

**MINISTERUL EDUCAȚIEI, CULTURII ȘI CERCETĂRII AL
REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUTUL DE CHIMIE**

Cu titlu de manuscris
C.Z.U: 577.1:[547.597:546.17] (043.3)

SECARĂ Elena

**SINTEZA UNOR DI- ȘI SESQUITERPENOIDE BICICLICE
FUNCȚIONALIZATE CE CONȚIN AZOT ȘI STUDIUL
ACTIVITĂȚII BIOLOGICE**

**143.04. – CHIMIE BIOORGANICĂ, CHIMIA COMPUȘILOR NATURALI ȘI
FIZIOLOGIC ACTIVI**

Autoreferatul tezei de doctor în științe chimice

Chișinău, 2019

Teza a fost elaborată în laboratorul “Chimia Compușilor Naturali și Biologic Activi”
al Institutului de Chimie

Conducător științific:

ARÎCU Aculina

Dr. hab. în șt. chimice, conf. cercet., specialitatea: 143.04. –
*Chimie bioorganică, chimia compușilor naturali și fiziologic
activi, 143.01.- Chimie organică*

Referenți oficiali:

GUȚU Iacob

Dr. hab. în șt. chimice, prof. univ., Universitatea de Stat din
Moldova

ZADOROJNÂI Larisa

Dr. în șt. chimice, conf. univ., Universitatea Tehnică a
Moldovei

Componența Consiliului Științific Specializat:

KULCIȚKI Veaceslav,
președinte

Dr. hab. în șt. chimice, conf. cercet., Institutul de Chimie

GORINCIOI Elena,
secretar științific

Dr. în șt. chimice, conf. univ., Institutul de Chimie

Membri:

MACAEV Fliur

Dr. hab. în șt. chimice, prof. cercet., Institutul de Chimie

BOBEICO Valentin

Dr. hab. în șt. chimice, prof. univ., Universitatea de Stat din
Moldova

CIOCÂRLAN Alexandru

Dr. în șt. chimice, conf. cercet., Universitatea de Stat
“Dimitrie Cantemir”

Susținerea va avea loc la **04.04.2019** ora **15⁰⁰**, în ședința Consiliului Științific Specializat
D-143.04-02 din cadrul Institutului de Chimie (or. Chișinău, str. Academiei 3, et. 3, sala 349).

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la Biblioteca Științifică Centrală ”Andrei Lupan”
și pe pagina web a ANACEC.

Autoreferatul a fost expediat la 28.02.2019

Secretar științific al

Consiliului Științific Specializat _____

Gorincioi Elena,

dr. în șt. chimice, conf. univ.

Conducător științific

Arîcu Aculina

dr. hab. în șt. chimice, conf. cercet.

Autor

Secară Elena

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei, descrierea situației în domeniu și identificarea problemelor de cercetare. Chimia compușilor naturali și biologic activi este unul din domeniile de bază ale științei moderne. Terpenoidele, la rândul lor, reprezintă una dintre cele mai numeroase și importante clase de compuși naturali atât din punct de vedere teoretic, cât și practic. Din multitudinea de compuși terpenici un interes aparte îl prezintă diterpenoidele și sesquiterpenoidele, compuși naturali sau sintetici, care se evidențiază printr-o vastă aplicare în diverse domenii: medicină, farmaceutică, cosmetică și agricultură, ceea ce determină valoarea lor practică. Atenție deosebită se acordă compușilor di- și sesquiterpenici naturali și sintetici bioactivi, îndeosebi celor cu activitate antitumorală, citotoxică, antimicrobiană, antifungică etc. Un interes aparte revine compușilor organici de origine naturală care pot fi izolați din materie primă locală, renovabilă și cel mai important ieftină, deoarece aceasta este o modalitate specială de valorificare a deșeurilor provenite din industria agricolă. Diterpenoidele labdanice pot servi în calitate de precursori naturali chirali ale altor diterpenoide naturale biologic active. Structural ele sunt mai apropiate de sesquiterpenoidele drimanice, fiind obținute în cantități mari, din extractele vegetale ale culturilor autohtone sau din deșeurile provenite după hidrodistilarea uleiurilor volatile. Cea mai accesibilă materie primă pentru cercetările noastre este diterpenoida labdanică (-)-sclareol, care poate fi izolată la scară industrială din deșeurile rămase în urma obținerii uleiului volatil de Salvie tămâioasă (*Salvia sclarea* L.).

