

**INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A REPUBLICII
MOLDOVA**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 547.057+547.597.057 (043.2)

KULCIȚKI VEACESLAV

**SINTEZA COMPUȘILOR TERPENICI CU FUNCȚIONALIZARE
AVANSATĂ PRIN METODE BIOMIMETICE**

SPECIALITATEA 143.01 CHIMIE ORGANICĂ

Autoreferatul tezei de doctor habilitat în chimie

CHIȘINĂU, 2017

Teza a fost elaborată în laboratorul “Chimie a Compușilor Naturali și Biologic Activi”, Institutul de Chimie al Academiei de Științe a Republicii Moldova

Consultant științific:

UNGUR Nicon, doctor habilitat, conferențiar-cercetător, specialitatea 143.01 Chimie organică

Referenți oficiali:

GULEA Aurelian, doctor habilitat, profesor, academician al AȘM, Universitatea de Stat din Moldova

GUȚU Iacob, doctor habilitat în chimie, profesor, Universitatea de Stat din Moldova

MANGALAGIU Ionel, doctor, profesor, Universitatea „Alexandru Ioan Cuza” din Iași, România

Componenta consiliului științific specializat: (conform ordinului nr. 614/CȘS al C.N.A.A.)

MACAEV Fliur, doctor habilitat în chimie, profesor cercetător – președinte

GORINCIOI Elena, doctor în chimie, conferențiar universitar – secretar științific

ARÎCU Aculina, doctor habilitat în chimie, conferențiar cercetător

BOBEICĂ Valentin, doctor habilitat în chimie, profesor universitar

JUNGHIETU Grigore, doctor habilitat în chimie, profesor universitar

Susținerea va avea loc la *21 septembrie 2017 ora 14-00* în ședința Consiliului științific specializat *DH 05.143.01-02* din cadrul Institutului de Chimie al Academiei de Științe a Republicii Moldova, strada Academiei, 3, Chișinău MD-2028, Republica Moldova

Teza de doctor habilitat / Autoreferatul tezei de doctor habilitat pot fi consultate la biblioteca Institutului de Chimie al Academiei de Științe a Republicii Moldova și la pagina web a C.N.A.A. (www.cnaa.md). Autoreferatul a fost expediat la *17 august 2017*

Secretar științific al Consiliului

semnătura

GORINCIOI Elena

științific specializat

doctor în chimie

Consultant științific

semnătura

UNGUR Nicon

doctor habilitat în chimie

Autor

semnătura

KULCIȚKI Veaceslav

doctor în chimie

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei

Chimia organică reprezintă una din domeniile de bază a științei moderne. Dacă încercăm să enumerăm cauzele ce stau să definească locul deosebit al acestei verigi din lanțul cunoașterii umane, două aspecte majore pot fi puse în evidență: forța cognitivă și cea creativă. Ambele sunt suficient de clare și între ele există o relație profundă. În primul rând noi tindem în aspirațiile noastre de cercetare să găsim explicație proceselor din mediul înconjurător. Chimiștii văd viața prin prisma reacțiilor chimice: celor ce au loc în fiecare celulă a corpului uman, reacții care au loc în lumea microorganismelor invizibile, dar cu o prezență plenipotentă, reacții ce afectează permanent mediul înconjurător al Terrei și chiar reacții ce le definim intuitiv în spațiul extraterestru. În consecință, această ardoare cognitivă trezește în noi dorința inevitabilă de a crea noi materii, de a produce noi substanțe, pe care le considerăm a fi utile în viața cotidiană. Rolul crucial al sintezei organice în acest proces continuu este pe larg recunoscut. El se datorează unui spectru infinit de substanțe care pot fi construite în baza lanțurilor atomilor de carbon. Într-adevăr, această circumstanță unică transformă sinteza organică într-o aventură creativă pe măsura unei Odisei veritabile. De aceea pentru a “supraviețui” și a ajunge pe “tărâmurii” dorite, chimistul organic se bazează pe o strategie pe cât de simplă, pe atât de ingenioasă: de a reproduce ceea ce creează natura prin tot ce ne înconjoară, bazându-se pe ipoteza că nimic în natură nu este fără un scop definit și oricare compus chimic oriunde ar fi identificat, într-un fel sau altul ne poate servi la ceva cu folos. Această abordare strategică, de fapt, reflectă una din particularitățile de bază a omului ca ființă socială: noi construim viața prin mimarea la tot ce ne înconjoară. Pentru chimiștii organici aceasta înseamnă identificarea țintelor din șirul compușilor naturali și reproducerea lor pe căi sintetice.

Mai mult ca atât, propulsarea acestei abordări la un nivel mai superior include nu numai sinteza compușilor definiți ca scop final. Mult mai profundă este abordarea ce include identificarea căilor biochimice care conduc la țintele sintezei în celula vie, ca mai apoi acestea să fie reproduse în mod similar pe căile sintezei chimice *in vitro*. Acest aparent “ideal” a reușit să se afirme în arsenalul chimiei organice sintetice moderne fiind definit ca **strategie de sinteză biomimetică**.

O examinare atentă a substanțelor chimice, fără de care astăzi viața ar fi inimaginabilă, ne face să concluzionăm că majoritatea din ele reprezintă “mimări” a compușilor naturali: de la bioregulatorii cu masă moleculară mică (farmaceutice, feromoni, agrochimice) până la polimeri și compozite supramoleculare (textile, cauciucuri și mase plastice). Abordarea tuturor acestor exemple iese cu mult

peste limitele și scopurile prezentei lucrări. Ne-am limitat în aceasta la utilizarea strategiei biomimetice în sinteza chimică a unor clase importante de compuși terpenici cu structură complexă și funcționalizare înaltă [1],[2],[3],[4].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare

Terpenii reprezintă o familie enormă de compuși naturali, cu o diversitate impresionantă și practic infinită atât a scheletului carbonic, cât și a modului de funcționalizare cu heteroatomi. Este deja recunoscut, că această diversitate este cauzată de etapele finale a procesului de biosinteză. Această opinie a fost confirmată de numeroase studii biosintetice care au demonstrat, că precursorii comuni ai tuturor familiilor terpenice sunt numai câțiva oligomeri cu catenă deschisă ai dimetilalilpirofosfatului (DMA-OPP): geranilpirofosfatul (Ger-OPP), farnezilpirofosfatul (Far-OPP), geranilgeranilpirofosfatul (Ger-Ger-OPP) și unii oligomeri superiori. Căile biosintetice către acești reprezentanți primari de bază includ două etape esențiale: prima este sinteza DMA-OPP pe cale mevalonică (CM) sau mevalonat-independentă (CMI), care împreună cu precursorul sau izopentenilpirofosfat (IP-OPP) reprezintă unitățile terpenice elementare ce conțin 5 atomi de carbon (C₅).

Cea de a doua etapă este cuplarea fragmentelor C₅ de DMA-OPP ce conduce la poliizoprenoide cu catena deschisă și compoziția C₁₀ (monoterpene), C₁₅ (sesquiterpene), C₂₀ (diterpene), C₂₅ (sesterterpene), C₃₀ (triterpene), precum și oligomerii superiori. Alcoolii rezultați ai hidrolizei grupei pirofosfat sunt cunoscuții geraniol, farnesol, geranilgeraniol și seria oligomerilor mai superiori numiți generic poliprenoli.

Ambele aceste etape sunt similare (practic identice) în toate celulele organismelor vii, de aceea ele nu aduc diversitate structurală. Aceasta apare odată cu următoarele două etape de biosinteză, care sunt profund specifice și joacă un rol crucial în extinderea explozivă a structurilor terpenice posibile. Aceste etape sunt reacțiile de ciclizare-izomerizare și reacțiile de funcționalizare/degradare care au loc preponderent în urma proceselor oxidative. Enzimele ce catalizează aceste transformări "in vivo" sunt ciclazele și oxidazele. Din punct de vedere mecanistic, terpen-ciclazele reprezintă un exemplu foarte interesant de biocataliză, deoarece acțiunea lor este însoțită de o varietate largă de transformări, care în afară de ciclizări mai includ migrări de ioni de hidrură, transformări Wagner-Meerwein precum și alte regrupări ale scheletului carbonic.

La momentul actual sunt acceptate două mecanisme de bază a ciclizării terpenoidelor. Primul mecanism se datorează abilității legăturilor duble în catena precursorului liniar de a acționa ca

nucleofil într-un atac de tipul S_N2 - asupra grupei pirofosfat, ce conduce la eliminarea ultimei și formarea unei noi legături C-C. Acest tip de ciclizări este catalizat *in vivo* de ciclaze clasa I.

Al doilea mecanism de ciclizare include o cascadă de reacții, inițiată de o protonare selectivă a unei legături duble, urmată de atacul electrofil al ionului de carboniu format asupra următoarei legături duble din catenă. Acest tip de ciclizări este catalizat *in vivo* de ciclaze clasa II.

Ambele mecanisme de ciclizare includ formarea ionilor de carboniu intermediari, care se pot stabiliza pe diferite căi, inclusiv deprotonare, migrare de ion de hidrură, regrupări de schelet sau adăptia electrofililor externi. De aici și ramificarea spectaculoasă a structurilor potențiale în compuși terpenici ciclici.

Și în cele din urmă ultima etapă care definește diversitatea structurală a compușilor terpenici e bazată pe procese de funcționalizare enzimatică selectivă, procese care sunt, de regulă, oxidative și se rezumă la introducerea în moleculă a diferite grupe funcționale, în primul rând a celor oxigenate, dar nu numai. Enzimele responsabile de aceste transformări sunt în majoritate oxidazele, iar în rezultat scheletul carbonic este “decorat” cu o pleoră de grupe funcționale heteroatomice.

Etapele biosintetice descrise mai sus au inspirat chimiștii organici în elaborarea metodelor de sinteză a moleculelor complexe care să transforme substratele terpenice exact în modul în care o fac enzimele în procesul biogenetic, adică să mimeze mecanismele de biosinteză cunoscute. Partea cea mai dificilă a acestei abordări e legată anume de mecanismele de biosinteză, studierea cărora reprezintă o problemă majoră în biologia moleculară și chimia bioorganică, legată în primul rând de identificarea și izolarea enzimelor responsabile pentru fiecare etapă de biosinteză a compușilor terpenici individuali.

Scopul și obiectivele lucrării

În virtutea faptului că majoritatea compușilor terpenici care reprezintă interes practic au schelete carbonice complexe și funcționalizare avansată cu heteroatomi, scopul primordial al acestei lucrări a fost elaborarea metodelor de sinteză a diverse clase de compuși terpenici prin combinarea aleatorie a proceselor biomimetice de oligomerizare, ciclizare, regrupare și funcționalizare dirijată. Pentru a atinge scopul propus, au fost trasate o serie de obiective specifice, care au definit structura și au contribuit la realizarea prezentei lucrări. Ele sunt următoarele:

- Utilizarea reacțiilor de oligomerizare pentru sinteza compușilor terpenici liniari α,ω -bifuncționalizați, cu configurația dirijată a legăturilor duble, precum și cu funcționalizare selectivă în interiorul catenei;

- Studiul căilor de sinteză a compușilor terpenici α,ω -bifuncționalizați prin funcționalizare selectivă directă a derivaților terpenici corespunzători;
- Studiul reacțiilor de ciclizare biomimetică a compușilor terpenici cu catena deschisă α,ω -bifuncționalizați;
- Studiul reacțiilor de ciclizare biomimetică a compușilor terpenici cu grupe funcționale specifice intercalate în interiorul catenei;
- Utilizarea proceselor de degradare-regrupare pentru sinteza unor familii de terpenoide ciclice;
- Utilizarea proceselor oxidative, inclusiv a celor radicalice spațiale pentru funcționalizarea post-ciclizare a legăturilor C-H neactivate;
- Utilizarea mediilor neconvenționale, cum ar fi lichidele ionice sau soluțiile apoase în realizarea transformărilor biomimetice;
- Sinteza unor compuși terpenici naturali sau precursori avansați în baza proceselor biomimetice elaborate.

Metodologia cercetării științifice

Cercetările efectuate în cadrul tezei curente s-au bazat pe metodele chimiei organice de sinteză, care includ efectuarea transformărilor *in vitro* la scară de laborator, izolarea produșilor de reacție individuali și identificarea structurii lor cu utilizarea metodelor chimiei analitice moderne. Dintre acestea menționăm cromatografia în strat subțire, cromatografia de coloană, cromatografia lichidă de performanță înaltă și de gaze, spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară, în infraroșu, spectrometria de masă și analiza elementală. În compușii optic activi de origine naturală, confirmarea stereochemiei absolute a fost realizată pe calea studiului spectrelor de dicroism circular.

Noutatea și originalitatea științifică

Datorită complexității mecanismului biosintetic celular, în cadrul prezentei lucrări a fost înaintată ipoteza de intercalare aleatorie a proceselor de oligomerizare, ciclizare și funcționalizare care conduc la compuși terpenici cu structură complexă. Pentru a verifica această ipoteză, a fost pusă problema de a alterna în mod flexibil procesele de funcționalizare chimică a substratelor terpenice cu cele de ciclizare/regrupare, odată ce nu este cunoscut care este succesiunea reală a acestora *in vivo*. O astfel de strategie care reproduce în mod aleatoriu etapele biosintetice posedă un potențial avansat în elaborarea noilor căi de sinteză a diverselor clase de compuși terpenici cu structură complexă.

Aplicarea ei la studiul ciclizării superacide a substratelor terpenice funcționalizate la extremitățile catenei sau în interior a permis de a controla selectivitatea procesului de ciclizare. Astfel, includerea unei grupe funcționale la extremitatea ω - a catenei izoprenice a permis de a iniția selectiv procesul de ciclizare din interiorul catenei, inhibând, astfel, legătura dublă terminală, iar plasarea unei grupe funcționale în interiorul catenei a permis de a suspenda selectiv cascada de ciclizări. În ambele cazuri produșii de reacție au fost compuși parțial ciclizați, cu grupe prenil pendante la scheletul policiclic.

În același timp, aplicarea unor abordări sintetice de degradare a permis accesul la unele familii de compuși terpenici cu schelet regrupat, inclusiv compuși naturali izolați din organisme terestre și marine.

Și nu în ultimul rând, a fost demonstrată posibilitatea utilizării proceselor radicalice pentru funcționalizarea post-ciclizare a sesterterpenoidelor tetraciclice. A fost efectuată, astfel, pentru prima dată funcționalizarea compușilor scalaranici în mod selectiv în ciclul B, prin substituția atomilor de hidrogen neactivați cu atomi de clor, eliminare succesivă a acidului clorhidric și transformări ulterioare a legăturii duble rezultante.

Utilizarea proceselor de degradare oxidativă prin ozonizare a condus la elaborarea unor metode eficiente și inofensive pentru mediu de sinteză a unor compuși labdanici degradați, inclusiv cu relevanță industrială.

Rezultatele principial noi pentru știință și practică obținute

În cadrul tezei curente a fost demonstrată viabilitatea combinării succesive a diferitor procese biomimetice pentru sinteza compușilor terpenici cu diverse structuri. Faptul complexității avansate a căilor biogenetice care conduc la diversitatea enormă a terpenoidelor a permis de a înainta ipoteza intercalării etapelor biosintetice în mod flexibil. Această abordare strategică a fost numită *Sinteză Biomimetică Aleatorie*. În urma verificării și valorificării ipotezelor înaintate în cadrul îndeplinirii lucrării curente, au fost realizate sinteze ale reprezentanților a 15 clase diverse de compuși terpenici.

Semnificația teoretică

Relevanța teoretică primordială a lucrării se bazează pe posibilitatea de utilizare a principiului biomimetic aleatoriu în planificarea sintezelor compușilor naturali cu structură complexă. De asemenea, aplicarea unui mecanism original de ciclizare a compușilor terpenici liniari pe calea protonării selective a unei legături duble interne și studiul profund al compușilor naturali care pot fi

astfel obținuți, a condus la identificarea unei noi super-familii de terpenoide ciclice cu grupe prenil terminale pendante [5],[6].

Alt aspect teoretic relevant al lucrării este definit de influența majoră a grupelor funcționale din scheletul terpenoidelor asupra reacțiilor de ciclizare/regrupare *in vitro*. Aceasta permite de a elabora căi de sinteză foarte eficiente a terpenoidelor complexe. Completarea acestor metode cu reacțiile de funcționalizare spațială post-ciclizare lărgesc și mai mult arsenalul de metode sintetice disponibile pentru generarea întregii diversități structurale a terpenoidelor, pregătind astfel terenul pentru studii profunde ale utilității compușilor terpenici în ansamblu.

