6642.
5. MAIUOLO, L., ALGIERI, V., OLIVITO, F., De NINO, A. Recent developments on 1,3-dipolar cycloaddition reactions by catalysis in green solvents. In: *Catalysts*. 2020, nr. 10(1), p. 65. ISSN: 2073-4344.
6. CALEFFI, G. S. et al. Switching diastereoselectivity in catalytic enantioselective (3+2) cycloadditions of azomethine ylides promoted by metal salts and privileged sephos-derived ligands. In: *Journal of Organic Chemistry*. 2019, nr. 84(17), pp. 10593-10605. ISSN: 0022-3263.
7. ЗВЯГИНЦЕВА, М.М. Новый синтез (Z)-3-(1-амино-2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-она. В: *Вестник Башкирского Университета*. 2021, Том. 26(2), с. 398-402. ISBN: 1998-4812.
8. ZVEAGHINȚEVA, M., Sinteza într-o singură etapă (E) -3- (1-amino-2-oxo-2-feniletilden) indolin-2-onă din (E)-3-(2-oxo-2-feniletilden)indolin-2-onă. În: *Conferințele "Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători"*, editaia a VI-a, 15 iunie 2017, Chișinău, raport oral. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/65941.
9. ЗВЯГИНЦЕВА, М.М. Одностадийный синтез (E)-3-(1-амино-2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-она из (E)-3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-она. В: *“Достижения молодых ученых: химические науки”*, Всероссийская молодежная конференция, 17-20 мая 2017, г. Уфа, с. 89. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/108462.
10. ZVEAGHINȚEVA, M.M., SUCMAN, N.S., MACAEV, F.Z. The molecular and crystal structure data for aminoderivative of (3E)-3-(2-oxo-2-phenylethylidene)-1,3-dihydro-2H-

- indol-2-one. In: "9-th International conference on material science and condensed matter physics", September 25-28, 2018, Chisinau, Moldova, p.161.
11. **ZVEAGHINȚEVA, M.M.**, SUCMAN, N.S., STINGACI, E.P., KRAVTSOV, V.CH., MACAEV, F.Z. Selective synthesis and structure of highly functionalized ethylideneindolinone. In: "9-th International conference on material science and condensed matter physics", Chisinau, Moldova, september 25-28, 2018, p.160.
 12. MACAEV, F.Z. et al. Synthesis and structure of new oxoindoles. In: *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2007, nr. 43,(3). pp. 298-305. ISSN: 0009-3122.
 13. NAGLE, A.A. et al 3-(2-Oxoethylidene)indolin-2-one Derivatives Activate Nrf2 and Inhibit NF-κB: Potential Candidates for Chemoprevention. In: *ChemMedChem* 2014, nr. 9(8), pp. 1763-74. ISSN; 1860-7179.
 14. FUNAKI, Y., ISHIGURI, Y., KATO, T., TANAKA, S. Structure-activity relationships of vinyl triazole fungicides. In: *Journal of Pesticide Science*. 1984, nr. 9(2), pp. 229-236. ISBN: 1348-589X.
 15. **ZVEAGHINȚEVA M.**, PODGORNÎ A., STINGACI E., GORINCIOI E., VALICA V., MACAEV F. Isomeric 4,4-dimethyl-1-(4-nitrophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pent-1-en-3-ones. In: *Abstracts of Communications of the International Conference „ П’ятнадцята наукова конференція “Львівські хімічні читання - 2015”*. 24-27 mai 2015, Liviv, p.O-25.
 16. **ZVIAGHINȚEVA, M.**; STÎNGACI, E.; GORINCOI, E.; BARBA, A.; GERONIKAKI, A.; MACAEV, F.Z. Synthesis and fungicidal activity of tert-butyl substituted N-vinyl 1,2,4-triazolyl ketones. In: *2nd Russian National Youth Conference-School with international participation "Achievements of chemistry in the agricultural sector"*. 1-3 June 2016, Ufa, Russia, pp. 53-55. ISBN 978-5-7456-0499-7.
 17. MACAEV, Fliur, STÂNGACI, Eugenia, POGREBNOI, Serghei, BOLDESCU, Veaceslav. (Z)-5-Metil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)hex-1-en-3-onă, procedeu de sinteză și utilizarea ei în calitate de remediu antifungic. Institutul de Chimie. Brevet de invenție 4703 B1. Nr. depozit a 2019 0028. Data depozit 2019.04.04. Publicat 31.07.2020. In: BOPI. 2020, nr. 7, p. 43-44.
 18. **ZVEAGHINȚEVA, M.** Isomerizarea N-viniltriazolului sub acțiunea solventului, În: *Conferința "Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători"*, editaia a VII-a, 15 iunie 2018, Chișinău, raport oral. pp. 114-118. ISBN 978-9975-108-45-4.
 19. STINGACI, E., **ZVEAGHINȚEVA, M.**, POGREBNOI, S., LUPASCU, L., VALICA, V., UNCU, L., SMETANSCAIA, A., DRUMEA, M., PETROU, A., CIRIC, A.,