În ultimii ani, conform datelor din literatură, o atenție aparte se acordă izolării din sursele naturale a terpenoidelor ce conțin azot, care posedă proprietăți biologice deosebite. Este cunoscut că prezența atomului de azot în compușii terpenici amplifică spectrul de activitate al acestora. Mai mult decât atât, acești compuși pot fi ușor transformați în săruri solubile în apă, ceea ce favorizează studiul activității lor biologice. Sinteza derivaților diterpenici și sesquiterpenici biciclici cu conținut de azot este un domeniu mai puțin studiat al chimiei terpenoidelor. Se cunosc doar câteva publicații ce vizează sinteza compușilor di- și sesquiterpenici biciclici cu conținut de azot. Structura unică a acestor compuși și potențialul sporit de bioactivitate, determină chimiștii specializați în această ramură să se preocupe de sinteza lor. Reieșind din cele expuse, au fost mobilizate eforturile chimiștilor care au implicat sinteza totală, abordări biomimetice, precum și semisinteza, în scopul obținerii compușilor di- și sesquiterpenici biciclici cu conținut de azot de importanță practică.

Scopul lucrării. Teza este dedicată realizării sintezei dirijate a unor diterpenoide și sesquiterpenoide biciclice funcționalizate ce conțin azot, în baza diterpenoidei naturale accesibile sclareol; elucidării mecanismelor posibile ale reacțiilor și selectării condițiilor optime de obținere

a compușilor menționați și sintezei noilor compuși ce prezintă potențial sporit de activitate biologică.

Obiectivele generale urmărite în cadrul cercetărilor descrise în teză sunt următoarele:

- sinteza sesquiterpenoidelor drimanice și homodrimanice ce conțin ciclurile diazinelor, 1,2,4-triazolului și carbazolului;
- cercetarea reacțiilor de sinteză a terpenoidelor homodrimanice și 14,15-dinorlabdanice cu grupa amină și fragmente guanidinice, azinice, hidrazidice și dihidrazidice;
- studiul produselor regrupării Beckmann a unor cetoxime;
- determinarea structurii și stereochemiei compușilor noi sintetizați prin metode spectrale moderne de cercetare: ^1H , ^{13}C și ^{15}N RMN, IR, HR-EI-MS și prin metoda difracției cu raze X pe monocristal;
- testarea activității biologice a compușilor noi obținuți.

Metodologia cercetării științifice descrisă în prezenta teză de doctorat include o serie vastă de metode de cercetare și metode fizico-chimice moderne de analiză a diterpenoidelor și sesquiterpenoidelor biciclice noi funcționalizate ce conțin atomi de azot: spectroscopia IR, ^1H , ^{13}C , ^{15}N RMN, spectrometria de masă de rezoluție înaltă și, în unele cazuri, analiza cu raze X pe monocristal. Activitatea antimicrobiană a compușilor noi sintetizați a fost testată pe șase tulpini de diferite bacterii: Gram-pozitive (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Sarcina lutea* ATCC 9341, *Bacillus cereus* ATCC 14579, *Bacillus subtilis*) și Gram-negative (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) și opt tulpini fungice (*Candida albicans* ATCC 10231, *Candida glabrata* ATCC MYA 2950, *Candida sake* ATCC 14478, *Aspergillus flavus* ATCC 204304, *Fusarium* ATCC 60289, *Penicillium chrysogenum* ATCC 10106, *Penicillium frequentans* ATCC 10110, *Alternaria alternata* ATCC 6663). Activitatea antioxidantă a fost testată pe biomasa de *Nostoc linckia*; iar efectul antiproliferativ și citotoxic, asupra fibroblastelor pulmonare umane MRC5 și celulelor adenocarcinomului de colon.

Noutatea și originalitatea științifică. Cercetările efectuate au contribuit la elaborarea unor metode originale de preparare a unor diterpenoidelor și sesquiterpenoide biciclice noi funcționalizate ce conțin azot și servesc pentru construirea moleculelor chirale naturale, ce prezintă interes farmaceutic. A fost realizată funcționalizarea di- și sesquiterpenoidelor biciclice, atât în catena laterală, cât și în ciclul B, cu obținerea derivaților cu grupe aminice, lactamice; fragmente azinice, hidrazidice, dihidrazidice, guanidinice, precum și heterociclice.