Valoarea aplicativă a lucrării

În urma verificării și aplicării ipotezelor înaintate în cadrul îndeplinirii lucrării curente, au fost realizate sinteze ale reprezentanților următoarelor clase de compuși terpenici:

1. Compuși monoterprenici bifuncționalizați cu schelet al geraniolului;
2. Compuși norsesquiterpenici cu schelet austrodoranic;
3. Compuși sesquiterpenici bifuncționalizați cu schelet al farnesolului;
4. Compuși sesquiterpenici cu schelet *seco*-eudesmanic;
5. Compuși homosesquiterpenici cu schelet biciclic al halimanilor;
6. Compuși diterpenici polifuncționalizați cu schelet al geranilgeraniolului;
7. Compuși diterpenici cu schelet sacculatanic;
8. Compuși diterpenici cu schelet spongianic regrupat;
9. Compuși sesterterpenici cu schelet al geranilfarnesolului, analogi ai poliprenolilor;
10. Compuși sesterterpenici bifuncționalizați cu schelet al biciclogeranilfarnesolului;
11. Compuși sesterterpenici cu schelet cheilanthanic;
12. Compuși sesterterpenici cu schelet cheilanthanic regrupat;
13. Compuși sesterterpenici cu schelet scalaranic polifuncționalizat;
14. Compuși triterpenici polifuncționalizați cu schelet biciclic al biciclofarnesilfarnesolului;
15. Compuși triterpenici polifuncționalizați cu schelet biciclic al neopolipodatetraenelor.

Din șirul acestora putem evidenția metaboliți secundari izolați din surse terestre și marine, feromoni, precursori ai unor compuși cu activitate biologică avansată și substanțe care și-au găsit aplicație în calitate de componente ale aromelor în industria parfumerică și cosmetică. Aspectul cel mai important în acest context este reprezentat de faptul că în calitate de materie primă pentru

majoritatea sintezelor au fost utilizați compuși izolați din surse vegetale disponibile în Republica Moldova la scară industrială, ceea ce permite proiectarea diverselor aplicații practice ale acestora. În particular, prezintă un interes practic avansat elaborarea metodei integrate de sinteză a scalaranilor și cheilantanilor în baza sclareolului disponibil din deșeurile producerii uleiului eteric de salvie.

De asemenea, inițierea studiilor reacțiilor de degradare ozonolitică în medii apoase a condus la brevetarea unei metode eficiente de obținere a sclareoloxidului [7] – compus important, care a fost utilizat în industria tutunului [8],[9] prin contribuția directă a autorului.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere

În procesul de cercetare definit de obiectivele tezei au fost obținute următoarele rezultate științifice:

1. Sinteza compușilor terpenici α,ω -bifuncționalizați prin metoda oxidării directe a substratelor cu catena deschisă;
2. Sinteza compușilor terpenici α,ω -bifuncționalizați prin metoda oligomerizării fragmentelor α,ω -bifuncționalizate;
3. Sinteza compușilor terpenici cu funcționalizare selectivă în interiorul catenei prin metoda oligomerizării fragmentelor α,ω -bifuncționalizate;
4. Sinteza compușilor terpenici analogi ai poliprenolilor pe calea oligomerizării în două etape.
5. Inițierea selectivă a secvenței de ciclizare a substratelor sesqui- și diterpenice α,ω -bifuncționalizate de la legăturile duble interne. Sinteza biomimetică a diterpenoidelor sacculatanice.
6. Suspendarea selectivă a cascadei de ciclizări în substratele cu funcționalizare în interiorul catenei. Sinteza biomimetică a sesterterpenoidelor cheilantanice.
7. Sinteza compușilor terpenici ciclici cu prenilare pendentă pe calea oligomerizării post-ciclizare.
8. Elaborarea proceselor cu regrupări de schelet pentru sinteza compușilor terpenici de structură perhidrindanică, *abeo*-cheilantanice, halimanică și neopolipodatetraenică;
9. Utilizarea proceselor de degradare oxidativă pentru sinteza compușilor cu schelet perhidrindanic sau oxa-heterocyclic.
10. Funcționalizarea selectivă a compușilor sesterterpenici de structură scalaranică prin procese radicalice spațiale.

11. Utilizarea lichidelor ionice în calitate de mediu de reacție pentru ciclizările biomimetice ale terpenoidelor.

Implementarea rezultatelor științifice

Implementarea rezultatelor științifice menționate mai sus s-a exprimat în sintezele unor compuși naturali sau precursori apropiați. Aceștea sunt:

- α -terpineolul – component monoterpenic important al uleiurilor eterice vegetale;
- 9-hidroxiğeranildiacetatul – component al feromonului gândacului răpitor australian;
- 6-hidroxiğeranilgeraniolului – metabolit secundar izolat din fungii speciei *Boletinus cavipes* cu activitate biologică de inhibare a peroxidazei în celulele microfage;
- 19-acetyl-sacculata-11,19-diol – precursor imediat al 19-hidroxisacculat-11-alului natural;
- austrodoralul - metabolit secundar cu rol ecologic important identificat în nudibranhiile antarctice *Austrodoris Querguelensis*;
- acidul austrodoric – metabolit secundar, izolat din *Austrodoris Querguelensis*;
- precursorul avansat al norrisolidei – compus cu activitate citotoxică manifestată printr-un mecanism unic de acțiune bazat pe fragmentarea ireversibilă a aparatului Golgi, izolat din nudibranhii *Chromodoris Norrisi*;
- sclareoxidul – compus heterocyclic bis-norditerpenic de relevanță industrială.

Aprobarea rezultatelor științifice

Aprobarea rezultatelor științifice ale lucrării a fost asigurată prin o participare largă la manifestările științifice naționale și internaționale, în cadrul cărora au fost prezentate cele mai importante realizări la tema tezei în forma comunicărilor orale și postere. Dintre acestea se poate menționa simposiumul internațional “Chemistry & Biology of Marine Organisms”, Kolympari, Creta, Grecia (2003), seria de conferințe internaționale a Societății de Chimie din Moldova “Achievements and perspectives of modern chemistry”, Chisinau, Moldova (2003, 2007, 2009, 2014), conferința Ucraineană de Chimie Organică, Odessa, Ucraina (2004), congresul al XI-lea MaNaPro, Sorrento, Italia (2004), simposiumul internațional “Advanced Science in Organic Chemistry”, Sudak/Miskhor, Ucraina (2006, 2010), seria de conferințe internaționale de chimie din România, Rmn. Vâlcea, România (2006, 2010, 2012), conferința internațională “Netzwerktagung der Alexander von Humboldt-Stiftung”, Darmstadt, Germania (2008), conferința internațională Humboldt-Kolleg „Cooperation and Networking of Universities and Research Institutes – study by doing research”

NANO-2011, Chisinau, Moldova (2011), cea de-a XXIII-a sesiune de comunicări științifice “Progrese în știința compușilor organici și macromoleculari” din cadrul Zilelor Academice Iașene, Iași, România (2011), Conferința-Simposium International “Ecological Chemistry 2012”, Chișinău, Moldova (2012), conferința Societății de Fitochimie a Europei “Phytochemicals in Medicine and Pharmacognosy”, Piatra Neamț, Romania (2014).

De asemenea, au fost făcute o serie de prezentări ale aplicării conceptului de abordare biomimetică în sinteza terpenoidelor la invitația unor colegi de colaborare din afara Republicii Moldova, inclusiv Institutul de Chimie Biomoleculară, Napoli, Italia (2004, 2012), Institutul de Chimie Organică, Universitatea Regensburg, Germania (2008), centrul de cercetare Fraunhofer, Straubing, Germania (2009), Centrul de Științe Marine al Universității Carolinei de Nord, Wilmington, USA (2005, 2015).

Publicațiile la tema tezei

Cercetările prezentate în teza curentă de doctor habilitat au fost publicate pe larg în revistele științifice de profil naționale și internaționale, inclusiv:

- Un articol în monografie internațională colectivă;
- 4 articole de sinteză în reviste cotate ISI, dintre care unul fără coautori;
- un articol de sinteză fără coautori în revistă națională categoria A;
- 17 articole în reviste cotate ISI;
- 3 articole în reviste naționale categoria A, dintre care unul fără coautori;
- 18 comunicări la conferințe științifice internaționale, dintre care 4 comunicări orale în plen și 3 rapoarte fără coautori;
- 3 brevete de invenție

Volumul și structura tezei

Teza de doctor habilitat este expusă pe 238 pagini și include 122 figuri. Lucrarea include 5 capitole, concluzii finale și recomandări. Lista bibliografică enumără 266 titluri.

Cuvintele-cheie

Chimie organică, sinteză organică, terpenoide, ciclizare, regrupare, funcționalizare, ozonizare, biomimetic, prenilare.

CONȚINUTUL TEZEI

Lucrarea prezentată spre atenția comunității științifice include 5 capitole, dintre care primul reprezintă sinteza datelor literare, iar următoarele 4 capitole sunt unite sub titlul comun „Metode de sinteză a compușilor terpenici în baza principiului biomimetic aleatoriu” și includ rezultatele cercetărilor experimentale proprii la subiectul tezei.

1. METODE DE SINTEZĂ ORGANICĂ A UNOR CLASE DE COMPUȘI TERPENICI CU SISTEME CICLICE CONDENSATE SAU PARȚIAL DESCHISE

Sinteza datelor literare a avut ca scop studiul profund al câtorva familii de compuși terpenici cu particularități specifice de structură și mod de funcționalizare cu heteroatomi care sunt produși biogenetic pe căi mai puțin obișnuite. Rezultatele acestui studiu au fost pe larg publicate în ediții naționale și internaționale în forma de articole de sinteză [5],[10],[11],[12].

2. SINTEZA COMPUȘILOR TERPENICI CU FUNCȚIONALIZARE MULTIPLĂ PE CALEA OLIGOMERIZĂRII SAU FUNCȚIONALIZĂRII DIRECTE

2.1. Funcționalizarea directă a terpenoidelor cu catenă deschisă

O metodă importantă de funcționalizare selectivă a terpenoidelor liniare la extremitatea terminală e bazată pe mimarea unei funcționalizări biomimetice post-oligomerizare. În calitate de substrat au fost utilizați derivați ai mono- sesqui- și diterpenoidelor. E de înțeles faptul, că funcționalizarea selectivă a unor astfel de substraturi este o provocare majoră pentru sinteza organică, deoarece folosirea reactivității legăturilor duble cu acest scop este dificilă, odată ce molecula este o polienă. Astfel, metoda de oxidarea alilică cu oxid de seleniu (IV) a fost utilizată cu succes în cazul funcționalizării monoterpenoidelor [13],[14],[15],[16],[17] și sesquiterpenoidelor [18]. În cazul substratelor diterpenice, calea dată nu a fost eficientă, datorită multitudinii pozițiilor alilice și selectivității joase a oxidării terminale. De aceea am utilizat o metodă alternativă de funcționalizare, bazată pe o epoxidare de tip Van Tamelen, scindare și re-olefinare a extremității ω- a catenei diterpenice [19],[20]. În schema retrosintetică din figura 1 este redată această abordare de funcționalizare terminală. Astfel oxidarea selectivă a grupei metil terminale în compusul **1** a fost efectuată în 4 etape sintetice pornind de la derivatul acetilat **2** al geranilgeraniolului comercial **3**, care fiind epoxidat selectiv în oxiranul **4** a fost scindat cu periodat și re-olefinat cu formil,metilmetilentrifenilfosforan.

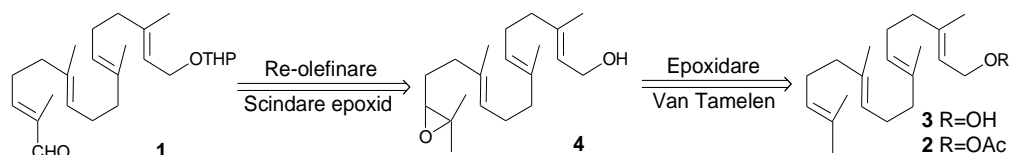


Figura 1. Schema retrosintetică de obținere a diterpenoidelor α,ω -bifuncționalizate prin oxidare directă.

2.2. Sinteza compușilor terpenici cu funcționalizare multiplă pe calea oligomerizării

Necesitatea de a efectua oligomerizarea terpenoidelor „*in vitro*” este dictată de faptul că materiile prime a compușilor respectivi sunt bogate în oligomerii inferiori. Resursele renovabile relevante în aspect economic sunt deșeurile industriei de prelucrare a lemnului în primul rând. Partea majoră a acestor deșeuri sunt monoterpenele. Utilizarea altor terpenoide mai superioare, cum ar fi acidul abietic, sclareolul sau manoolul, la fel necesită oligomerizare pentru a obține acces la sester- sau triterpenoide. De aceea elaborarea proceselor de sinteză care permit de a uni în mod eficient unitățile inferioare reprezintă o prioritate majoră a cercetătorilor din acest domeniu.

Strategia de bază e la fel axată pe o abordare biomimetică modulară, care include conectarea unui fragment terpenic funcționalizat la extremitatea inițială (α -funcționalizare) cu un alt fragment care posedă funcționalizare dublă la ambele extremități α - și ω - ale catenei (figura 2). Din raționamente practice, fragmentul α -funcționalizat poartă o complexitate avansată prin integrarea structurilor ciclice, chiralității, grupelor funcționale heteroatomice. Fragmentul α,ω -bifuncționalizat este de regulă o unitate simplă C_5 sau C_{10} .

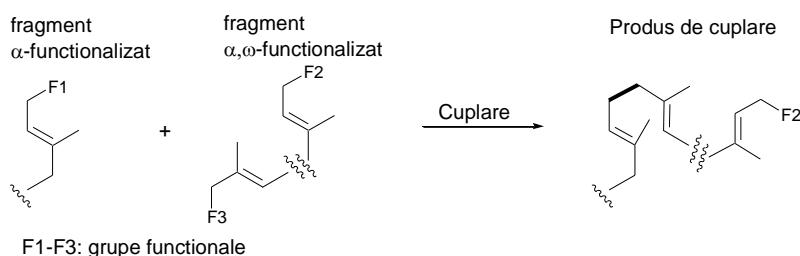


Figura 2. Strategia de oligomerizare a terpenelor pe cale sintetică.

Grupele funcționale care activează procesul de cuplare (F1 și F3) sunt selectate în așa fel ca să alcătuiască o pereche de sintone donor-acceptor, ce pot să se combine și să formeze o nouă legătură C-C. Astfel, prin selectarea riguroasă a acestor grupe, cuplarea fragmentelor terpenice de diferită natură poate fi efectuată cu o regioflexibilitate controlată.

În calitate de echivalenți sintetici ale sintonelor donoare cel mai des sunt utilizate fenilsulfonele litierte, iar a sintonelor acceptoare - halogenurile organice sau compușii carbonilici. Acest set de grupe funcționale a fost utilizat de noi cu succes datorită unei serii de avantaje. În primul rând, introducerea grupelor fenilsulfonice și a celor halogenate sau carbonil poate fi efectuată ușor la majoritatea substratelor terpenice cu utilizarea tehnicilor sintetice de rutină. Randamentele reacțiilor de cuplare variază de la bune la excelente, iar produsul cuplat încorporează grupa fenilsulfonă, care poate fi manipulată în diferite moduri: sau substituită cu hidrogen printr-un proces reductiv, eliminată în olefine sau oxidată în compuși carbonilici. Astfel, pentru a obține acces la compușii diterpenici α,ω -bifuncționalizați [13],[14],[15] au fost folosite două fragmente monoterpenice **5** și **6**, cu grupa fenilsulfonă plasată la capătul α - al catenei dienice, iar atomul de clor – respectiv la extremitatea ω - al partenerului de cuplare (figura 3). Produsul de cuplare **7** a fost obținut cu un randament excelent, iar transformarea lui în *trans*-16-hidroxigeranilgeraniol **8** a inclus eliminarea reductivă a grupei fenilsulfonă și a grupei protectoare tetrahidropiraniil. Diolul **8** este un compus natural care a fost identificat în fungii *Boletinus cavipes* și manifestă activitate de inhibare a formării peroxizilor în celulele de macrofagi. În mod analog, farnezilclorura **9** a fost omologată cu un reziduu C₁₀ bifuncționalizat **10**, care conține grupa fenilsulfonică la extremitatea ω - a catenei [16],[17]. În rezultat a fost obținut compusul sesterterpenic **11**, funcționalizat în interiorul catenei polienice cu grupa fenilsulfonil (figura 4).

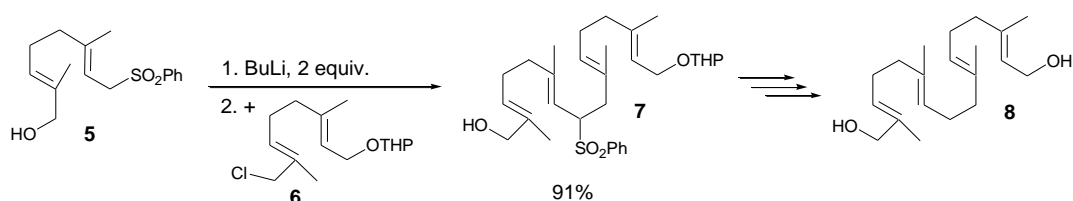


Figura 3. Sinteza *trans*-16-hidroxigeranilgeraniolului prin omologarea precursorilor inferiori.

Folosind în loc de farnezilclorură drimenilbromura optic activă **12** în calitate de partener de cuplare pentru fenilsulfona **10**, a fost obținut un produs de cuplare biciclic **13** cu o catenă laterală pendentă și funcționalizare în interiorul catenei [21]. Astfel, printr-o singură operație, în produsul de cuplare a fost integrat un grad înalt de complexitate prin structura biciclică, catena pendentă, funcționalizare selectivă și chiralitate.