- GLAMOČLIJA, J., SOKOVIĆ, M., KRAVTSOV, V., GERONIKAKI, A., MACAEV, F. New vinyl-1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. In: *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2020, nr. 30(17), pp. 127368. ISSN: 0960-894X.
20. **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М.**, СТЫНГАЧ, Е.П., АРМАШУ, С.А., ТЕРТЯК, Д.Д., ЧЕБАНУ В.А., МАКАЕВ, Ф.З. Синтез 3-(2-гидроксифенил)-1-фенил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-она с противогрибковым эффектом. В: *V Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, Май 16-19, 2020, Уфа, Россия, с. 78-79.
21. MACAEV, Fliur, **ZVEAGHINȚEVA, Marina**, STÂNGACI, Eugenia, POGREBNOI, Serghei, DUCA, Gheorghe. Procedeu de sinteză a 3,3-dimetil-1-(1 H -1,2,4-triazol-1-il)butan-2-onei. Institutul de Chimie. Brevet de invenție 4505 C1. Nr. depozit a 2016 0146. Data depozit 2016.12.21. Publicat 31.08.2017. In: BOPI. 2017, nr. 8, p. 28.
22. MACAEV, Fliur, **ZVEAGHINȚEVA, Marina**, STÂNGACI, Eugenia, POGREBNOI, Serghei, LUPAȘCU, Lucian. Aplicare a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1 H -1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-onei în calitate de compus activ contra bacteriilor fitopatogene. Institutul de Chimie. Brevet de invenție 4740 C1. Nr. depozit a 2020 0056. Data deposit 2020.06.13. Publicat 28.02.2021. In: BOPI. 2019, nr. 10, p. 36.
23. MACAEV, Fliur, **ZVEAGHINȚEVA, Marina**, STÂNGACI, Eugenia, POGREBNOI, Serghei, DUCA, Gheorghe. Utilizare a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1 H -1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-onei în calitate de remediu antituberculos. Institutul de Chimie. Brevet de invenție 4519 C1. Nr. depozit a 2017 0068. Data depozit 2016.12.21. Publicat 21.10.2017. In: BOPI. 2017, nr. 10, pp. 27-28.
24. **ZVEAGHINȚEVA, M.**, STINGACHI, E., MACAEV, F. The formation of 2H-chromenes under the reaction of cyclocondensation by the dependence of substituent's nature. In: *International Conference "Achievements and perspectives of modern chemistry"*. October 9-11, 2019, Chisinau, Republic of Moldova, p. 250. ISBN 978-9975-62-428-2.
25. **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М.**, СТЫНГАЧ, Е.П., МАКАЕВ, Ф.З. Синтез нового соединения 6-бром-2-трет-бутил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол. В: *IV Международная научно-практическая конференция «Лекарства - человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств»*, 12-13 марта, 2020, Харьков, Украина, с. 248. ISSN: 2412-0456.
26. **ZVEAGHINTSEVA, M.**, STINGACI, E., POGREBNOI, S., SMETANSCAIA, A., VALICA, V., UNCU, L., KRAVTSOV, V., MELNIC, E., PETROU, A., GLAMOČLIJA, J., SOKOVIĆ, M., CARAZO, A., MLADĚNKA, P., POROIKOV, V., GERONIKAKI, A.,