Problema științifică soluționată. Au fost elaborate metode stereoselective de sinteză a produselor funcționalizate ce conțin azot, în baza diterpenoidei naturale accesibile sclareol. Diterpenoidele și sesquiterpenoidele biciclice noi funcționalizate ce conțin azot reprezintă sintoni chirali importanți în reacțiile de sinteză dirijată și manifestă potențial înalt de activitate biologică.

Semnificația teoretică. Au fost studiate legitățile structurale și sterice ale reacțiilor de obținere a unor compuși drimanici, homodrimanici, diterpenici noi ce conțin azot, cu structurile acizilor: izodrimenoic, albicanoic, $\Delta^{8,13}$ -biciclohomo-farnesenoic, $\Delta^{8,9}$ -biciclohomo-farnesenoic. Au fost sintetizați compuși homodrimanici noi ce conțin azot, cu structura amidelor acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomo-farnesenoic și un compus *bis*-acilat, *2-bis*- $\Delta^{8,13}$ -biciclohomo-farnesenoil-aminopirimidina ce are o structură neobișnuită, cu doi substituenți voluminoși la grupa amină, pornind de la materia primă ieftină și accesibilă, norambreinolida.

În premieră au fost elaborate metode eficiente de sinteză a terpenoidelor homodrimanice și 14,15-dinorlabdanice cu grupa amină și fragmente guanidinice, azinice, hidrazidice și dihidrazidice.

Prin reacția de regrupare Beckmann au fost sintetizate lactame drimanice și homodrimanice noi, derivați ai octahidro-1H-benzo[d]azepinei și octahidro-1H-benzo[c]azepinei cu potențial înalt de activitate biologică, care au importanță atât științifică, cât și practică.

Valoarea aplicativă a lucrării. A fost realizată sinteza unei serii de sesquiterpenoide drimanice și homodrimanice ce conțin cicluri diazinice, fragmente azinice, hidrazidice și dihidrazidice. Compușii sintetizați au fost testați pe cinci specii de fungi și două specii de bacterii, 4 dintre care au manifestat activitate antifungică și antibacteriană pronunțată. Rezultatele obținute confirmă, că acești compuși pot fi cercetați în continuare în vederea utilizării la tratarea bolilor provocate de fungi și bacterii.

Au fost sintetizați compuși homodrimanici noi – amide ale acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomo-farnesenoic care conțin ciclurile 1,2,4-triazolului și carbazolului, ce prezintă interes pentru biotehnologie în calitate de stimulatori la mărirea activității antioxidante a biomasei cianobacteriei *Nostoc linckia*.

Au fost sintetizați derivați guanidinici noi ai 8α -hidroxi-11-dihomodriman-12-aminei și 14,15-dinorabd-8(9)-en-13-aminei. Evaluarea activității anticanceroase a acestor compuși a arătat că două dintre guanidinele testate prezintă un nivel înalt de activitate.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere sunt:

- sinteza sesquiterpenoidelor drimanice și homodrimanice ce conțin ciclurile diazinelor, 1,2,4-triazolului, carbazolului;
- sinteza amidelor acidului izodrimenoic și albicanoic, amidelor acizilor $\Delta^{8,9}$ – și $\Delta^{8,13}$ –biciclohomo-farnesenoici pornind de la norambreinolidă;
- sinteza terpenoidelor dihomodrimanice și 14,15-dinorlabdanice cu grupa amină și fragmente guanidinice, azinice, hidrazidice și dihidrazidice, utilizând materie primă accesibilă;
- sinteza lactamelor drimanice și homodrimanice prin regruparea Beckmann a unor cetoxime;

- determinarea structurii și stereochemiei compușilor noi sintetizați prin metode spectrale moderne de cercetare: ^1H , ^{13}C și ^{15}N RMN, IR, HR-EI-MS și prin metoda difracției cu raze X pe monocristal.
- analiza activității biologice a compușilor diterpenici și sesquiterpenici biciclici noi sintetizați ce conțin azot.