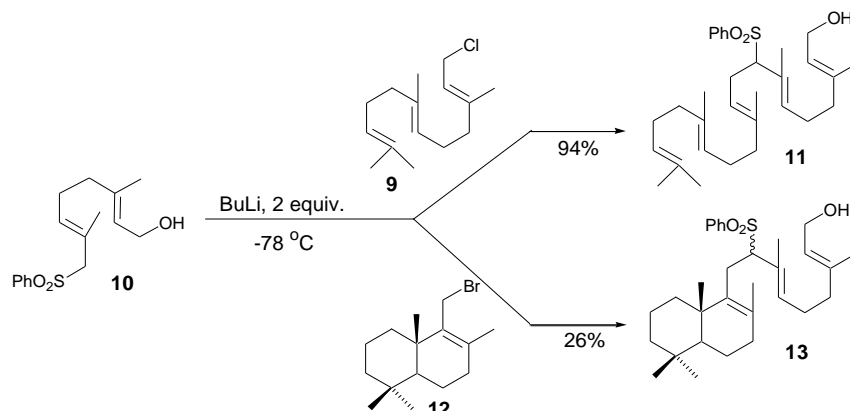


Figura 4. Sinteza derivaților sesterterpenici prin omologarea precursorilor inferiori.

Un exemplu recent ce ține de sinteza terpenoidelor superioare cu structură complexă este reprezentat de compușii biciclici **14** și **15** [22]. Aceștea sunt derivați triterpenici formați în urma oligomerizării sulfonei diterpenice biciclice **16**, obținute din manool **17**. Partenerul de cuplare în acest caz a fost aldehida monoterpentică bifuncțională **18**, sintetizată din geraniol **19** prin eterul benzilic **20** și alcoolul **21**. Succesiunea sintetică integrală este reprezentată în figura 5.

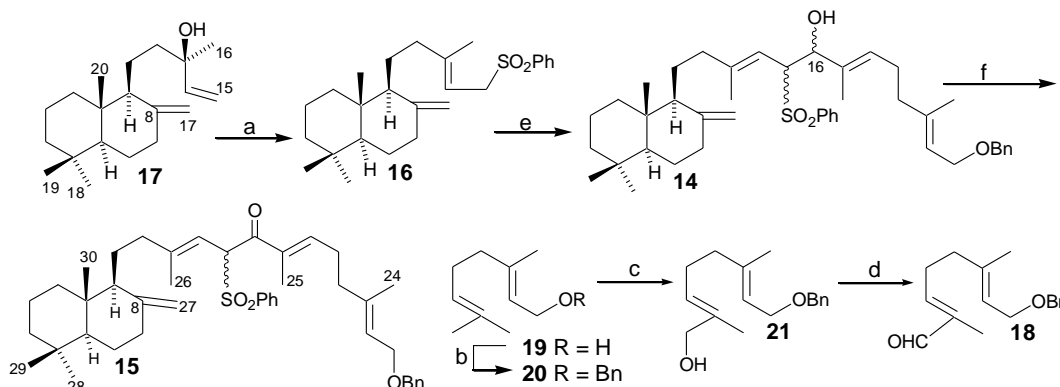


Figura 5. (a) 1. $\text{PBr}_3/\text{Et}_2\text{O}$; 2. $\text{NaSO}_2\text{Ph}/\text{DMF}$, 74% în două etape; (b) NaH , BnCl , TBAI, CH_2Cl_2 , r.t., 12 h, 92%; (c) SeO_2 , EtOH , reflux, 3h, 45%; (d) PCC , CH_2Cl_2 , r.t., 1.5h, 70%; (e) $n\text{-BuLi}/\text{THF}$, apoi +**18**, 66%; (f) oxidare Swern, 73%.

Un exemplu mai specific de oligomerizare este prezentat în sinteza compușilor cu schelet cheilantanic în formă optic activă. Pentru a avea acces la cheilantani cu catena pendentă β -orientată, care sunt larg răspândiți în sursele naturale, a fost elaborată o metodă de sinteză, bazată pe prenilarea post-ciclizare [23]. Metoda, la fel, poate fi abordată ca una biomimetică, deoarece o ciclizare enzimatică a Ger-Ger-OPP și adăuție ulterioară a unei molecule de IP-OPP poate conduce la structura tricyclică a cheilantanilor.

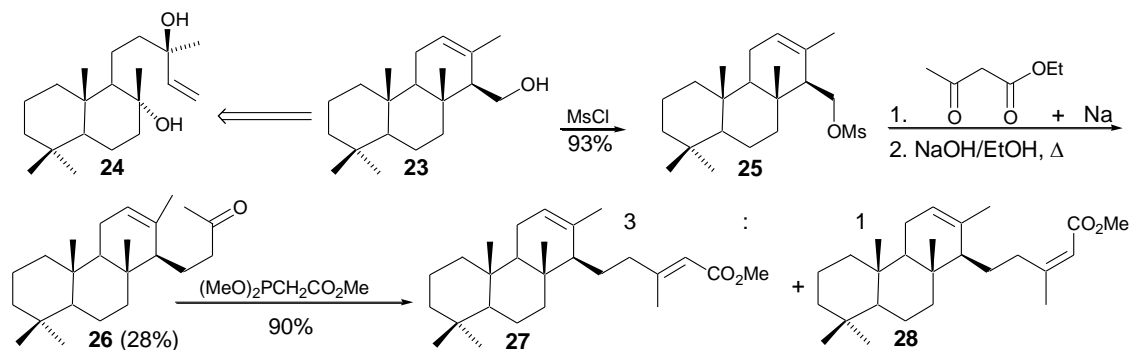


Figura 6. Sinteza cheilantanilor în formă optic activă pe calea oligomerizării post-ciclizare.

În calitate de compus inițial în această cale de sinteză a fost utilizat compusul *ent*-izocopalonic cunoscut **23**, disponibil în câteva etape din sclareol **24** (figura 6). Astfel, transformarea grupei hidroxil primare în una nucleofugă prin mezilare și alchilarea **25** cu enolatul derivat din esterul acetilacetic a condus la cetoesterul respectiv, care în condițiile hidrolizei bazice s-a decarboxilat în metilcetona **26**. E de menționat faptul că aceasta a fost etapa critică a schemei date, randamentul cetonei **26** fiind unul relativ scăzut. Produsul secundar nedorit a fost diena rezultantă de la eliminarea acidului mezilic în condiții bazice. Utilizarea grupei tozil în calitate de nucleofug a redus randamentul produsului de substituție și mai mult, adăugând la concluzia că impedimentele sterice sunt cauza principală a procesului paralel de eliminare și în consecință a unui randament modest al metilcetonei dorite **26**. După cum era și de așteptat, etapa finală de olefinare cu trimetilfosfonoacetat a decurs fără impedimente, ceea ce ne-a permis accesul la esterii **27** și **28** cu structură cheilantanică.

3. SINTEZA COMPUȘILOR TERPENICI CICLICI PRIN SUCCESIUNI SELECTIVE DE CICLIZĂRI

3.1. Sinteza compușilor terpenici parțial ciclizați prin inițierea biomimetică selectivă a cascadei de ciclizări

Elaborarea metodelor selective de funcționalizare a catenelor poliprenice a făcut posibilă utilizarea lor ulterioară în ciclizările de tip biomimetic. Provocarea majoră a acestui tip de transformări este legată de necesitatea de a controla selectivitatea, odată ce diversitatea produșilor posibili din unul și același substrat crește dramatic odată cu numărul unităților izoprenice din moleculă. De aceea, metodele de ciclizare au evoluat spre folosirea temperaturilor mai joase de reacție și utilizarea inițiatorilor acizi mai puternici. E de înțeles faptul că efectuarea reacției la temperatură mai joasă permite de a diminua mobilitatea conformațională a substratului, ceea ce este de fapt o mimare a

acțiunii enzimei, care practic blochează substratul într-o singură conformație, făcând procesul de ciclizare total specific. Acizii solizi cum ar fi ceolitele și rășinile schimbătoare de ioni cu caracter acid au fost de asemenea folosite cu succes în soluționarea acestei probleme. Avantajul lor constă în posibilitatea de organizare a substratului și promovarea ciclizării în condiții apropiate de cele ambientale, însă, din păcate, selectarea lor e bazată mai mult pe principii empirice, ele fiind specifice în raport cu structura substratului, limitându-se astfel versatilitatea procesului. Mai practic din acest punct de vedere s-au dovedit a fi superacizii [1], care la temperaturi mai joase sunt capabili de a iniția cascadele de ciclizări a unui șir larg de terpenoide cu diverse grupe funcționale.

Progresul semnificativ în acest domeniu a fost posibil datorită identificării influenței asupra procesului de ciclizare exercitate de grupele funcționale adiționale plasate în poziții specifice ale substratului liniar. În dependență de natura donor-acceptor a acestor substituenți și locul lor în moleculă, e posibil de a influența selectivitatea căii de ciclizare prin inițierea sau terminarea selectivă a cascadei de ciclizări. Lucrarea de pionerat în acest domeniu a fost legată de eșecul ciclizării pe cale ionică a unui substrat monoterpenic α,ω -bifuncționalizat [24]. S-a dovedit că o grupă funcțională acetoxil plasată la extremitatea terminală a catenei monoterpenice are un efect de inhibare a ciclizării promovate de la legătura dublă terminală. Ulterior, acest lucru a fost demonstrat și pe un substrat sesquiterpenic α,ω -bifuncționalizat **29** [18], care, grație aceluiași fenomen, a fost protonat selectiv la legătura dublă internă și în urma unei monociclizări a format un compus sesquiterpenic monociclic cu grupa prenil terminală pendentă din seria *seco*-eudesmanilor **30** (figura 7).

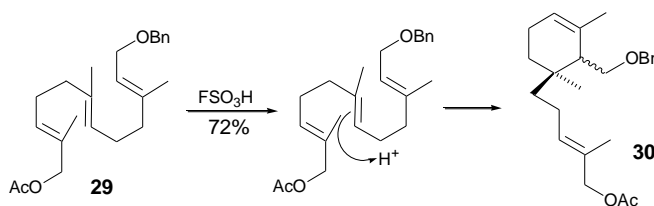


Figura 7. Sinteza biomimetică a compușilor cu schelet *seco*-eudesmanic.

Acest mecanism extraordinar de ciclizare a fost în continuare exploatat cu scopul sintezei biomimetice a diterpenoidelor cu schelet sacculatanic [19],[20],[25]. Astfel, tratarea cu superacid a unui derivat diterpenic **31** cu protecție ortogonală a grupelor alcoolice terminale, a condus la izolarea unui produs de reacție biciclic majoritar cu schelet sacculatanic **32** (figura 8).

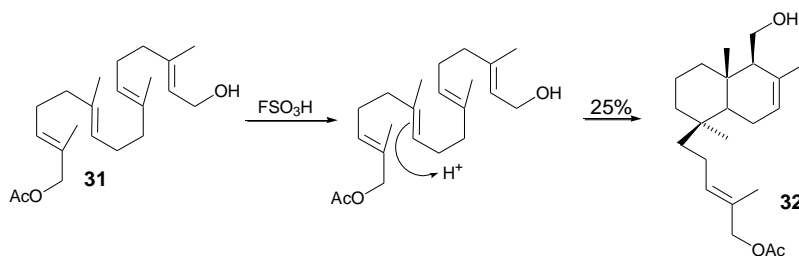


Figura 8. Sinteza biomimetică a compușilor cu schelet sacculatanic.

Necătând la randamentul relativ modest al ciclizării (cca. 25%), valoarea acestui exemplu e dată de către mecanismul unic al reacției, care demonstrează principiul de implicare a grupelor funcționale în orientarea selectivității cascadei de ciclizări. E de menționat faptul, că substratele cu catenă de aceeași lungime, dar fără o grupă funcțională acetoxil- terminală, în condiții similare de reacție se transformă în compuși total ciclizați, fără grupe prenil pendante [1].

3.2. Sinteza compușilor terpenici parțial ciclizați prin suspendarea biomimetică selectivă a cascadei de ciclizări

O cale de ciclizare total diferită a fost identificată la cercetarea substratelor terpenice care conțin legături duble cu configurație alternantă (*trans*- vs. *cis*-). Imboldul spre aceste studii a fost dat de o familie remarcabilă de izoprenoide naturale – poliprenolii. Acești compuși sunt oligomeri superiori ai DMA-OPP cu un conținut de la 5 la 11 reziduuri izoprenice. De regulă ei sunt identificați în plante și sunt considerați precursori biogenetici ai substanțelor policiclice condensate întâlnite în sedimentele fosile [26]. Cu scopul de a verifica această ipoteză, noi am inițiat un program de cercetări a izomerizărilor superacide a unor poliprenoli mai simpli. Au fost selectate substratele cele mai reprezentative, care au configurația legăturilor duble di-*trans*-poli-*cis*.

După cum și era de așteptat, toate substratele cercetate, independent de lungimea catenei (de la C_{25} pînă la C_{55}) au manifestat reactivitate în condițiile tratării cu acid fluorsulfonic la temperatură joasă ($-50\text{ }^\circ\text{C}$ ÷ $-78\text{ }^\circ\text{C}$). Însă din cauza complexității avansate a produșilor de reacție, concluziile despre mecanismul reacției de ciclizare superacidă au fost trase numai pentru substratele cele mai inferioare cu o catenă compusă din 5 reziduuri izoprenice [27][28]. Deoarece la moment nu sunt cunoscute surse sigure de poliprenoli naturali de așa lungime, am efectuat sinteza lor chimică, utilizând o metodă de oligomerizare secvențială C_3+C_2 pentru a adăuga un reziduu izoprenic la geranillinaloolul **33** disponibil comercial (Figura 9). Această metodă de oligomerizare în două etape a fost preferabilă, deoarece regruparea Carrol cu esterul acetil acetic și **33** a condus la un randament

sporit al cetonei **34** cu configurația *cis*- a legăturii duble nou formate. Olefinarea ultimei cu trimetilfosfonacetat a condus la amestecul de esteri **35** și **36**, care au și fost studiați în reacțiile de ciclizare superacidă. Selectarea grupei esterice la extremitatea α - a moleculei a fost dictată de stabilitatea ei avansată în condiții superacide, după cum și de faptul că poliprenolii nativi, cu grupa hidroxil terminală, s-au dovedit a fi mai puțin solubili în solvenții utilizați în astfel de transformări, sedimentându-se la temperaturi joase.

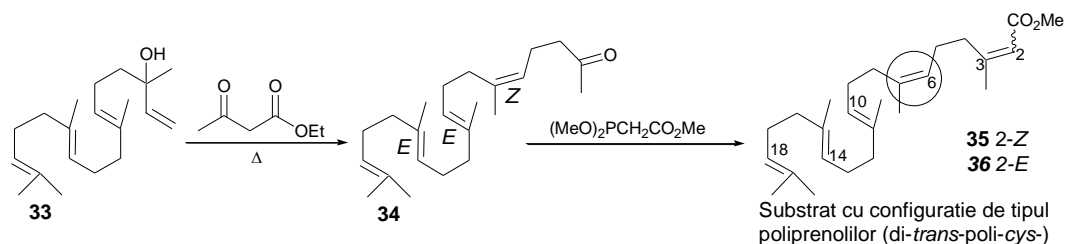


Figura 9. Sinteza compușilor analogi poliprenolilor cu configurația *cis*- a legăturii duble interne.

Ciclizarea ambelor substraturi **35** și **36** a decurs eficient la tratare cu acid fluorsulfonic (figura 10). Producții predominanți de reacție în ambele cazuri au fost compuși triciclici, respectiv **37** și **38**, cu reziduul izoprenic inițial pendent. Acești compuși aparțin familiei de sesterterpenoide cheilantanice și sinteza lor biomimetică s-a dovedit a fi un mijloc preparativ foarte eficient. De fapt utilizarea substratelor **35** și **36** în calitate de precursori sintetici a permis identificarea unui efect unic de influență a configurației legăturilor duble asupra propagării cascadei de ciclizări de tip biomimetic. Datorită prezenței unei legături duble interne cu configurație *cis*- in aceste substrate a fost posibilă suspendarea cascadei de ciclizări la compuși triciclici. Această grupă funcțională joacă un rol crucial în comportamentul conformațional al substratului și oprește secvența de ciclizare printr-un efect steric și mai puțin electronic.

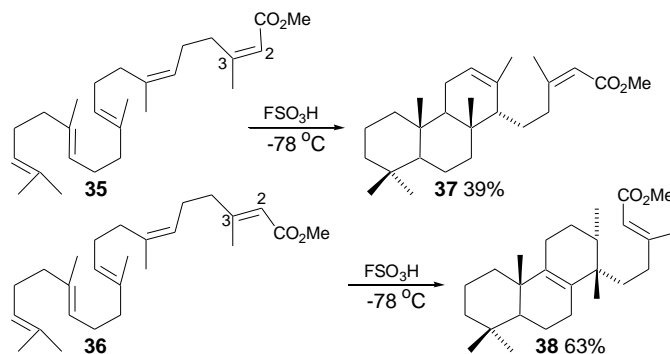


Figura 10. Ciclizarea superacidă a substratelor analoge poliprenolilor. Sinteza biomimetică a cheilantanilor.