- MACAEV, F.Z. Chromenols derivatives as novel antifungal agents. synthesis, in silico and *in vitro* evaluation biological evaluation and molecular docking. In: *Molecules*. 2021, nr. 26(14), pp. 4304. (IF: 4.411). ISSN 1420-3049 (Online)
27. **ЗВЯГИНЦЕВА М.М.**, СТЫНГАЧ Е.П., ЛУПАШКУ Л.Т., МАКАЕВ Ф.З. Синтез 6-хлор-2-(2,4-дихлорфенил)-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ола. В: *II Всероссийская молодежная научно-практическая конференция, посвященная 70-летию Уфимского Института Химии УФИЦ РАН и 70-летию Уфимского федерального исследовательского центра РАН*. Май 25-28, 2021, Уфа, Россия, с. 22-23. ISBN 978-5-88185-500-0.
28. **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М.**, СТЫНГАЧ, Е.П., МАКАЕВ, Ф.З. Синтез нового соединения 2-(4-хлорфенил)-6-нитро-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол. В: *VIII Международная молодежная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современного материаловедения»* 28-29 октября 2021 года, Уфа. с.87-89. ISBN 978-5-7477-5360-0.
29. MACAEV, Fliur, **ZVEAGHINȚEVA, Marina**, STÂNGACI, Eugenia, POGREBNOI, Serghei, BOLDESCU, Veaceslav. Compusul 2-terț-butil-3-(1 H -1,2,4-triazol-1-il)-2 H -cromen-2-ol și procedeu de obținere a acestuia. Institutul de Chimie. Brevet de invenție 4565 C1. Nr. depozit A 2018 0034. Data deposit 2008.04.25. Publicat 31.10.2019. In: *BOPI*. 2019, nr. 10, pp. 17-18.
30. LUPASCU, G., STINGACI, E., GAVZER, S., LUPASCU, L., CRISTEA, N., **ZVEAGHINTSEVA, M.**, MACAEV, F. *Protective activity of vinyl-triazolic derivatives against some causative agents of wheat root rot*. În: *Romanian Journal of Bioogy- Plant Biology*. Bucharest, 2021, nr. 66(1-2), pp. 65-76. ISSN: 1843-3782
31. **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М.**, СТЫНГАЧ, Е.П., ГОРИНЧОЙ, Е.К., БАРБА, А.Н., МАКАЕВ, Ф.З. Синтез нового соединения 6-хлор-2-трет-бутил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол. В: *IV Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений»*. 19-20 ноября, 2020, Уфа, Россия, с. 36-38. ISBN 978-5-7477-5182-8.
32. **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М.**, СТЫНГАЧ, Е.П., МАКАЕВ, Ф.З. Синтез нового соединения 2-(2,4-дихлорфенил)-5-метил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол. В: *XXVIII Всероссийская конференция молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины -2022»* 24-26 марта 2022 года, Санкт-Петербург, с. 374-375. ISBN 978-5-88999-775-7.
33. BÉRUBÉ, Gervais. An overview of molecular hybrids in drug discovery. In: *Journal Expert Opinion on Drug Discovery*, 2016, nr. 11(3), pp.281-305. ISSN: 1746-044.1

34. LÖDIGE, M., HIERSCH, L. Design and synthesis of novel hybrid molecules against malaria. In: *International Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, Article ID 458319, pp. 1-23. ISSN: 1948-5875.
35. KRIMER, M.Z., MAKAEV, F.Z., KALYAN, YU.B., TASHCHI, V.P., PUTSYKIN, YU.G. Synthesis of o-methyloximes and nitrones of a series of substituted 4-[2-hydroxy-2-(1-H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)cyclohexylidene]methyl]benzaldehydes and their fungicidal activity. In: *Russian Chemical Bulletin*. 1993, nr. 42(12), pp. 1995-2000. ISSN 1066-5285.

PUBLICAȚIILE AUTORULUI LA TEMA TEZEI

Articole în diferite reviste științifice

1) STINGACI, E., ZVEAGHINTEVA, M., POGREBNOI, S., LUPASCU, L., VALICA, V., UNCU, L., SMETANSCAIA, A., DRUMEA, M., PETROU, A., CIRIC, A., GLAMOČLIJA, J., SOKOVIC, M., KRAVTSOV, V., GERONIKAKI, A., MACAEV, F. New vinyl-1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. In: *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2020, nr. 30(17), pp. 127368. [ISSN: 0960-894X](#).

2) ZVEAGHINTSEVA, M., STINGACI, E., POGREBNOI, S., SMETANSCAIA, A., VALICA, V., UNCU, L., KRAVTSOV, V., MELNIC, E., PETROU, A., GLAMOČLIJA, J., SOKOVIĆ, M., CARAZO, A., MLADĚNKA, P., POROIKOV, V., GERONIKAKI, A., MACAEV, F.Z. Chromenols derivatives as novel antifungal agents. synthesis, in silico and *in vitro* evaluation biological evaluation and molecular docking. In: *Molecules*, 2021, nr. 26(14), 4304. (IF: 4.411). ISSN 1420-3049 (Online)

3) ЗВЯГИНЦЕВА, М.М. Новый синтез (Z)-3-(1-амино-2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-она. В: *Вестник Башкирского Университета*. 2021, Том. 26(2), с. 398-402. ISBN: 1998-4812.

4) LUPASCU, G., STINGACI, E., GAVZER, S., LUPASCU, L., CRISTEA, N., ZVEAGHINTSEVA, M., MACAEV, F. Protective activity of vinyl-triazolic derivatives against some causative agents of wheat root rot. În: *Romanian Journal of Biology - Plant Biology*. Bucharest, 2021, nr.66 (1-2) pp. 65-76. ISSN: 1843-3782.

Brevete de invenție

5) MACAEV, Fliur, ZVEAGHINȚEVA, Marina, STĂNGACI, Eugenia, POGREBNOI, Serghei, LUPAȘCU, Lucian. Aplicare a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1 H -1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-onei în calitate de compus activ contra bacteriilor fitopatogene. Institutul de Chimie.

Brevet de invenție 4740 C1. Nr. depozit a 2020 0056. Data deposit 2020.06.13. Publicat 28.02.2021. In: BOPI. 2021, nr. 2, p. 36.

6) MACAEV, Fliur, **ZVEAGHINȚEVA, Marina**, STÂNGACI, Eugenia, POGREBNOI, Serghei, BOLDESCU, Veaceslav. *Compusul 2-terț-butil-3-(1 H -1,2,4-triazol-1-il)-2 H -cromen-2-ol și procedeu de obținere a acestuia*. Institutul de Chimie. Brevet de invenție 4565 C1. Nr. depozit A 2018 0034. Data deposit 2008.04.25. Publicat 31.10.2019. In: BOPI. 2019, nr. 10, pp. 17-18.

7) MACAEV, Fliur, **ZVEAGHINȚEVA, Marina**, STÂNGACI, Eugenia, POGREBNOI, Serghei, DUCA, Gheorghe. *Utilizare a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1 H -1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-unei în calitate de remediu antituberculos*. Institutul de Chimie. Brevet de invenție 4519 C1. Nr. depozit a 2017 0068. Data depozit 2016.12.21. Publicat 21.10.2017. In: BOPI. 2017, nr. 10, pp. 27-28.

8) MACAEV, Fliur, **ZVEAGHINȚEVA, Marina**, STÂNGACI, Eugenia, POGREBNOI, Serghei, DUCA, Gheorghe. *Procedeu de obținere a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1 H -1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-unei*. Institutul de Chimie. Brevet de invenție 4515 C1. Nr. depozit A 2016 0145. Data depozit 2016.12.21. Publicat 30.09.2017. In: BOPI. 2017, nr. 9, pp. 32-33.

9) MACAEV, Fliur, **ZVEAGHINȚEVA, Marina**, STÂNGACI, Eugenia, POGREBNOI, Serghei, DUCA, Gheorghe. *Procedeu de sinteză a 3,3-dimetil-1-(1 H -1,2,4-triazol-1-il)butan-2-unei*. Institutul de Chimie. Brevet de invenție 4505 C1. Nr. depozit A 2016 0146. Data depozit 2016.12.21. Publicat 31.08.2017. In: BOPI. 2017, nr. 8, p. 28.