Această concluzie surprinzătoare a condus la ideea de a utiliza compuși mai accesibili cu structură biciclică în calitate de substraturi inițiale pentru sinteza cheilantanilor în formă optic activă [29]. Diterpenoida labdanică manool **39** a fost candidatul de preferință. El este un compus relativ accesibil, disponibil din diferite surse vegetale, dar poate fi obținut și din sclareol **34**, produs în Republica Moldova la scară industrială din deșeurile izolării uleiului eteric de *Salvia Sclarea*.

Transformarea manoolului **39** în substratele de ciclizare **40** și **41** a fost efectuată într-un mod similar celui deja discutat mai sus (omologare C₃+C₂). Astfel regruparea Carroll cu ester acetilactic și olefinarea Horner-Wadsworth cu trimetilfosfonoacetat a condus la esterii doriți (figura 11). Ciclizarea lor a decurs în mod analog cu cea a substratelor cu catenă deschisă **35** și **36**, cu deosebirea esențială că în acest caz produșii **37** și **38** au fost optic activi și nu racemate ca în cazul ciclizării substratelor liniare.

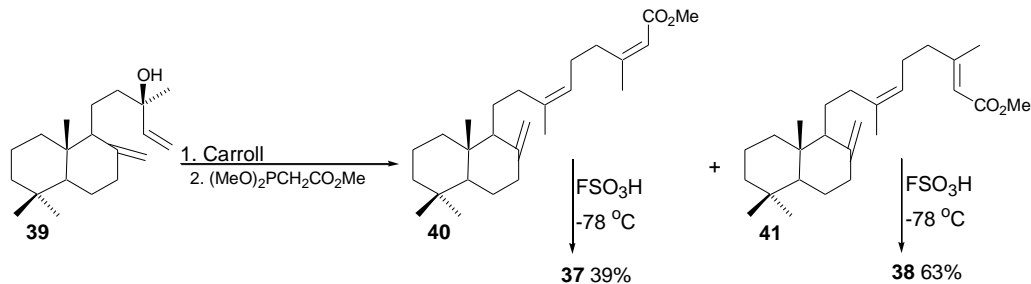


Figura 11. Sinteza biomimetică a cheilantanilor în formă optic activă.

Această metodă reprezintă o contribuție complementară la sinteza alternativă a compușilor cheilantnici, elaborată de noi în cadrul unui studiu separat [23]. Ea are o valoare sintetică avansată datorită simplității și numărului redus de etape. În afară de aceasta, ea include și o metodă rezonabilă de sinteză a compușilor tetraciclici scalaranici, dintre care esterul **42** e produs secundar în aceste transformări, pe lângă cheilantanii **37** și **38** (figura 12).

Concluzia noastră din acest studiu, precum că stereochemia compușilor secundari cu structură scalaranică nu este influențată de configurația *E-Z* a legăturii duble interne în substratul de ciclizare, a permis de a elabora o metodă eficientă de sinteză a scalaranilor și cheilantanilor în cadrul unui proces integrat. Valoarea lui e datorată posibilității de a separa acești produși fără a recurge la metode cromatografice. Astfel, după reacția de ciclizare a substratelor **40** și **41** în amestec, produsul crud este supus hidrolizei bazice. În condițiile selectate esterii scalaranici nu se hidrolizează, iar acizii cu structură cheilantnică pot fi separați pe calea izolării în partea acidă. Partea neutră rămasă reprezintă esterii scalaranici intacti.

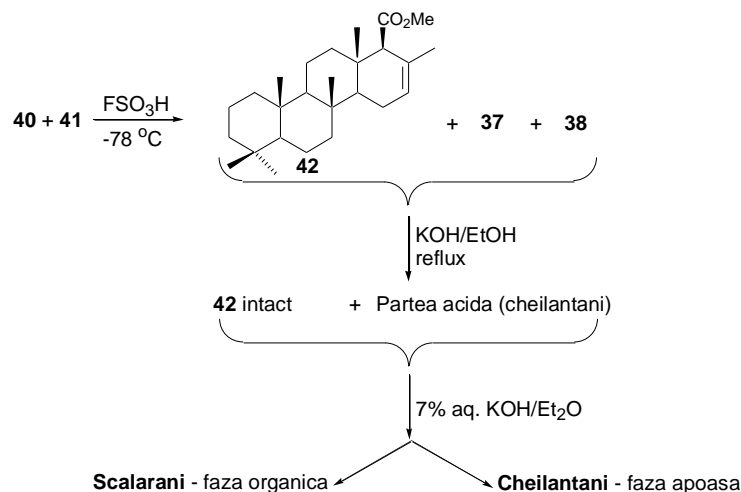


Figura 12. Procesul integrat de sinteză preparativă a compușilor cheilantanici și scalaranici în formă optic activă.

Compușii cheilantanici obținuți au o valoare practică majoră, deoarece sursele naturale disponibile nu permit explorarea cheilantanilor naturali pentru studii mai avansate. În mod special acest lucru se referă la compușii cu schelet cheilantanic regrupat de tipul esterului **38**, analogii cărora în sursele naturale sunt puțin cunoscuți.

Un alt exemplu elocvent de dirijare selectivă a cascadei de ciclizări prin suspendarea acesteia a rezultat din studiul izomerizării superacide a compușilor terpenici cu grupe fenilsulfone intercalate în interiorul catenei alifatică. Obținerea lor a fost prezentată mai sus. În linii generale este greu de prezis comportamentul unor astfel de molecule complexe în reacții de izomerizare superacidă. Studiile anterioare [1] au arătat clar că grupele funcționale fenilsulfone tolerează mediul superacid și fiind anexate la extremitatea capitală a catenei poliprenice conduc la ciclizare completă (figura 13, substrat de tip **A**, reacția **I**).

Dar în cazul integrării grupei fenilsulfonă în interiorul catenei situația se complică. În general sunt posibile două scenarii. Cel mai puțin probabil e scenariul de ne-interferență a acestor grupe funcționale în cascada de ciclizări inițiată de mediul superacid. Astfel un substrat cu structura generală **B** (figura 13, reacția **II**) în condițiile tratării superacide ar conduce la compuși total ciclizați, care ar avea valoare sintetică relevantă, datorită integrării unei grupe funcționale adăugătoare în structura ciclică cu posibilitățile ulterioare de transformare. E greu, însă, de crezut, că o astfel de grupă electronoacceptoare, cum e grupa fenilsulfonă, nu va influența legăturile duble vecine din catenă, micșorându-le nucleofilitatea și contribuind astfel la suspendarea unei cascade de ciclizări.

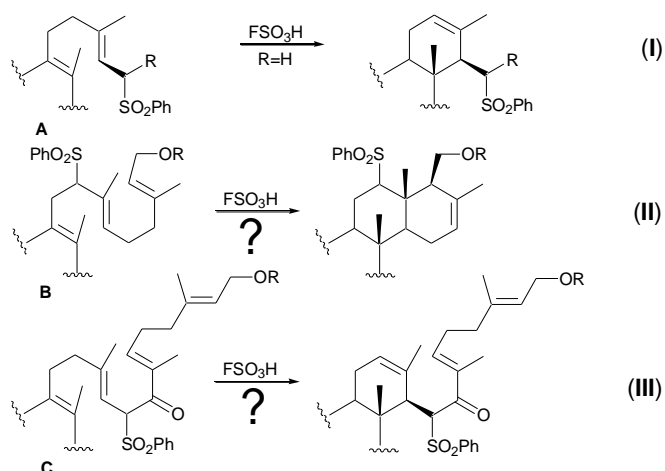
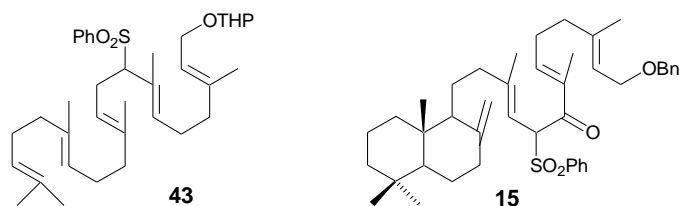


Figura 13. Versiuni ipotetice ale izomerizării superacide a substratelor cu grupe fenilsulfone.

În eventualitatea unui astfel de situații, putem aștepta ca un substrat cu structura generală C (figura 13, reacția III), la tratare superacidă ar conduce la un compus ciclic cu reziduu izoprenic pendent. Un astfel de rezultat reprezintă la fel un interes major, deoarece permite accesul la compuși naturali cum ar fi cheilantani discutați mai sus.



Pentru a elucida aceste particularități subtile ale reactivității în mediu superacid a substratelor de tipul celor susmenționate, au fost sintetizați compușii **43** și **15**, similari fenilsulfonelor **B** și **C**, care au fost supuși condițiilor obișnuite de izomerizare superacidă. Rezultatele au fost total surprinzătoare.

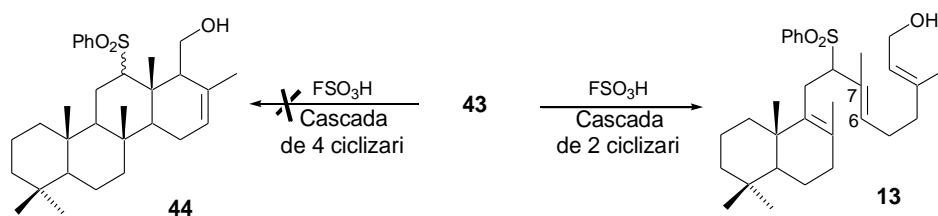


Figura 14. Schema izomerizării superacide a compusului sesterterpentic **43**.

Inițial a fost studiată izomerizarea superacidă a compusului **43** [17],[21]. Includerea grupei fenilsulfonil în interiorul catenei polienice a fost văzută ca o modalitate de a ieși la o extra- grupă funcțională în structura unui eventual produs tetraciclic **44**, obținut prin ciclilizare superacidă în condițiile ipotetice de neinterferență a grupei fenilsulfonil cu cascada de ciclizări (figura 14). Însă

această ipoteză nu a fost confirmată. Astfel, tratarea polienei **43** cu un exces de acid fluorosulfonic la temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a condus la produsul majoritar biciclic **13**, care se formează prin suspendarea selectivă a cascadei de ciclizări de către fenilsulfona intercalată în interiorul catenei.

Acest rezultat poate fi explicat prin protonarea a două centre din molecula substratului **43**: a legăturii duble terminale și a grupei fenilsulfonă (figura 15). Astfel e inițiată o cascada de două ciclizări de la capătul terminal, care nu poate avansa spre tri- sau tetraciclizare din cauza protonării grupei fenilsulfonil și diminuării nucleofilității legăturii duble $\Delta^{6,7}$ printr-un efect alilic pronunțat. În rezultat produsul biciclic **13** se obține prin suspendarea ciclizării și eliminarea grupei protectoare în mediul acid.

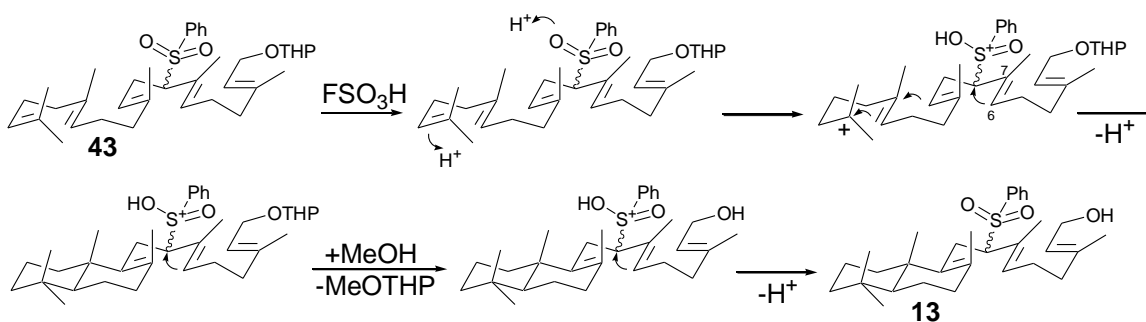


Figura 15. Mecanismul suspendării cascadei de ciclizări de grupa fenilsulfonă intercalată în catena polienică.

3.3. Sinteza compușilor terpenici ciclici în medii de reacție neconvenționale. Ciclizarea superacidă în lichide ionice

Una din cele mai recente direcții de cercetare care au evoluat odată cu realizarea tezei este orientată spre explorarea noilor medii de efectuare a transformărilor biomimetice. E binecunoscut faptul, că la momentul actual, implementarea principiilor chimiei verzi (sustenabile) reprezintă una din prioritățile de dezvoltare globale. Epuizarea resurselor naturale, impactul negativ al poluanților chimici asupra mediului și sănătății oamenilor, concurența acerbă pe piețele mondiale solicită din partea chimiștilor organici elaborarea proceselor sustenabile de sinteză care utilizează materii prime din surse regenerabile și generează cantități minime de produși secundari și deșeuri în cadrul unor procese catalitice cu eficiență înaltă. De aceea în contextul studiului terpenoidelor, ne-am propus să identificăm oportunități de utilizare a noilor sisteme de solvenți, care ar prezenta un pericol mai mic pentru mediul înconjurător cu păstrarea abilității de solvatare a solvenților clasici. Lucrarea de pionerat în acest domeniu a fost folosirea lichidelor ionice în calitate de mediu pentru efectuarea ciclizărilor biomimetice [30],[31]. În cadrul ei a fost demonstrată compatibilitatea lichidelor ionice cu

mediile superacide și decurgerea în aceste condiții a reacțiilor de ciclizare biomimetică a câtorva substrat terpenice. În particular, au fost utilizate două lichide ionice cunoscute: tetrafluoroborura și hexafluorofosfatul de 1-butil-3-metilimidazolium (BMIM-BF₄/BMIM-PF₆). Farnezolul, acetatul și fenilsulfona lui, precum și esterul metilic al acidului farnezoic au fost ciclizați eficient în soluția lichidelor ionice susmenționate la acțiunea acidului fluorosulfonic. Randamente mai mari de 70% ale produșilor ciclici au fost obținute în cazul fenilsulfonei și metilfarnezoatului la utilizarea BMIM-BF₄ în calitate de solvent.

4. APLICAREA PROCESELOR BIOMIMETICE DE REGRUPARE PENTRU SINTEZA UNOR FAMILII DE TERPENOIDE CICLICE

După cum am menționat mai sus, procesele de regrupare a terpenoidelor reprezintă la fel un mijloc foarte des întâlnit în arsenalul biosintetic celular. Din cadrul acestora putem menționa contractarea sau lărgirea ciclurilor, migrarea atomilor sau a grupelor funcționale. De aceea mimarea acestor procese extrem de complexe pe calea sintezei chimice a reprezentat unul dintre obiectivele importante ale lucrării.

4.1. Procese de regrupare prin contractarea ciclurilor. Sinteza acidului austrodoric și austrodoralului

Una din sursele bogate în compuși terpenici regrupați sunt organismele marine, care inspiră în mod continuu chimiștii organici prin diversitatea enormă a arhitecturilor moleculare neobișnuite izolate din șirul metaboliților secundari. Un exemplu pot fi compușii spongianici izolați din spongii, care pe lângă scheletul lor normal **45** includ o serie de compuși înrudiți cu schelete regrupate (Figura 16). Astfel este norrisolida **46** izolată din nudibranchii *Chromodoris norrisi* și care e un agent complex ce provoacă fragmentarea ireversibilă a aparatului Golgi în celule. Originea biosintetică a acestui compus înalt oxigenat a fost postulată în baza structurii spongianice pe calea unei secvențe de degradări oxidative și regrupări de schelet.

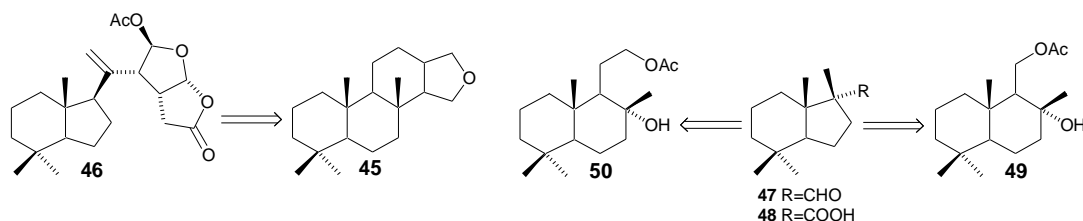


Figura 16. Precursorii biogenetici posibili a unor terpenoide de origine marină.

Austrodoralul **47** și acidul austrodoric **48**, compuși nor-sesquiterpenici cu structură mai simplă, izolați din nudibranchiile doridoide *Austrodoris kerguelenensis*, au fost la fel legați biogenetic de un proces de contractare a ciclului B în scheletului drimanic **49** sau homodrimanic **50** care sunt mult mai răspândite atât în sursele marine cât și terestre.

În baza acestei ipoteze a fost elaborată o procedură biomimetică de sinteză a acidului **48**, pornind de la compuși homodrimanici [32],[33]. Secvența transformărilor care au condus la **48** este reprezentată în figura 17. Astfel acetoxialcoolul homodrimanic **50** a fost deshidratat selectiv apoi epoxidat cu peracid în acetoxiepoxidul **51**. Etapa cheie a fost regruparea acestui epoxid sub influența unui acid Lewis, care prin deschiderea grupei epoxid a declanșat o contractare a ciclului B, formându-se acetoxicetona **52** cu structură perhidrindanică. Această transformare a fost un prim exemplu de contractare directă a ciclului în sesquiterpenoidele homodrimanice și o confirmare a ipotezei biogenetice puse la baza compușilor din familia austrodoranilor.

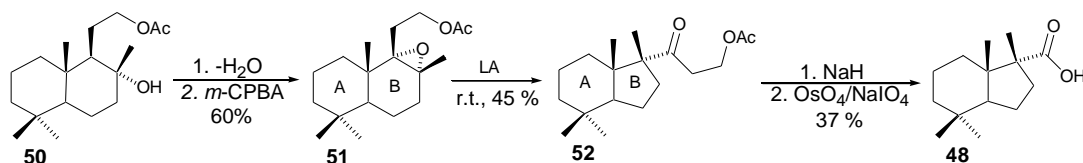


Figura 17. Regruparea biomimetică a substratului homodrimanic. Sinteza acidului austrodoric.

Transformarea cetonei **52** în acidul **48** a inclus două etape simple care au asigurat scindarea a doi atomi de carbon prin eliminarea acidului acetic și oxidarea ceto-olefinei rezultante cu tetraoxid de osmiu în prezență de periodat de sodiu. Datele spectrale (1H RMN, ^{13}C RMN, IR, MS) ale produsului sintetic au fost identice cu cele ale mostrei naturale izolate din nudibranchiile *A. kerguelenensis*.

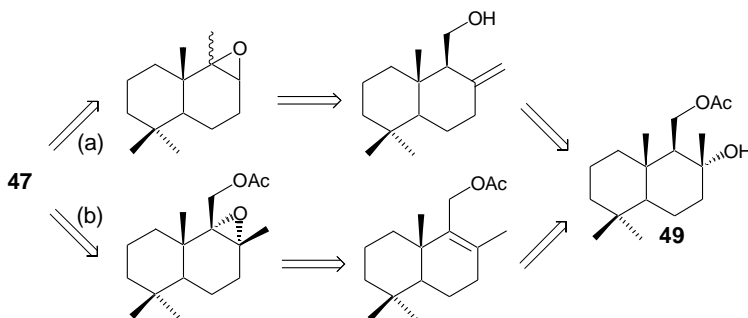


Figura 18. Schemele retrosintetice alternative elaborate pentru sinteza austrodoralului **47**.

Pentru a determina stereochemia absolută a austrodoralului **47** și, de asemenea, pentru a pune la dispoziție cantități mai mari ale acestui compus, necesare pentru testări ale activității biologice, au fost planificate studii sintetice către această aldehydă. Spre regret, conversia acidului austrodoric **48**

sau a esterului metilic respectiv în austrodoral **47** nu s-a încununat cu succes, cel mai probabil din cauza impedimentelor sterice aferente grupei carboxil terțiare. Prin urmare, cu scopul de a obține aldehida **47**, am decis de a explora o cale alternativă de sinteză pornind de la substratul cu structură drimanică **49** [34]. Schema retrosintetică propusă a inclus două căi alternative (a) și (b) reprezentate în figura 18.

Implementarea căii (a) din această schemă nu a condus la rezultatul dorit, produșii de regrupare fiind compuși de migrare a grupei metil din poziția angulară. În schimb realizarea căii (b) a permis sinteza cu succes a aldehidei naturale **47**. Succesiunea transformărilor respective este reprezentată în figura 19.

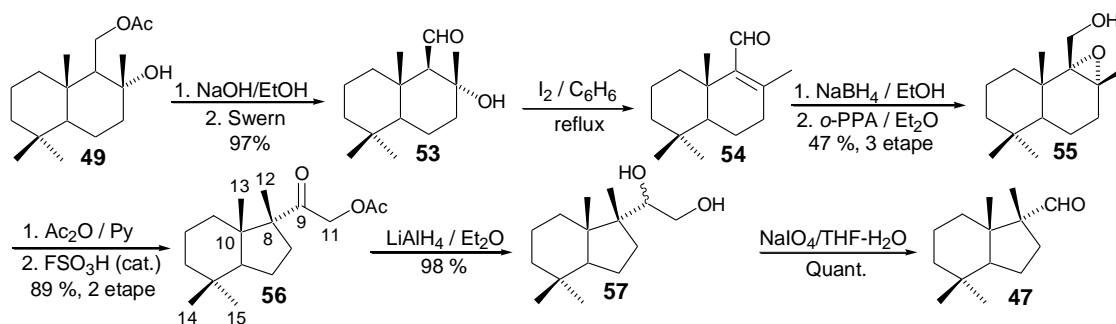


Figura 19. Regruparea biomimetică a substratului drimanic. Sinteza austrodoralului.

Astfel, sinteza a pornit de la oxiacetatul drimanic **49**, deshidratarea selectivă a căruia nu a decurs în mod analog cu substratul homodrimanic **50** (figura 17). Această transformare a fost totuși posibilă în cazul hidroxialdehidei **53**, obținută la hidroliza esterului inițial, urmată de oxidare Swern. Tratarea ultimei cu iod în benzen la reflux a condus exclusiv la aldehida tetrasubstituită **54**. Ultima, după reducere și epoxidare, a dat epoxialcoolul **55**. Acetilarea ulterioară a condus la substratul potrivit pentru reacția de îngustare a ciclului. Pentru aceasta au fost testați mai mulți inițiatori acizi, dintre care acidul fluorsulfonic s-a dovedit a fi cel mai comod, asigurând izomerizarea către cetona **56** în condiții catalitice cu un randament cantitativ. Reducerea ulterioară și scindarea diolului **57** cu periodat a condus la aldehida naturală **47**. Datele spectrale ale austrodoralului sintetic **47** (¹H RMN, ¹³C RMN, MS, [α]_D) au fost identice cu cele ale produsului natural. Austrodoralul sintetic **47** a fost supus unei evaluări preliminare a activității biologice ce a inclus studiul ihtiotoxicității în testul *Gambusia affinis*. Compusul s-a dovedit a fi extrem de toxic în concentrații de peste 10 ppm, ceea ce confirmă ipoteza inițială asupra rolului ecologic a acestui compus în defensiva chimică a nudibranchiilor producătoare.

4.2. Procese de regrupare cu migrarea grupelor funcționale

Exemple de regrupări mai profunde de schelet sunt prezente în diverse aplicații sintetice ale terpenoidelor, necătând la dificultățile legate de necesitatea de a controla o cascadă de etape care afectează mersul și selectivitatea reacției. Ele reprezintă căi biosintetice general acceptate pentru diverse clase de compuși naturali și mimarea lor de asemenea pune la îndemână mijloace sintetice eficiente. În particular, reacția de contractare a ciclurilor, folosită cu succes în exemplul de mai sus pentru sinteza scheletului austrodoranic, la fel, reprezintă o abordare biomimetică relevantă. Etapa-cheie în această sinteză a fost contractarea ciclului în substratul homodrimanic **51** sub acțiunea unui acid Lewis.

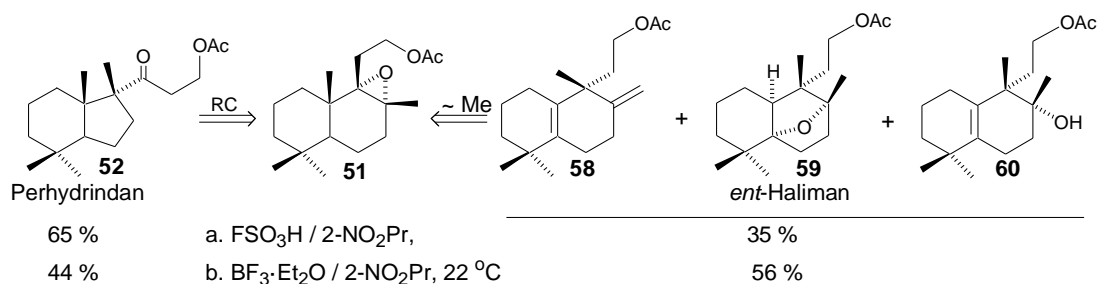


Figura 20. Regrupările biomimetice ale substratului homodrimanic **51**.

Însă randamentul relativ moderat al compusului-țintă cu structură perhidrandanică **52** (cca. 45 %) ne-a făcut să studiem mai profund produșii secundari obținuți la regruparea epoxidului **51** inițiată de diverși inițiatori acizi [35]. Această incursiune în subtilitățile reacției a condus la identificarea tuturor produșilor secundari, care s-au dovedit a fi, la fel, produși de regrupare, însă conform unei căi alternative celei de îngustare a ciclului B. Acest rezultat a stimulat interesul față de posibilitatea de a controla selectivitatea în aceste procese paralele.

Produșii secundari identificați au rezultat în urma unei regrupări de schelet mai profunde (figura 20). Aceasta a inclus o cascadă de migrări de metil și ioni de hidrură, urmate de eliminarea protonului sau heterociclizare, conducând la compușii **58-60** cu structura sistemului biciclic al *ent*-halimanilor. Prin ajustarea condițiilor de reacție, inclusiv a temperaturii, naturii agentului acid și a solventului, s-a reușit de a atinge un control moderat al selectivității către produsul de contractare a ciclului sau către produșii cu schelet biciclic halimanic. Acest exemplu integrează două căi biogenetice diferite spre compuși cu structură perhidrandanică și halimanică. Diferența vădită între reactivitatea acetoxi-epoxidului homodrimanic **51** și analogului drimanic este explicată prin efectul lungimii catenei

laterale asupra stabilizării speciilor ionice de carboniu intermediare care conduc la ambele căi de regrupare scheletală.

Triterpenoidele reprezintă o grupă cu o diversitate structurală dintre cele mai largi în șirul compușilor naturali, incluzând peste 100 schelete identificate în surse naturale. Interesul față de activitatea biologică a triterpenoidelor este permanent alimentat de proprietățile lor relevante antiinflamatorii, antitumorale, anti-HIV, insecticide, precum și eficiența lor în tratarea maladiilor vasculare și metabolice.

În continuarea eforturilor noastre orientate spre sinteza terpenoidelor cu structură complexă în baza conceptului biomimetic aleatoriu, a fost investigată reactivitatea aductului triterpenic biciclic **15**, care include două grupe funcționale heteroatomice intercalate în catena liniară [22]. În contextul rezultatelor obținute cu substratul similar **43**, care la fel include grupa fenilsulfonil intercalată în catena izoprenică [17],[21], izomerizarea superacidă și a sulfonei biciclice **15** a prezentat un vădit interes.

Astfel, în eventualitatea unui efect de influență a grupelor funcționale asupra izomerizării electrophile a scheletului polienic în substratul **15**, un singur act de ciclizare (cele ulterioare fiind inhibate de prezența grupelor cetonă și fenilsulfonă puternic electronoacceptoare) ar putea conduce la compusul triciclic **61** cu un reziduu prenil (geranil) pendent din familia triciclohexaprenolilor (figura 21). Dar și în acest caz nu a fost confirmată ipoteza înaintată. Produsul de reacție **62** s-a dovedit a fi la fel un compus biciclic ca și substratul inițial **15**, însă spre deosebire de el, scheletul carbonic a suferit o regrupare majoră prin migrarea succesivă a ionului de hidrură și a grupei metil din poziția angulară.

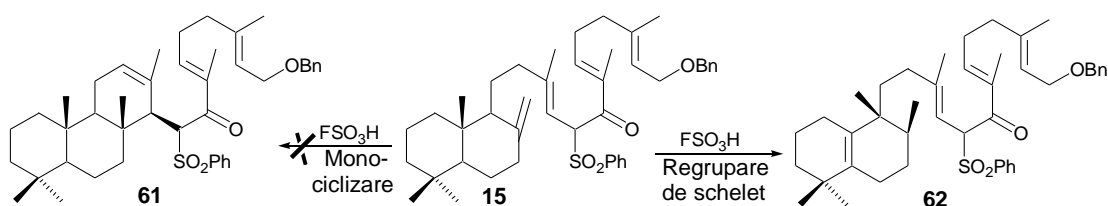


Figura 21. Inhibarea totală a legăturilor duble din catena polienică de grupele funcționale intercalate în catena polienică.

Astfel, prezența a două grupe funcționale intercalate în interiorul catenei a condus la inhibarea totală a tuturor legăturilor duble din catena polienică a unui astfel de substrat terpenic, promovând în schimb un proces mai avansat de regrupare scheletală. Structura produsului regrupat **62** a fost determinată în baza datelor spectrale. E de menționat faptul că acest derivat triterpenic polifuncționalizat poate fi socotit similar cu triterpenoidele din seria neopolipodatetraenelor, în mod

special dacă se ține cont de structura fragmentului biciclic. Ultimul a fost izolat din o linie mutantă a squalen-hopen ciclazei din bacteria procariotă *Alicyclobacillus acidocaldarius* F365A.

5. APLICAREA PROCESELOR BIOMIMETICE DE DEGRADARE-OXIDARE PENTRU SINTEZA TERPENOIDELOR SPECIFIC FUNCȚIONALIZATE.

FUNCȚIONALIZAREA C-H SPAȚIALĂ

Ultimul capitol al lucrării este dedicat transformărilor chimice care conduc la diversitatea structurală a terpenoidelor pe calea integrării grupelor funcționale heteroatomice. În celula vie, introducerea „decorațiilor” heteroatomice la scheletul carbonic, format pe calea oligomerizării, ciclizării sau regrupărilor, este înfăptuită în urma diferitor procese oxidative mediate *in vivo* de enzime din familia citocromilor P450. Pe de altă parte, reproducerea acestor transformări pe calea sintezei chimice reprezintă chiar și astăzi o provocare majoră, date fiind dificultățile legate de lipsa reactivității selective a legăturilor C-H neactivate. Oxidanți puternici, predominant în baza intermediarilor cu structură de radicali liberi, pot pune la dispoziție soluții fezabile pentru această problemă. Procesele aferente sunt deseori acompaniate de degradări de schelet, care la fel reprezintă mijloace eficiente în schemele complexe de sinteză.

În cadrul lucrării au fost depuse eforturi substanțiale în direcția instalării selective a grupelor funcționale heteroatomice la terpenoidele diferitor familii, bazându-se pe transformări oxidative și procese radicalice. Agenți puternici de oxidare, cum este ozonul sau peroxoacizii, au fost utilizați de rând cu specii radicalice generate termic sau pe căi fotochimice. Discuția acestor exemple este prezentată în cele ce urmează.

5.1. Sinteza fragmentului perhidrandanic al norrisolidei

Repertoriul vast al structurilor care au fost identificate din nevertebratele marine până în ziua de astăzi nu are echivalent comparabil în organismele terestre. Mai mult ca atât, pe parcursul ultimilor ani a fost evidențiat un înalt potențial al produșilor naturali de origine marina în calitate de surse sau „ghiduri” (leads) ale medicamentelor cu o gamă largă de efecte farmacologice, inclusiv acțiune antineoplasică, analgezică, imunomodulatorie sau antiinflamatorie. Unul dintre impedimentele ce stau în calea cercetării ulterioare a produșilor naturali de origine marina în calitate de agenți terapeutici este disponibilitatea lor redusă din surse naturale. De aceea au fost întreprinse eforturi considerabile pentru a asigura accesul la aceste substanțe pe calea sintezei chimice.

Descoperirea unei căi eficiente de sinteză a sistemului biciclic perhidrindanic ne-a permis să elaborăm o schemă de sinteză a unui precursor avansat al norrisolidei **46**, structura căreia reprezintă o combinație interesantă între fragmentul lipofilic perhidrindanic și sistemul biciclic înalt oxigenat furofuranic. Strategia retrosintetică propusă spre realizare este reprezentată în figura 22.

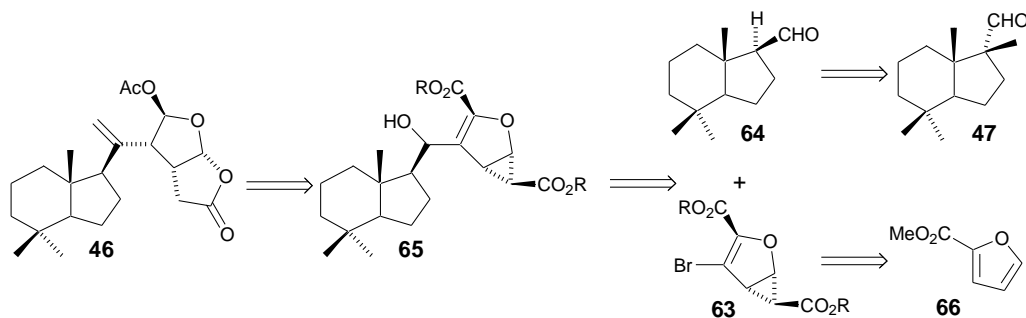


Figura 22. Strategia retrosintetică de obținere a norrisolidei.