Teze ale comunicărilor la conferințe, în culegeri (naționale/internaționale)

10) **ZVEAGHINȚEVA M.**, PODGORNÎI A., STINGACI E., GORINCIOI E., VALICA V., MACAEV F. *Isomeric 4,4-dimethyl-1-(4-nitrophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pent-1-en-3-ones*. In: *Abstracts of Communications of the International Conference „ П'ятнадцята наукова конференція „Львівські хімічні читання - 2015”*. 24-27 mai 2015, Liviv, p.0-25.

11) **ZVIAGHINTEVA, M.**; STÎNGACI, E.; GORINCOI, E.; BARBA, A.; GERONIKAKI, A.; MACAEV, F.Z. *Synthesis and fungicidal activity of tert-butyl substituted n-vinyl 1,2,4-triazolyl ketones*. In: *2nd Russian National Youth Conference-School with international participation "Achievements of chemistry in the agricultural sector"*, 1 - 3 June 2016, Ufa, Russia, pp. 53-55. ISBN 978-5-7456-0499-7.

12) **ZVEAGHINȚEVA, M.** *Isomerizarea N-viniltriazolului sub acțiunea solventului*, În: *Conferința "Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători"*, ediția a VII-a, 15 iunie 2018, Chișinău, raport oral. pp. 114-118. ISBN 978-9975-108-45-4.

13) **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М.** *Одностадийный синтез (E)-3-(1-амино-2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-она из (E)-3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-она*. В:

“Достижения молодых ученых: химические науки”, Всероссийская молодежная конференция, 17-20 мая 2017, г. Уфа, Россия, с.89.

14) **ZVEAGHINȚEVA, M.** Isomerizarea *N*-viniltriazolului sub acțiunea solventului, În: *Conferința "Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători"*, ediția a VII-a, 15 iunie 2018, Chișinău, raport oral. pp. 114-118. ISBN 978-9975-108-45-4.

15) **ZVEAGHINȚEVA, M.M., SUCMAN, N.S., STINGACI, E.P., KRAVTSOV, V.CH., MACAEV, F.Z.** Selective synthesis and structure of highly functionalized ethylideneindolinone. In: *“9-th International conference on material science and condensed matter physics”*. September 25-28, 2018, Chisinau, Moldova, p.160.

16) **ZVEAGHINȚEVA, M.M., SUCMAN, N.S., MACAEV, F.Z.** The molecular and crystal structure data for aminoderivative of (3*E*)-3-(2-oxo-2-phenylethylidene)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one. In: *“9-th International conference on material science and condensed matter physics”*, September 25-28, 2018, Chisinau, Moldova, p.161.

17) **ZVEAGHINȚEVA, M., STINGACHI, E., MACAEV, F.** The formation of 2*H*-chromenes under the reaction of cyclocondensation by the dependence of substituent's nature. In: *International Conference “Achievements and perspectives of modern chemistry”*. October 9-11, 2019, Chisinau, Republic of Moldova, p. 250. ISBN 978-9975-62-428-2.

18) **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М., СТЫНГАЧ, Е.П., МАКАЕВ, Ф.З.** Синтез нового соединения 6-бром-2-трет-бутил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол. В: *IV Международная научно-практическая конференция «Лекарства - человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств»*. 12-13 Марта 2020, Харьков, Украина, с. 248. ISSN: 2412-0456

19) **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М., СТЫНГАЧ, Е.П., АРМАШУ, С.А., ТЕРТЯК, Д.Д., ЧЕБАНУ В.А., МАКАЕВ, Ф.З.** Синтез 3-(2-гидроксифенил)-1-фенил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-она с противогрибковым эффектом. В: *V Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*. Уфа, Россия, с. 78-79.

20) **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М., СТЫНГАЧ, Е.П., ГОРИНЧОЙ, Е.К., БАРБА, А.Н., МАКАЕВ, Ф.З.** Синтез нового соединения 6-хлор-2-трет-бутил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол. В: *IV Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений»*. 19-20 ноября, 2020, Уфа, Россия, с. 36-38. ISBN 978-5-7477-5182-8.