Elementul de bază a schemei propuse este cuplarea fragmentelor structurale **63** și **64** cu obținerea aductului **65**, care include toți atomii de carbon ai fragmentului furofuranic al **46**, fiind un precursor imediat al acestuia. Bromura **63** a fost obținută pe calea ciclopropanării asimetrice a metilfuroatului **66** în modul descris în literatură, ea fiind cunoscută ca un fragment important în sinteza compușilor de structură spongianică regrupată. Al doilea fragment de cuplare, aldehida **64** ne-am propus să o sintetizăm din omologul său superior austrodoral **47**, obținerea căreia fiind deja realizată de noi după cum am expus mai sus. Transformarea **47** → **64** a fost planificată pe calea unei degradări oxidative Baeyer-Williger, urmată de eliminarea regioselectivă a restului de acid formic și hidroborare-oxidare a legăturii duble exociclice formate. Cuplarea ulterioară a fragmentelor a fost planificată prin schimbul bromului cu litiu în **63** și tratarea *in situ* cu aldehida **64**.

Etapele care au condus la sinteza aldehydei **64** și cuplarea ulterioară sunt expuse în figura 23 [36],[37]. Astfel, austrodoralul **47** a fost supus oxidării Baeyer-Williger, după care formiatul **67** obținut a fost hidrolizat, iar alcoolul **68** rezultat deshidratat în amestecul de olefine **69**. Această etapa a reprezentat o dificultate majoră din două cauze. În primul rând deshidratarea regioselectivă către izomerul exociclic este destul de greu de atins, deoarece în astfel de reacții predomină de regulă izomerul trisubstituit, termodinamic mai stabil (regula Zaitsev). De asemenea, în urma testării diferitor agenți de deshidratare, s-a observat un proces secundar de migrare a metilului angular vecin, care în unele cazuri era predominant. Necătând la aceasta, s-a reușit totuși de a obține selectiv olefina dorită utilizând reagentul Swern în calitate de agent de deshidratare. Hidroborarea ulterioară a fost efectuată

cu amestecul de olefine dând alcoolii **70** și **71**, care la fel au fost oxidați în amestec, fiind posibilă separarea chromatografică ulterioară a aldehidei dorite **64** de cetona secundară **72**.

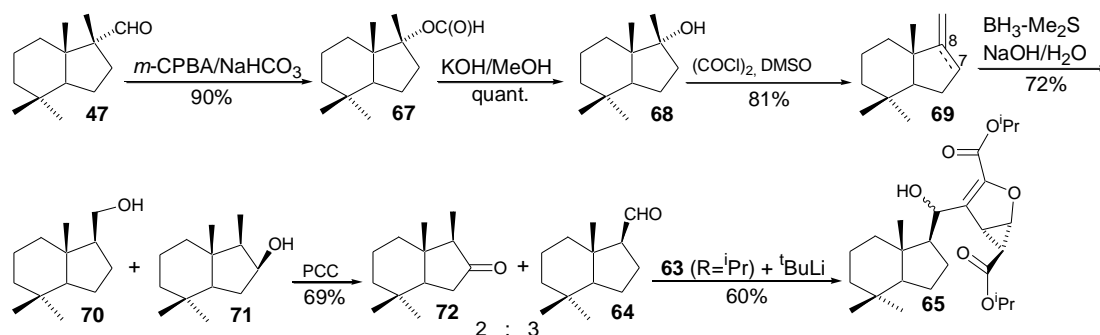


Figura 23. Schema de sinteză a precursorului **65** a norrisolidei.

Cuplarea aldehidei **64** cu fragmentul ciclopropanic **63** a fost efectuată prin tratarea ultimului cu un exces dublu de *t*-BuLi la o temperatură joasă ($-115\text{ }^{\circ}\text{C}$) timp de 15 minute, urmată de interacțiunea cu **64** și prelucrare obișnuită. Produsul de cuplare **65** a fost izolat și structura a fost confirmată prin metode spectrale.

Astfel, utilizând strategia biomimetică de contractare a ciclurilor, urmată de o degradare oxidativă a fost sintetizat un aduct complex **79** care reprezintă un precursor apropiat în sinteza compusului natural norrisolida **46** ce posedă o activitate biologică interesantă.

5.2. Procese biomimetice de degradare bazate pe ozonizare

Heterociclurile cu oxigen reprezintă motive structurale foarte des întâlnite în produși naturali de diferită origine. Astfel, o gamă largă de compuși cu activitate biologică, după cum sunt C-nucleozidele și antibioticele ionofore, acetogeninele și brevetoxinele, încorporează fragmente polieterice ciclice în arhitectura lor moleculară. Prin urmare, au fost întreprinse eforturi considerabile pentru a elabora metode eficiente de sinteză a eterilor ciclici cu diferite mărimi ale ciclurilor. Polieterii funcționaliizați ce posedă elemente de chiralitate sunt de un interes deosebit în acest context, reprezentând cazuri particulare mai complexe din domeniu, sinteza cărora deseori solicită abordări mai speciale. Sunt cunoscute diferite strategii care au fost implementate pentru a accesa compuși O-heterociclici funcționaliizați. În cazul nostru am utilizat o abordare prin degradare pentru a iniția o heterociclizare ce implică un proces intramolecular, asistat de o grupă funcțională oxigenată și ozonidele intermediare derivate din ozonizarea unui sistem dienic.

După cum am menționat mai sus, degradările terpenoidelor sunt răspândite pe larg în schemele biogenetice, de aceea completarea arsenalului de sinteză cu procesele de degradare oxidativă, în

special ozonolitică, a prezentat un vădit interes. E binecunoscut faptul, că substratele complexe, cu funcționalizare avansată dau produși de ozonizare „anormală”, obținuți în rezultatul interacțiunii grupelor funcționale cu speciile intermediare de ozonizare: molozonidele și în mod special cu carboniloxizii, care au un caracter ionic. Aspectul acesta a fost demonstrat pe exemplul ozonizării dienei norditerpenice **73**, funcționalizate adițional cu o grupă hidroxil terțiară [38]. În dependență de condițiile de temperatură și cantitatea de ozon utilizată, diena dată s-a ozonizat în mod diferit (figura 24). Astfel, la temperatură mai joasă și exces de ozon produsul de ozonizare a fost diolul așteptat **74**. Dar dacă reacția s-a efectuat la 0 °C, produsul de reacție a fost surprinzător, confirmând formarea intermediarului carboniloxidic bipolar, care la izomerizare alică se ciclizează cu grupa hidroxil terțiară, dând după reducere cu borohidrua de sodiu derivatul tetrahidrofuranic hidroxilat **75**.

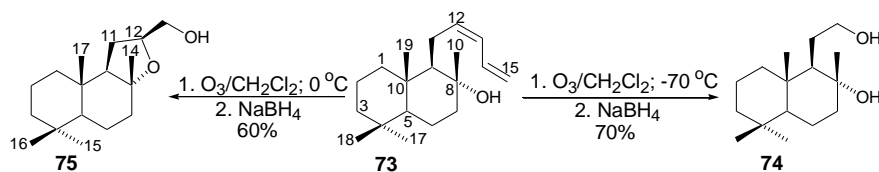


Figura 24. Ozonizare selectivă asistată de o grupă hidroxil terțiară.

Formarea alcoolului **75** este posibilă numai prin intermediul mol-ozonidei **76** și intermediarului Criegee – carboniloxidului **77** (figura 25). Stabilizarea ultimului prin conjugare cu legătura dublă alăturată conduce la o distribuție parțială a sarcinii pozitive la atomul de carbon C-12, urmată de o heterociclizare prin atacul intramolecular exercitat de grupa hidroxil terțiară cu formarea compusului heterociclic **78**. Odată ce stabilitatea vinil-hidroperoxidului format este extrem de joasă, el se descompune în aldehida **79**, care în final este redusă cu borohidrua de sodiu în alcoolul **75**.

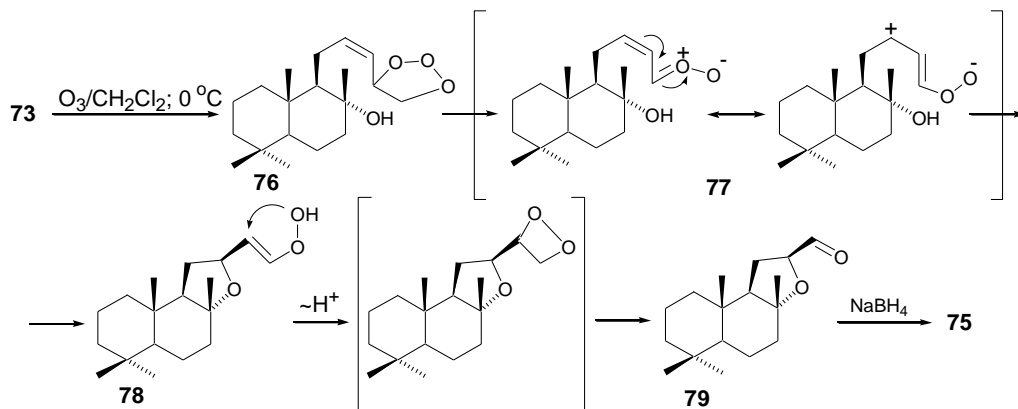
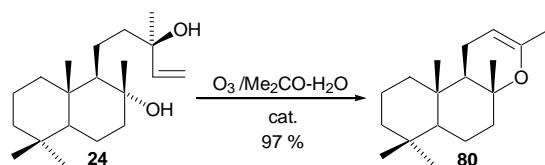


Figura 25. Mecanismul propus pentru sinteza perhidrofuranului funcționalizat **75**.

În rezultatul acestor cercetări a fost demonstrată o nouă metodă de sinteză a perhidrofuranilor funcționalizați. Procedura e bazată pe un proces tandem de ozonizare-ciclizare care conduce la un randament excelent al compusului heterociclic ce posedă o catena laterală pentru funcționalizarea ulterioară. Conform datelor pe care le avem la dispoziție, acesta este primul exemplu de ozonizare a unei diene conjugate cu ciclizare simultană prin implicarea unei grupe funcționale hidroxil, plasate în mod corespunzător și care asigură formarea heterociclului oxigenat. Utilitatea practică a compusului nou sintetizat reprezintă subiectul cercetărilor ulterioare.

Un rezultat relevant ca aspect de implementare practică a lucrării reprezintă utilizarea solvenților apoși pentru efectuarea degradărilor ozonolitice ale compușilor terpenici. În baza acestor studii a fost brevetată o metodă eficientă de sinteză a sclareoxidului [7].

Aspectul principal al cercetărilor respective ține de utilizarea apei în calitate de co-solvent de ozonizare, ceea ce permite aplicarea ciclurilor catalitice redox bazate pe diferiți compuși anorganici. Astfel folosirea solvenților apoși face procedura de prelucrare foarte simplă și facilitează reciclarea catalizatorilor. În exemplul discutat a fost efectuată conversia compusului diterpenic de structură labdanică sclareol **24** în sclareoxidul **80** de relevanță industrială [39][40]. Transformarea a fost realizată cu un randament excelent de 97 % (figura 26).



Scheme 26. Scindarea ozonolitică a sclareolului **24** în condiții catalitice.

Noutatea metodei constă în utilizarea unui co-oxidant, care contribuie la o viteză mai mare a reacției de scindare a catenei laterale în compusul inițial. Astfel de strategii de ozonizare sunt cunoscute în literatură, un exemplu recent fiind utilizarea tetraacetatului de plumb (LTA) în cantități suprastechiometrice. Efectul acestui aditiv este exprimat în scindarea legăturii C-C conform mecanismului clasic de scindare a compușilor α,β -dioxigenați. Această etapă limitează viteza întregului proces de ozonizare și în mod clar contribuie la eficiența succesiunii de transformări și a procesului de scindare ozonolitică a sclareolului în general.

Însă folosirea LTA în cantități suprastechiometrice chiar și cu scopul final de a accelera scindarea catenei laterale a substratului **24** nu este avantajoasă, în primul rând datorită proprietăților compușilor plumbului (IV). De exemplu, tetraacetatul de plumb este instabil, foarte toxic și de aceea

utilizarea lui în context industrial este puternic descurajată, în primul rând datorită impactului extrem de negativ asupra mediului ambiant.

Prin urmare, a fost considerată substituirea LTA cu diacetat de plumb în cantități catalitice, ceea ce este suficient pentru a asigura accelerarea scindării catenei laterale în diolul **24** în condițiile tratamentului ozonolitic. În final, aceasta conduce la randamente excelente a sclareoloxidului **80**.

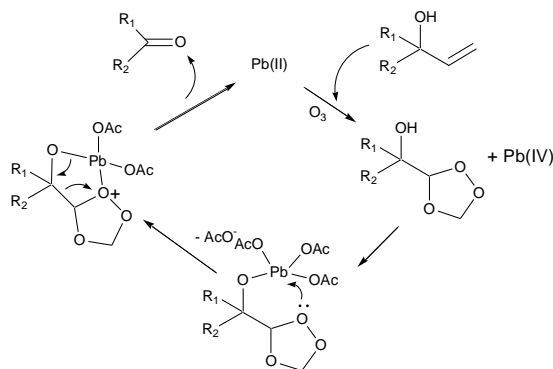


Figura 27. Ciclul catalitic propus pentru ozonizarea în prezență de Pb(II).

Cu toate că acetatul de plumb (II) nu posedă de la sine abilitatea de a scinda compușii α,β-dioxiaceton, în condițiile reacției de ozonizare în amestecul reactant decurge un proces paralel de oxidare lentă a sării bivalente în LTA sub influența ozonului. Aceasta este suficient pentru a iniția ciclul catalitic, contribuind dramatic la viteza de scindare a catenei laterale (figura 27).

În afară de acetatul de plumb (II), peroxidul de hidrogen s-a dovedit a fi un aditiv eficient cu efecte minime asupra mediului ambiant. E de menționat faptul că efectuarea reacției de ozonizare în mediului apos permite în unele cazuri de a evita total utilizarea reducătorilor/oxidanților puternici în cantități stehiometrice, apa fiind în același timp și solvent și agent reducător al ozonidelor intermediare.

5.3. Modificarea terpenoidelor pe calea funcționalizării legăturilor C-H neactivate. Funcționalizarea spațială radicalică a compușilor scalaranici

O serie aparte de investigații din cadrul tezei e direct legată de modularea proprietăților funcționale ale compușilor terpenici ce sunt cauzate de heteroatomii încorporați în scheletele carbonice formate în urma secvențelor de oligomerizare-ciclizare-regrupare. Introducerea grupelor funcționale joacă un rol foarte important în interacțiunea terpenoidelor cu matricele biologice, fapt ce conduce în consecință la proprietăți specifice ale moleculelor în cauză. Grupele funcționale oxigenate

reprezintă cele mai des întâlnite „decorații”, după cum azotul și halogenii la fel joacă un rol important în funcționalizarea terpenoidelor.

Abordarea biomimetică poate fi implementată pe două căi diferite în funcționalizarea terpenoidelor, odată ce introducerea grupelor funcționale e abordată în mod aleatoriu la diferite etape ale evoluției scheletului terpenic de la oligomerizare la ciclizare și regrupările ulterioare. Prima cale include funcționalizarea pre-ciclizare. De fapt, după cum a fost prezentat și mai sus, grupele funcționale adăugătoare într-un substrat terpenic în mod inevitabil influențează natura și selectivitatea transformărilor ulterioare, atât a proceselor *in vitro*, cât și a celor *in vivo*. Chiar și din punct de vedere practic, incorporarea grupelor funcționale adăugătoare în compușii non-ciclici sau parțial ciclizați este mai ușoară, odată ce legăturile duble ale reziduurilor izoprenice pot fi exploatate mai eficient în scopul funcționalizării. De aceea le-am și utilizat ca un mijloc de a controla direcția proceselor de sinteză atât pe calea influenței electronice cât și sterice. Am reușit să demonstrăm că astfel pot fi obținute în mod selectiv compuși terpenici cu diferite schelete carbonice de o complexitate înaltă.

Dar pe această cale există și dezavantaje. Cel mai important din ele este cauzat de dificultatea de a prezice influența grupelor funcționale adăugătoare asupra reactivității ulterioare a substratului. De aceea o cale alternativă de a introduce grupe funcționale în structura terpenoidelor include funcționalizarea selectivă a scheletului terpenic deja asamblat. Avantajele acestui proces post-ciclizare sunt legate în primul rând de faptul că terpenoidele ciclice conțin mai puține legături duble reactive și de aceea procesul de funcționalizare poate fi mai selectiv, din contul unei reactivități mai scăzute. În afară de aceasta, terpenoidele ciclice posedă conformații moleculare mai rigide, ceea ce poate contribui la un control steric mai avansat asupra procesului de funcționalizare.

Pentru a explora și această cale alternativă, ne-am propus să studiem funcționalizarea compușilor tetraciclici cu structură scalaranică utilizând metode radicalice [41],[42]. În calitate de substrat am selectat esterul **42**, sinteza căruia a fost efectuată anterior printr-o succesiune de oligomerizare-ciclizare. Scopul stabilit a fost de a instala o grupă funcțională oxigenată (**GF**) în ciclul B al sistemului tetraciclic (figura 28). Datorită faptului că acest ciclu conține numai legături C-C și C-H, care pot fi cu greu transformate în mod selectiv, unica cale fezabilă de a efectua funcționalizarea selectivă a fost considerată așa numita halogenare radicalică spațială (radical-relay halogenation, RRH). Particularitatea caracteristică a acestei reacții este generarea unui radical liber în molecula substratului, care trebuie să aibă o grupă funcțională **R** potrivită în calitate de „suport” pentru acest radical. Odată fiind formată, această specie activă urmează să funcționalizeze o legătură C-H

neactivată aflată în apropiere. Poziția de funcționare e determinată atât de factori sterici, cât și de cei structurali, odată ce numai atomii de hidrogen de la atomi de carboni terțiari pot fi implicați în proces.

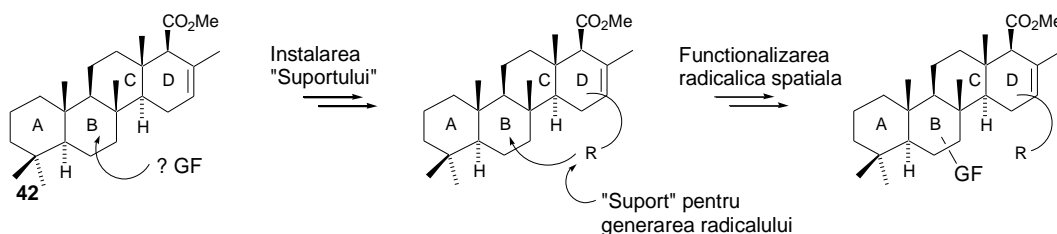


Figura 28. Strategia de halogenare radicalică spațială.

În figura 29 sunt redate etapele reale de implementare a halogenării radicalice spațiale pentru introducerea a două grupe funcționale adăugătoare în compusul scalaranic **42**. Conform schemei, esterul inițial a fost transformat în alcoolul alilic **81**, care a și servit ca punct de joncțiune a suportului pentru radicalul ce urma să fie generat. Acest „suport” a fost anexat prin o reacție de esterificare cu cloranhidrida acidului 3-iodofenilacetic.

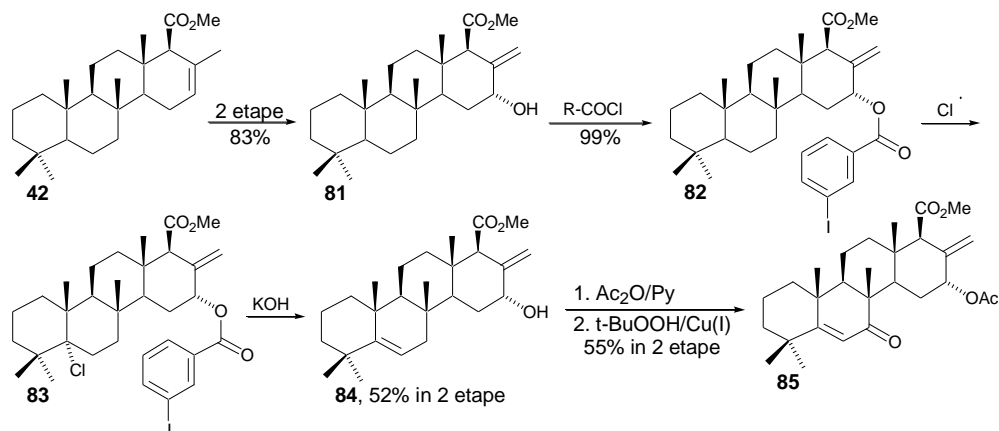


Figura 29. Funcționarea compusului scalaranic pe calea halogenării radicalice spațiale.

Esterul rezultat **82** conține un atom de iod, la care urma să fie generat un radical de clor pentru transferul specific către atomul de hidrogen neactivat din poziția terțiară a ciclului B. Radicalul de clor joacă rolul de inițiator care substituie eficient hidrogenul susnumit din ciclul B, formând clorderivatul **83**. Eliminarea ulterioară a acidului clorhidric a generat legătura dublă în ciclul B al esterului **84**, care poate fi funcționată mai departe în diverse moduri. În acest caz a fost efectuată o oxidare alilică eficientă pentru a introduce o grupă funcțională oxigenată în sctructura scalaranului **85**.

Sinteza compușilor scalaranici funcționalizați în ciclul B a fost astfel pentru prima dată realizată pe cale chimică. E de menționat faptul, că în ultimii ani diferite grupe de cercetători au raportat la fel sinteze ale scalaranilor funcționalizați în alte poziții ale scheletului tetraciclic. Însă introducerea grupelor funcționale în ciclul B a scheletului scalaranic realizată de noi nu are la moment alte alternative.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Conceptul principal al lucrării curente ține de principiul sintezei biomimetice aleatorii, aplicat la produși naturali de structură terpenică. Ideea de bază a acestui concept o reprezintă ipoteza de intercalare a etapelor de biosinteză în mod aleatoriu în cadrul întregului lanț de transformări ce conduc la arhitectura moleculară complexă a terpenoidelor. Această abordare, deși relativ simplă, reprezintă un mijloc eficient pentru modularea reactivității substraturilor terpenice în condițiile de sinteză organică clasică. A fost clar demonstrată interdependența etapelor sintetice succesive care mimează căile ipotetice de biosinteză de la oligomerizarea unităților individuale de prenil la ciclizări, regrupări și funcționalizări oxidative cu grupe heteroatomice diverse. Concluziile principale pot fi enumerate după cum urmează:

- Funcționalizarea oxidativă directă a terpenoidelor cu catena deschisă s-a dovedit a fi eficientă în cazul monoterpenoidelor și sesquiterpenoidelor. Procedura de epoxidare Van Tamelen a fost demonstrată în cazul substraturilor diterpenice. Prin oxidare directă au fost obținuți doi compuși naturali cu proprietăți relevante și anume 8-acetoxigeranilacetatul – un component al feromonului gândacului Australian răpitor *Oechalia schellenbergii* și *trans*-16-hidroxisgeranilgeraniolul – un inhibitor al formării peroxizilor în celulele de macrofagi izolate din fungii *Boletinus cavipes*.
- Terpenoidele superioare (di-, sester- și triterpenoidele) au fost asamblate predominant pe calea oligomerizării. Cuplearea fragmentelor a fost efectuată cu succes în baza substraturilor monoterpenice α,ω -bifuncționalizate sau a altor blocuri de complexitate diversă, inclusiv a sistemelor cu catenă deschisă sau ciclice. Fenilsulfonele alilice au reprezentat substraturi comode pentru generarea sintonelor donoare la litiere. În calitate de parteneri de cuplare au servit atât halogenurile alilice, cât și compușii carbonilici. Producții de cuplare obținute reprezintă exemple de integrare a grupelor funcționale atât la extremitățile catenei cât și în interior.

- O procedură alternativă de oligomerizare bazată pe strategia de cuplare $C_3 + C_2$ s-a dovedit a fi eficientă pentru diferite substraturi, inclusiv cele cu impedimente sterice. Astfel a fost asamblat scheletul triciclic al compușilor naturali cheilantnici în formă optic activă.
- Efectuarea funcționalizării terpenoidelor înainte de ciclizare a permis de a controla selectivitatea acestei etape dificile. A fost realizată astfel o inițiere selectivă a cascadei de ciclizări de la o legătură dublă internă în cazul când substratul cu catena deschisă conținea grupe funcționale oxigenate atât la extremitatea α - cât și ω -. Ciclizarea superacidă a unor astfel de substraturi din seria sesquiterpenică a condus la compuși monociclici cu prenilare terminală pendantă de structură *seco*-eudesmanică. Substraturile diterpenice α,ω -bifuncționalizate au fost ciclizate în compuși biciclici cu prenilare terminală pendantă din familia sacculatanilor. Acest exemplu a reprezentat prima sinteză biomimetică a sacculatanilor.
- Intercalarea grupelor funcționale specifice în interiorul catenei terpenice a rezultat la fel în controlul selectiv asupra procesului de ciclizare, dar exprimat prin suspendarea secvenței de ciclizări. Rezultatul a inclus formarea compușilor parțial ciclici cu unitatea prenil capitală pendantă. Substraturile sesterterpenice cu catena deschisă și configurație *cis*- a legăturilor duble interne au fost ciclizate în compuși cu structură cheilantnică normală și regrupată în formă racemică. Sesterterpenoidele biciclice cu aceeași configurație a legăturilor duble din catena laterală au permis accesul la compușii optic activi de structura celor menționați mai sus. Utilizarea în cadrul acestor transformări a sclareolului - compus diterpenic ușor accesibil, a rezultat în elaborarea unui process integrat de sinteză a sesterterpenoidelor tetraciclice scalaranice și triciclice cheilantnice.
- Suspendarea selectivă a secvenței de ciclizări a fost realizată de asemenea prin intercalarea unei grupe funcționale fenilsulfonice în interiorul catenei terpenice.
- Lichidele ionice în baza butil,metil-imidazolului au fost folosite în premieră în calitate de medii reacționale pentru ciclizările biomimetice induse de superacizi.
- Un process biomimetic de contractare a ciclurilor aplicat la un epoxid homodrimanic a reprezentat etapa cheie în sinteza acidului austrodoric – metabolit secundar izolat din nudibranchiile *Austrodoris Kerguelenensis*.
- Un process biomimetic de contractare a ciclurilor aplicat la un epoxid drimanic a reprezentat etapa cheie în sinteza austrodoralului – metabolit secundar izolat din nudibranchiile *Austrodoris Kerguelenensis*.

- Regruparea selectivă a unui epoxid homodrimanic a rezultat în sinteza compușilor cu schelet biciclic al *ent*-halimanilor.
- Intercalarea a două grupe funcționale electronoacceptoare în catena liniară a unui substrat biciclic triterpenic a rezultat în inhibirea totală a trei legături duble în condițiile de ciclizare superacidă. În schimb, a avut loc un proces înalt selectiv de regrupare de schelet ce a condus la un compus biciclic înrudit cu familia neopolipodatetraenelor naturale.
- Procese de degradare oxidativă au fost aplicate pentru sinteza fragmentului biciclic perhidrandanic al norisolidei – un compus regrupat din familia spongianilor. Aplicarea potențială a acestui fragment a fost demonstrată prin cuplarea lui cu un derivat furanic ciclopropanat înalt oxigenat pe calea sintezei norisolidei naturale.
- Degradarea ozonolitică s-a dovedit a fi un mijloc eficient de funcționalizare a terpenoidelor. Astfel o ozonizare neobișnuită a unui sistem dienic a condus la formarea unui furan funcționalizat pe calea unui mecanism ipotetic bazat pe intermediarii Criegee.
- Funcționalizarea scheletului scalaranic a fost realizată prin intermediul unui proces cu radicali liberi. A fost pentru prima dată raportată sinteza scalaranilor funcționalizați în ciclul B.

În sumar, lucrarea curentă prezintă aplicarea unui nou concept în sinteza biomimetică a terpenoidelor. El este bazat pe o combinație aleatorie a proceselor chimice care mimează etapele cunoscute de biosinteză. În rezultatul implementării acestui concept a fost posibil de a construi într-un mod flexibil diverse substanțe terpenice cu o complexitate și mod de funcționalizare avansată. Blocurile de sinteză inițiale au fost substraturi simple cu catena deschisă, după cum și mai complexe dar totodată disponibile, ce includ fragmente ciclice și elemente chirale.

Combinarea flexibilă a proceselor de oligomerizare-funcționalizare-ciclizare-regrupare permite explorarea reactivității substratelor terpenice într-un mod neobișnuit și neașteptat. Astfel au fost obținute diverse clase de compuși terpenici cu structură complexă. Acestea reprezintă un interes relevant în calitate de compuși cu activitate biologică înaltă, dar fiind în același timp greu disponibile din surse naturale.

Continuarea acestor studii poate fi abordată pe un spectru mai larg de substanțe, cu o gamă extinsă de grupe funcționale heteroatomice intercalate în structura oligomerică a scheletului terpenic, precum și în condiții de reacție mai variate. În particular, implementarea metodelor noi de funcționalizare selectivă a legăturilor C-H neactivate reprezintă o temă actuală în cercetare la nivel global. În mod normal, astfel de procese sunt elaborate în baza transformărilor ce includ radicalii

liberi, în mod frecvent însoțite de cataliza cu metale tranzitive. O astfel de abordare este orientată spre mimarea acțiunii oxidative enzimatică naturale, catalizate de enzime din familia citocrom P450. La o conjugare cu utilizarea incorporării grupelor funcționale cu azot și sulf, această abordare poate contribui la o explorare mai profundă a compușilor terpenici în contextul cercetărilor chimiei medicinale.

În lucrare a fost abordat cu succes un domeniu de interes relevant ce se referă la utilizarea mediilor neconvenționale pentru transformările biomimetice. Acesta ține atât de solvenții apoși, după cum și de alte alternative cum ar fi lichidele ionice și amestecurile eutectice profunde. A fost demonstrat impactul pozitiv al acestor sisteme asupra reciclării catalizatorilor în cazul proceselor cu perspectivă industrială, după cum și în legătură cu impactul redus asupra mediului ambiant al solvenților cu presiune parțială a vaporilor redusă. Dată fiind disponibilitatea largă a substratelor terpenice din resurse regenerabile, o astfel de combinație este în unison cu abordările moderne ale chimiei verzi pentru o dezvoltare sustenabilă.

BIBLIOGRAFIE

- [1] Kulcițki V. A biomimetic approach to some specifically functionalized cyclic terpenoids. In: *Acta Biochim. Pol.*, 2007, vol. 54, nr. 4, p. 679–693.
- [2] Kulcițki V. Biomimetic approaches in the synthesis of complex natural products. In: *Cooperation and Networking of Universities and Research Institutes – study by doing research, NANO-2011*, abstracts of communication, Chisinau, Moldova, October 6-10, 2011, p. 24.
- [3] Kulcițki V. Biomimetic strategies in organic synthesis. Terpenes. In: *Chem. J. Mold. Gen. Ind. Ecol. Chem.*, 2012, vol. 7, nr. 2, p. 46–56.
- [4] Kulcițki V. Contributions to the biomimetic synthesis of terpenoids. In: *Phytochemical Society of Europe meeting “Phytochemicals in Medicine and Pharmacognosy,”* abstracts of communication, Piatra Neamt, Romania, April 27-30, 2014, p. 97.
- [5] Kulcițki V., Harghel P., Ungur N. Unusual cyclic terpenoids with terminal pendant prenyl moieties: from occurrence to synthesis. In: *Nat. Prod. Rep.*, 2014, vol. 31, nr. 12, p. 1686–1720.
- [6] Kulcițki V., Harghel P., Ungur N. Unusually pendant-prenylated cyclic terpenoids – an emerging class of natural products with a broad spectrum of biological activity. In: *The International Conference dedicated to the 55th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova*, abstracts of communication, Chisinau, Moldova, May 28 - 30, 2014, p. 46-47.
- [7] Brevet de invenție. 4209, MD. Process for producing sclareoloxide/ Kulcițki V. ș.a. (MD). Cererea depusă 30.03.2012, BOPI nr. 3/2013.
- [8] Brevet de invenție. 2253, MD. Aromatization product for smoking tobacco, procedures for its production, aroma composition (variants), procedure for production of composition for tobacco products (variants)/ Porcescu P. ș.a. (MD). Cererea depusă, BOPI nr. 9/2003.
- [9] Brevet de invenție. 2349, MD. Aroma composition for smoking tobacco and procedure for production of tobacco products aroma composition/ Postovoi A. ș.a. (MD). Cerere depusă, BOPI nr. 1/2004.