21) **ЗВЯГИНЦЕВА М.М., СТЫНГАЧ Е.П., ЛУПАШКУ Л.Т., МАКАЕВ Ф.З.** Синтез 6-хлор-2-(2,4-дихлорфенил)-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ола. В: *II Всероссийская молодежная научно-практическая конференция, посвященная 70-летию Уфимского Института Химии УФИЦ РАН и 70-летию Уфимского федерального*

исследовательского центра РАН. Май 25-28, 2021, Уфа, Россия, с. 22-23. ISBN 978-5-88185-500-0.

22) **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М.,** СТЫНГАЧ, Е.П., МАКАЕВ, Ф.З. Синтез нового соединения 2-(4-хлорфенил)-6-нитро-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол. В: *VIII Международная молодежная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современного материаловедения»* 28-29 октября 2021 года, Уфа, Россия, с.87-89. ISBN 978-5-7477-5360-0.

23) **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М.,** СТЫНГАЧ, Е.П., МАКАЕВ, Ф.З. Синтез нового соединения 2-(2,4-дихлорфенил)-5-метил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол. В: *XXVIII Всероссийская конференция молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины -2022».* 24-26 марта, 2022, Санкт-Петербург, Россия, с. 374-375. ISBN 978-5-88999-775-7.

ADNOTARE

Zveaghințeva Marina, „Sinteza și cercetarea 1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-onelor”. Teză de doctor în științe chimice. Chișinău, Republica Moldova, 2023.

Structura tezei: Teza constă din introducere, 5 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie ce include 175 de titluri, 2 anexe, 120 de pagini de text de bază, 84 de figuri și 4 tabele. Rezultatele cercetărilor efectuate sunt expuse în 23 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: 1*H*-1,2,4-triazol, 1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-onă, 2*H*-cromen-2-ol, 4,5-dihidro-1*H*-pirazol, condensare, cuaternizare, 3-fenocilidene oxindole.

Scopul lucrării constă în: cercetarea modalităților de sinteză selectivă a unor noi (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-one, studiul structurii și proprietăților acestora.

Obiectivele cercetării: elaborarea unor scheme de sinteză simple și eficiente pentru obținerea noilor (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanone alchil/aryl-substituite pe baza de 1*H*-1,2,4-triazol și 2-halo-1-(alchil/aryl)etanone și studiul proprietăților sărurilor de triazoliu; determinarea condițiilor optime pentru obținerea compușilor nesaturați cu o anumită configurație a dublei legături și utilizarea acestora din urmă pentru a construi o legătură carbon-heteroatom a derivaților ciclici; evaluarea relației „*structură-bioactivitate*” în seria de (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanone sintetizate alchil/aryl-substituite.

Noutatea și originalitatea științifică a lucrării. Au fost studiate condițiile de utilizare a clorurii de 4-amino-1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-4*H*-1,2,4-triazol-1-*iu* și a iodurii de 4-amino-1-metil-4*H*-1,2,4-triazol-1-*iu* pentru funcționalizarea 3-fenociliden-oxindolilor. A fost dezvoltată și brevetată o metodă stereoselectivă pentru sinteza olefinelor trisubstituite din seria triazolilor în condițiile reacției Knoevenagel.

Problema științifică soluționată. A fost dezvoltată o abordare a unei serii de compuși policiclici cu conținutul de azot și oxigen necunoscuți anterior, care deschide posibilități de modificare structurală dirijată a acestora și extinde domeniul de aplicare a (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanone în medicină și agricultură.

Valoarea teoretică a lucrării. Datele obținute pentru reacția de cicloadiție dipolară și reacția de eliminare completează noile idei teoretice despre reactivitatea cetonelor α,β -insaturate. O nouă metodă eficientă pentru prepararea într-un singur reactor a compușilor care conțin fragmentul 2*H*-cromen-2-ol și a 4,5-dihidro-(1*H*-pirazol-1-il)etanonelor izomere este o contribuție importantă la chimia organică.

Valoarea aplicativă a lucrării. Metodele dezvoltate au constituit baza pentru sinteza selectivă a unei serii mari de derivați (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanonei. Folosind 2-*tert*-butil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2*H*-cromen-2-olul racemic ca exemplu, este prezentată o metodă convenabilă pentru obținerea de substanțe îmbogățite enantiomeric. Analiza dependenței „*structură-proprietate*” a arătat că pentru prima dată substanțele sintetizate au activitate antituberculoză, antibacteriană, fungicidă care depășește medicamentele cunoscute și prezintă un interes practic pentru tratarea unui număr de patologii, precum și pentru agrochimie în protecția cerealelor cu proprietăți de stimulator de creștere.