- [10] Ungur N., Kulcički V. Occurrence, biological activity and synthesis of cheilanthane sesterterpenoids. In: *Tetrahedron*, 2009, vol. 65, nr. 19, p. 3815–3828.
- [11] Kulcički V., Ungur N. Synthesis of scalarane sesterterpenoids. In *Recent Res. Dev. Org. Chem.*, 2003, p. 241–258.
- [12] Ungur N., Kulcički V. Synthetic paths towards scalaranes: Assembling the scalaranic skeleton and further transformations. In: *Phytochem. Rev.*, 2004, vol. 3, no. 2004, p. 401–415.
- [13] Ungur N. ș.a. Synthesis of omega-hydroxygeranylgeraniol tetrahydropyranyl ether from geraniol. In: *The Ist International Conference of the Moldavian Chemical Society “Achievements and perspectives of modern chemistry, abstracts of communications, Chisinau, Moldova, 2003, p. 196.*
- [14] Grinco M. ș.a. Synthesis of 16-hydroxygeranylgeraniol and its derivatives from geraniol. In: *Chem. Nat. Compd.*, 2007, vol. 43, nr. 3, p. 277–281.
- [15] Grinco M. ș.a. Efficient synthesis of 16-hydroxy-all- trans -geranylgeraniol from geraniol. In: *The II-nd International Conference of the Chemical Society of Republic of Moldova (ICOCSM-II) “Achievements and Perspectives of Modern Chemistry,” abstracts of communications, Chisinau, Moldova, October 1-3, 2007, p. 124.*
- [16] Kulcički V. ș.a. Synthetic studies towards marine natural products. Elaboration of a precursor for the preparation of C12-functionalized scalaranes,” in *The Ist International Conference of the Moldavian Chemical Society “Achievements and perspectives of modern chemistry,” abstracts of communications, Chisinau, Moldova, 2003, p. 180.*
- [17] Kulcički V. ș.a. Superacid cyclization of (2E,6E,10E,14 E)-8- phenylsulfonylgeranylarnesol tetrahydropyranyl ether. In: *Chem. Nat. Compd.*, 2007, vol. 43, no. 3, p. 268–273.
- [18] Kulcički V. ș.a. Superacidic cyclization of all-trans-omega-acetoxyfarnesyl benzyl ether. In: *Synthesis (Stuttg)*, 1999, no. 3, p. 407–410.
- [19] M. Grinco, V. Kulcički, N. Ungur, P. F. Vlad, M. Gavagnin, F. Castelluccio, and G. Cimino, “Synthesis and Superacidic Cyclization of alfa, omega-Bifunctional Diterpenoids. A Straight Path Towards Sacculatane Compounds,” In: *International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry*, abstracts of communications, Sudak, Ukraine, June 26–30, 2006, p. C-041.
- [20] Grinco M. ș.a. A biomimetic synthesis of sacculatane diterpenoids. In: *Helv. Chim. Acta*, 2008, vol. 91, no. 2, p. 249–258.
- [21] Grinco M. ș.a. Low temperature superacidic cyclization of (2E,6E,10E,14E)-8-phenylsulfonylgeranylarnesol tetrahydropyranyl ether to bicyclic sesterterpenic compounds. In: *The II-nd International Conference of the Chemical Society of Republic of Moldova (ICOCSM-II) “Achievements and Perspectives of Modern Chemistry,” abstracts of communications, Chisinau, Moldova, October 1-3, 2007, p. 125.*
- [22] Grinco M. ș.a. Molecular rearrangements of highly functionalized terpenes. An unique reactivity of bicyclic framework and polyenic chain inhibition under superacidic treatment. In: *Chem. J. Mold. Gen. Ind. Ecol. Chem.*, 2013, vol. 8, no. 2, p. 94–100.
- [23] Ungur N. ș.a. Synthesis of optically active 14 α - and 14 β -cheilanthanic esters. In: *Synthesis (Stuttg)*, 2006, vol. 2006, no. 14, p. 2385–2391.
- [24] Kulcički V. ș.a. Superacidic cyclization of omega-oxygeraniol diacetate and benzyl ether of omega-acetoxygeraniol. In: *Russ. Chem. Bull.*, 1999, vol. 48, no. 1, p. 135–137.
- [25] Grinco M. ș.a. Synthesis of 19-acetoxy-sacculat-7,17-dien-11-ol from geraniol. In: *Ukraine conference on organic chemistry, abstracts of communications, Odessa, Ukraine, 2004, vol. 1, p. 153.*

- [26] Kulçițki V. ș.a. The occurrence of long chain polyprenols in leaves of plants of Combretaceae family. *Acta Biochim. Pol.*, 1996, vol. 43, no. 4, p. 707–712.
- [27] Grinco M. ș.a. Superacidic cyclization of methyl esters of 6-Z-geranylarnesic acids. In: International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry, abstracts of communications, Sudak, Ukraine, June 26–30, 2006, p. C-042.
- [28] Grinco M. ș.a. Superacid-catalyzed cyclization of methyl (6Z)-geranylarnesoates. In: *Helv. Chim. Acta*, 2007, vol. 90, no. 6, p. 1223–1229.
- [29] Ungur N. ș.a. Studies towards the synthesis of cheilanthane sesterterpenoids: superacidic cyclisation of methyl 13Z,17Z- and 13Z,17E-bicyclogeranylarnesoates. In: *Tetrahedron*, 2002, vol. 58, no. 51, p. 10159–10165.
- [30] Grinco M. ș.a. Superacid cyclization of certain aliphatic sesquiterpene derivatives in ionic liquids. In: *Chem. Nat. Compd.*, 2006, vol. 42, no. 4, p. 439–441.
- [31] Grinco M. ș.a. Superacidic cyclization of aliphatic sesquiterpenoids in ionic liquids. In: International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry, abstracts of communications, Sudak, Ukraine, June 26–30, 2006, p. C-040.
- [32] Kulçițki V. ș.a. A short stereospecific synthesis of austrodoric acid, a nor-sesquiterpene with a new carbon skeleton from the marine dorid *Austrodoris kerguelenensis*. In: International Symposium “Chemistry & Biology of marine Organisms,” abstracts of communications, Kolympari, Crete, Greece, 2003, p. 172.
- [33] Kulçițki V. ș.a. Synthesis and absolute stereochemistry of marine nor-sesquiterpene austrodoric acid. In: *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, vol. 15, no. 3, p. 423–428.
- [34] Kulçițki V. ș.a. Further synthetic studies towards the austrodorane skeleton: synthesis of austrodoral. In: *European J. Org. Chem.*, 2005, vol. 2005, no. 9, p. 1816–1822.
- [35] Kulçițki V., Sîrbu T., Ungur N. On the peculiarities of the ring contraction reaction of homodrimanes via acid mediated epoxide rearrangement. In: *Chem. J. Mold. Gen. Ind. Ecol. Chem.*, 2011, vol. 6, no. 1, p. 110–112.
- [36] Kulçițki V., Wittmann S., Reiser O. Synthetic routes towards rearranged spongiane diterpenoids. In: *Netzwerktagung der Alexander von Humboldt-Stiftung*, abstracts of communications, Darmstadt, Germany, October 8–10, 2008, p. 51.
- [37] Kulçițki V. Synthetic Approaches to Polifunctionalized Perhydrindanes. In: The XXXI-st Romanian Chemistry Conference, abstract of communications, Râmnicu Vâlcea, România, October 6-8, 2010, C.S.I.-8, 25.
- [38] Kulçițki V. ș.a. Synthesis of a functionalized furan via ozonolysis—further confirmation of the Criegee mechanism. In: *Tetrahedron Lett.*, 2010, vol. 51, no. 31, p. 4079–4081.
- [39] Sîrbu T. ș.a. Advanced oxidation processes based on ozonolysis. Application to renewable raw material processing. In: The V International Conference-Symposium Ecological Chemistry, abstracts of communication, Chisinau, Republic of Moldova, March 2-3, 2012, p. 96.
- [40] Harghel P. ș.a. Valorisation of *Salvia Sclarea* wastes. Efficient synthesis of sclareoloxide by sclareol ozonolysis in aqueous Solvent System. In: Phytochemical Society of Europe meeting “Phytochemicals in Medicine and Pharmacognosy”, abstracts of communication, Piatra Neamt, Romania, April 27-30, 2014, p. 44.
- [41] Kulçițki V. ș.a. Synthesis of functionalized scalaranes by radical relay halogenation. In: The XXIX-th Romanian Chemistry Conference, abstracts of communications, Călimănești-Căciulata, Vâlcea, România, 2006, p. 30.
- [42] Kulçițki V. ș.a. Ring B functionalization of scalarane sesterterpenes by radical relay halogenation. In: *Tetrahedron*, 2007, vol. 63, no. 32, p. 7617–7623.

ADNOTARE

Numele de familie, prenumele autorului: KULCIŢKI Veaceslav.

Titlul tezei: Sinteza Compuşilor Terpenici cu Funcţionalizare Avansată prin Metode Biomimetice.

Gradul ştiinţific solicitat: Doctor habilitat în chimie.

Localitatea: or. Chişinău.

Anul perfectării tezei: 2017.

Structura tezei: Introducere, 5 capitole, dintre care primul reprezintă sinteza datelor literare, iar următoarele 4 capitole includ rezultatele cercetărilor experimentale proprii la subiectul tezei, urmate de concluzii generale şi recomandări, bibliografia cu 266 de titluri, 218 pagini de text de bază, 122 figuri şi 7 tabele.

Numărul de publicaţii la temă: Rezultatele obţinute au fost publicate în 42 lucrări ştiinţifice.

Cuvinte-cheie: chimie organică, sinteză organică, terpenoide, ciclizare, regrupare, funcţionalizare, biomimetic, prenilare.

Domeniul de cercetare: chimia organică.

Scopul şi obiectivele lucrării: În virtutea faptului că majoritatea compuşilor terpenici care reprezintă interes practic au schelete carbonice complexe şi funcţionalizare avansată cu heteroatomi, scopul primordial al acestei lucrări a fost elaborarea metodelor de sinteză a diverse clase de compuşi terpenici prin combinarea flexibilă a proceselor biomimetice de oligomerizare, ciclizare, regrupare şi funcţionalizare dirijată. Obiectivele specifice ale lucrării au inclus sinteza compuşilor terpenici din diferite serii oligomerice cu funcţionalizare diversă şi cercetarea lor în reacţiile de ciclizare, regrupare şi funcţionalizare cu heteroatomi.

Noutatea şi originalitatea ştiinţifică: În lucrarea prezentă a fost demonstrată influenţa majoră a grupelor funcţionale din scheletul terpenoidelor asupra reacţiilor de ciclizare/regrupare *in vitro*. Aceasta a permis de a elabora căi de sinteză foarte eficiente a terpenoidelor complexe. Completarea acestor metode cu reacţiile de funcţionalizare spaţială post-ciclizare lărgişte şi mai mult arsenalul de metode sintetice disponibile pentru generarea întregii diversităţi structurale a terpenoidelor, pregătind astfel terenul pentru studii profunde ale utilităţii compuşilor terpenici în ansamblu.

Rezultatele principal noi pentru ştiinţă şi practică obţinute: În cadrul tezei curente a fost demonstrată viabilitatea combinării succesive a diferitor procese biomimetice pentru sinteza compuşilor terpenici cu diverse structuri. Faptul complexităţii avansate a căilor biogenetice care conduc la diversitatea enormă a terpenoidelor a permis de a înainta ipoteza intercalării etapelor biosintetice în mod flexibil. Această abordare strategică a fost numită *Sinteza Biomimetică Aleatorie*. În urma verificării şi valorificării ipotezelor înaintate în cadrul îndeplinirii lucrării curente, au fost realizate sinteze ale reprezentanţilor a 15 diverse clase de compuşi terpenici.

Semnificaţia teoretică şi valoarea aplicativă a lucrării: Relevanţa teoretică primordială a lucrării se bazează pe lansarea principiului *Sintezei Biomimetice Aleatorii* în planificarea sintezelor compuşilor naturali cu structură complexă. De asemenea, studiul profund al compuşilor naturali a condus la identificarea unei noi super-familii de terpenoide ciclice cu grupe prenil terminale pendante. Implementarea rezultatelor ştiinţifice menţionate mai sus s-a exprimat în sintezele a 7 compuşi naturali sau precursori apropiaţi. De asemenea, iniţierea studiilor reacţiilor de degradare ozonolitică în medii apoase a condus la brevetarea unei metode eficiente de obţinere a sclareoxidului – compus important, utilizat în calitate de component al compoziţiilor de aromatizare.

ANNOTATION

First name, Last name: Veaceslav KULCIŢKI.

Thesis title: Synthesis of Terpenic Compounds with Advanced Functionalization via Biomimetic Methods.

Academic degree: doctor habilitate in chemistry.

Place: Chisinau, Moldova

Year of presentation: 2017.

Thesis structure: Introduction, 5 chapters, the first representing literature review and the next 4 chapters integrating the results of own investigations on the thesis subject, followed by general conclusions and recommendations, bibliography – 266 references, 218 pages of the main text, 122 Figures and 7 tables.

Number of publications: research results have been published in 42 scientific works.

Key words: Organic chemistry, organic synthesis, terpenoids, cyclization, rearrangement, functionalization, biomimetic, prenylation.

Field of research: Organic chemistry.

The aim and objectives of the thesis: Due to the fact that the majority of terpenic compounds which represent practical interest have complex carbon backbones and advanced functionalization with heteroatoms, the main aim of the current work was elaboration of synthesis methods for diverse classes of terpenic compounds by a flexible combination of major biomimetic processes, including oligomerization, cyclization, rearrangement and selective functionalization. The specific objectives of the work included the synthesis of terpenic compounds of different oligomeric series, having diverse functionalization pattern and their investigation in cyclization, rearrangement and heteroatom functionalization reactions.

Scientific novelty and originality of the research: A major influence of the functionalization pattern in the terpenoid skeletons on the cyclization/rearrangement reactions *in vitro* has been demonstrated in the present work. Addition of post-cyclization functionalization reactions to these synthetic transformations enlarge even more the arsenal of available synthetic tools for the generation of the entire structural diversity of terpenoids, preparing the ground for advanced studies on terpenic compounds utility in general.

Conceptually novel scientific results for basic and applied science achieved: The current thesis has demonstrated the viability of the successive combination of different biomimetic processes for the synthesis of terpenic compounds with diverse structures. The relevant complexity of biogenetic paths which lead to the enormous structural diversity of terpenoids has prompted us to launch the hypothesis of the flexible combination of biosynthetic steps within biomimetic synthesis strategies. This approach has been defined as *Random Biomimetic Synthesis*. As a result of verification and valorization of thesis hypothesis, the synthesis of representatives from 15 different classes of terpenic compounds has been realized.

Theoretical and application value of the research: The main theoretical relevance of the work is based on the coining the *Random Biomimetic Synthesis* principle in planning the synthesis of complex natural product. The deep study of natural products with some specific structural features, basing on the same biogenetical root, has led to the identification of a super-family of cyclic terpenoids with terminal pendant prenyl groups. Implementation of the above mentioned scientific results has been expressed in the synthesis of 7 natural products or close precursors. In addition, initiation of research on ozonolytic cleavage of terpenoids in aqueous solvents has led to patenting of an efficient method for the production of sclareoloxide – an important compound with a broad use as component of aromatization compositions.

АННОТАЦИЯ

Фамилия, имя автора: КУЛЬЧИЦКИЙ Вячеслав.

Название диссертации: Синтез Высоко-Функционализированных Терпеновых Соединений Биомиметическими Методами / **Соискание ученой степени:** доктора хабилитат химических наук / **Место защиты:** г. Кишинёв / **Год представления диссертации:** 2016 / **Структура диссертации:** введение, 5 глав, из которых первая является обзором литературы, а последующие 4 включают результаты собственных исследований на тему диссертации, а также общие выводы и рекомендации, библиография - 266 источников, 218 страниц основного текста, 122 рисунков и 7 таблиц / **Количество публикаций по теме:** результаты опубликованы в 42 научных работах / **Ключевые слова:** органическая химия, органический синтез, терпеноиды, циклизация, перегруппировки, функционализация, биомиметика, пренилирование / **Цель и задачи исследования:** Исходя из того что большинство терпеновых соединений которые представляют практический интерес имеют сложные структуры и высокую степень функционализации гетероатомами, главная цель настоящей работы была разработка методов синтеза различных классов терпеноидных соединений путем гибкого комбинирования биомиметических процессов олигомеризации, циклизации, перегруппировки и целенаправленной функционализации. Задачи исследования включили синтез терпеноидов из разных олигомерных серий с различной функционализацией и их исследование в реакциях циклизации, перегруппировки и дальнейшего функционализирования гетероатомами. **Научная новизна и оригинальность исследования:** В рамках настоящей работы было выявлено особое влияние функциональных групп на ход реакций циклизации/перегруппировки *in vitro*. Это позволило разработать высоко-эффективные пути синтеза сложных терпеноидов. Дополнение этого подхода методами пост-циклизационной пространственной функционализации, намного расширяет арсенал доступных синтетических приемов для генерации более широкого структурного разнообразия терпеноидов, приготавливая таким образом почву для применения терпеновых соединений вообще. **Принципиально новые результаты полученные для науки и практики:** В настоящей работе была доказана возможность последовательного комбинирования различных биомиметических процессов для синтеза терпеновых соединений различной структуры. Факт повышенной сложности биогенетических путей которые приводят к огромному разнообразию структур природных терпеноидов, привел к выдвижению гипотеза интеркаляции биосинтетических этапов гибким способом. Данный стратегический подход был назван *Алеаторным Биомиметическим Синтезом*. В ходе проверки и применении гипотез выдвинутых в настоящей работе, были выполнены синтезы представителей 15 различных структурных групп терпеновых соединений. **Теоретическое и практическое значение работы:** Основная теоретическая значимость работы основывается на выдвижении принципа *Алеаторного Биомиметического Синтеза* в планировании синтеза природных соединений с сложной структурой. Также в ходе глубокого исследования природных терпеноидов с специфическими структурными особенностями привело к выявлению нового сверх-семейства циклических терпеноидов с пendantsными терминальными пренильными группами. Внедрение вышеуказанных результатов выразилось в синтезе 7 природных соединений или их близких аналогов. Кроме того, начало исследований озонолитического расщепления в водных средах позволило запатентировать эффективный метод синтеза склареолоксида – важного соединения применяемого в качестве компонента ароматических композиций.

KULCIŢKI VEACESLAV

**SYNTHESIS OF TERPENIC COMPOUNDS WITH ADVANCED
FUNCTIONALIZATION VIA BIOMIMETIC METHODS**

SPECIALITY 143.01 ORGANIC CHEMISTRY

Abstracts of doctor habilitate thesis in chemical sciences

Aprobat spre tipar: 28.07.2017

Formatul hîrtiei 60x84 1/16

Hîrtie ofset. Tipar ofset.

Tiraj 60 exemplare

Coli de tipar.: 2.9

Comanda nr. 83/17

Centrul Editorial-Poligrafic al USM

Str. Al. Mateevici 60, Chişinău, MD 2009, Republica Moldova