Implementarea rezultatelor științifice: Metodele brevetate de sinteză selectivă a derivaților (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanonei și-au găsit aplicație în activitățile de cercetare ale Laboratorului de Sinteză Organică al Institutului de Chimie, Moldova, Școala de Farmacie a Universității Aristotel din Salonic, Grecia, Institutul de Cercetare Științifică de Sud, SUA. Datele privind bioactivitatea au scos la iveală substanțe promițătoare pentru studii ulterioare aprofundate la Centrul de Cercetare a Produselor Medicamentale al Universității de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Institutul de Genetică, Fiziologie și Protecția Plantelor și Institutul Științific și Practic de Horticultură, Viticultura și Tehnologii Alimentare din Moldova.

АННОТАЦИЯ

Звягинцева Марина, «Синтез и исследование 1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов».
Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук. Кишинёв,
Республика Молдова, 2023.

Структура диссертации: диссертация включает введение, 5 глав, общие выводы и рекомендации, библиографию из 175 наименований, 2 приложения, 120 страниц основного текста, 84 рисунков, 4 таблицы. Результаты опубликованы в 23 научных публикациях.

Ключевые слова: 1*H*-1,2,4-триазол, 1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-он, 2*H*-хромен-2-ол, 4,5-дигидро-1*H*-пиразол, конденсация, кватернизация, 3-феноцилиден-оксиндол.

Цель научной работы: исследование селективного синтеза новых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов, изучение их строения и свойств.

Задачи исследования: разработка простых и эффективных схем синтеза новых алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов на основе 1*H*-1,2,4-триазола и 2-галоген-1-(алкил/арил)этанонов и изучение свойств триазолиевых солей; определение оптимальных условий получения непредельных соединений с заданной конфигурацией двойных связей и использование последних для построения связи углерод-гетероатом циклических производных; оценка взаимосвязи «структура-биоактивность» в ряду синтезированных алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов.

Новизна и научная оригинальность работы - изучены условия использования впервые синтезированных 4-амино-1-(3,3-диметил-2-оксобутил)-4*H*-1,2,4-триазол-1-иум хлорида и 4-амино-1-метил-4*H*-1,2,4-триазол-1-иум йодида для функционализации 3-феноцилиден-оксиндолов. Разработан и запатентован стереоселективный метод синтеза тризамещённых олефинов триазольного ряда в условиях реакции Кнёвенагеля.

Решенная важная научная проблема - разработан подход к серии ранее неизвестных азот- и кислородсодержащих полициклических соединений, что открывают возможности направленной их структурной модификации, расширяют область применения производных (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов в медицине и сельском хозяйстве.

Теоретическая значимость работы - полученные данные по реакции диполярного циклоприсоединения и реакции элиминирования дополняют новые теоретические представления о реакционной способности α,β -ненасыщенных кетонов. Разработанный новый эффективный метод одnoreакторного получения соединений с фрагментом 2*H*-хромен-2-ола и изомерных 4,5-дигидро-(1*H*-пиразол-1-ил)этанонов является существенным вкладом в развитие основ органической химии.

Прикладная значимость работы - разработанные методы легли в основу селективного синтеза большой серии производных (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанона. На примере рацемического 2-*трет*-бутил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ола показан удобный метод получения энантиомернообогащенных веществ. Анализ зависимости «структура-свойство» показал, что впервые синтезированные вещества обладают антитуберкулезной, антибактериальной, фунгицидной активностью превышающей известные препараты и представляют практический интерес для терапии ряда патологий, так и агрохимии для защиты колосовых со свойством стимулятора роста.

Внедрение научных результатов. Запатентованные методы селективного получения производных (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанона нашли применение в научно-исследовательской деятельности Лаборатории Органического Синтеза Института Химии, Молдовы, Школы Фармации Университета Аристотеля Салонники, Греция, Южного научно-исследовательского института, США. Данные по биоактивности выявили перспективные вещества для дальнейших углубленных исследований в Центре Исследования Медицинских Препаратов Университета Медицины и Фармации «Николае Тестемицану», Института Генетики, Физиологии и Защиты Растений и Научно-практического Института Садоводства Виноградарства и Пищевых Технологий Молдовы

ANNOTATION

Zveaghintseva Marina, "Synthesis and study of 1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-2-ones". Dissertation for the degree of Doctor of Chemical Sciences. Chisinau, Republic of Moldova, 2023.

Dissertation contents: the thesis includes an introduction, 5 chapters, general conclusions and recommendations, a bibliography of 175 titles, 2 annexes, 120 pages of the main text, 84 figures and 4 tables. The results are published in 23 scientific publications.

Keywords: 1*H*-1,2,4-triazole, 1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-2-one, 2*H*-chromen-2-ol, 4,5-dihydro-1*H*-pyrazole, condensation, quaternization, 3-phenocylidene oxindole.

The goal of the scientific work: study of selective synthesis of new (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-2-ones, study of their structure and properties.

The research objectives: development of simple and efficient schemes for the synthesis of new alkyl/aryl-substituted (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethanones based on 1*H*-1,2,4-triazole and 2-halo-1-(alkyl/aryl)ethanones and the study of the properties of triazolium salts; determination of the optimal conditions for obtaining unsaturated compounds with a given configuration of double bonds and the use of the latter to build a carbon-heteroatom bond of cyclic derivatives; evaluation of the "*structure-bioactivity*" relationship in the series of synthesized alkyl/aryl-substituted (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethanones.

The novelty and the scientific originality of the work: the conditions for the use of the first synthesized 4-amino-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-4*H*-1,2,4-triazol-1-ium chloride and 4-amino-1-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-1-ium iodide for the functionalization of 3-phenocylidene oxindoles were studied. A stereoselective method for the synthesis of trisubstituted olefins of the triazole series under the conditions of the Knoevenagel reaction has been developed and patented.

The solved scientific problem. An approach to a series of previously unknown nitrogen- and oxygen-containing polycyclic compounds has been developed, which opens up opportunities for their directed structural modification and expands the field of application of (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethanone derivatives in medicine and agriculture.

Theoretical significance of the dissertation. The obtained data on the dipolar cycloaddition reaction and the elimination reaction complement the new theoretical ideas about the reactivity of α,β -unsaturated ketones. The developed new effective method for the one-pot preparation of compounds with a 2*H*-chromen-2-ol fragment and isomeric 4,5-dihydro-(1*H*-pyrazol-1-yl)ethanones is a significant contribution to the development of the fundamentals of organic chemistry.

Applicative value of the dissertation: The developed methods formed the basis for the selective synthesis of a large series of (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethanone derivatives. Using racemic 2-*tert*-butyl-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2*H*-chromen-2-ol as an example, a convenient method for obtaining enantiomerically enriched substances is shown. Analysis of the "*structure-property*" dependence showed that for the first time the synthesized substances have anti-tuberculosis, antibacterial, fungicidal activity exceeding the known drugs and are of practical interest for the treatment of a number of pathologies, as well as agrochemistry for the protection of cereals with the property of a growth stimulator.

Implementation of the scientific results: Patented methods for the selective synthesis of derivatives of (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethanone have found application in the research activities of the Laboratory of Organic Synthesis of the Institute of Chemistry, Moldova, the School of Pharmacy of the Aristotle University of Thessaloniki, Greece, Southern Scientific research institute, USA. The data on bioactivity revealed promising substances for further in-depth studies at the USMF "*Nicolae Testemitanu*", the IGFPP and the Scientific and Practical Institute of Horticulture, Viticulture and Food Technologies of Moldova.

ZVEAGHINȚEVA MARINA

**SINTEZA ȘI CERCETAREA
1-(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)ETAN-2-ONELOR**

143.01 – CHIMIE ORGANICĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

Aprobat spre tipar 29.09.2023

Hârtie ofset. Tipar laser.

Coli de tipar: 34

Formatul hârtiei 21x29,7

Tiraj. 30 ex.

Comanda nr. 201

Tipografia *S.R.L. Luminvideo*
Republica Moldova, Chișinău, bd.Moscova 5.