Implementarea rezultatelor științifice. Evaluarea activității biologice a compușilor noi sintetizați a dat posibilitatea de a scoate în evidență substanțe ce manifestă un efect foarte înalt de activitate, care au fost brevetate și care pot deveni în continuare obiectul cercetărilor mai profunde cu scopul de a le implementa în practică.

Aprobarea rezultatelor științifice s-a realizat în cadrul ședințelor laboratorului ”Chimia Compușilor Naturali și Biologic Activi” (Institutul de Chimie). Rezultatele cercetării au fost prezentate la 13 conferințe și evenimente științifice naționale și internaționale. În cadrul expozițiilor: European Exhibition of creativity and innovation Euroinvent, VII-th edition, 2015, Iasi, Romania; 40th International Invention Show, 11th Invention and prototype show, 2015, Karlovac, Croatia; EIS „Infoinvent” ediția a XIV-a, 2015, Chișinău, Moldova unele rezultate, prezentate în teză au fost premiate cu o medalie de aur și două de argint.

Publicațiile la tema tezei includ 9 articole științifice în reviste cu factor de impact, 3 brevete de invenție, 1 cerere de brevet de invenție cu aviz pozitiv și 15 lucrări la conferințe și evenimente științifice. În total 28 de lucrări științifice, dintre care 3 sunt semnate de autor (1 articol și 2 rezumate ale comunicărilor la conferințe științifice internaționale).

Volumul și structura tezei. Lucrarea conține 157 de pagini text, inclusiv 129 pagini text de bază, 60 de figuri, 24 tabele, 172 de referințe bibliografice, 6 anexe și cuprinde: introducere, adnotare în 3 limbi, investigații în literatura de specialitate (primul capitol), 2 capitole de bază, concluzii generale și recomandări.

Cuvintele-cheie: sinteză dirijată, diterpenoide biciclice, sesquiterpenoide biciclice, stereoselectivitate, activitate biologică, amide, amine, guanidine, hidrazide, dihidrazide, azone, lactame.

CONȚINUTUL TEZEI

1. SINTEZA ȘI ACTIVITATEA BIOLOGICĂ A TERPENOIDELOR CE CONȚIN AZOT

Primul capitol conține partea teoretică a lucrării, în care este analizat stadiul actual al cunoașterii în domeniul chimiei terpenoidelor ce conțin azot. Capitolul este alcătuit din 5 paragrafe ce redau o scurtă introducere cu privire la sinteza și bioactivitatea compușilor naturali din clasa terpenoidelor ce conțin azot. De asemenea, au fost efectuate un șir de cercetări în vederea sintezei chemo-, regio- și stereoselective a compușilor terpenici ce conțin azot. La final sunt expuse concis concluziile ce vizează studiul abordat.

2. SINTEZA SESQUITERPENOIDELOR DRIMANICE ȘI HOMODRIMANICE CE CONȚIN AZOT AVÂND CA INTERMEDIARI ACIZII DRIMENOIC ȘI HOMODRIMENOICI

Cercetările moderne teoretice și aplicative sunt îndreptate spre elaborarea unor metode noi de sinteză și semisinteză chemo-, regio- și stereoselectivă a compușilor polifuncționali din materie primă accesibilă. După cum este menționat în capitolul 1, în literatura de specialitate tot mai frecvent se atestă faptul că diterpenoidele și sesquiterpenoidele, în special cele cu schelet drimanic, sunt compuși naturali sau sintetici ce au o vastă aplicare în medicină, farmaceutică, cosmetică și agricultură [1]. Pe de altă parte diazinele, în particular cele în baza pirimidinelor, piridazinelor și ftalazinelor, au demonstrat o activitate biologică înaltă, așa ca: antivirală, anti-HIV, anticanceroasă, antituberculoasă, anxiolitică și antidepresantă etc. [2]. N-acilarea amino-diazinelor a atras atenția datorită importanței farmacologice a acestor produse. Sunt multe date ce confirmă activitatea variată a derivaților 1,2,4-triazolului, precum și activitatea antimicotică și anticanceroasă a derivaților ce conțin ciclul carbazolului.

În literatura de specialitate se cunosc puține date cu privire la sinteza compușilor di- și sesquiterpenici biciclici ce conțin fragmente hidrazidice și guanidinice. Se știe că, guanidinele pot fi întâlnite în natură sub diferite forme, atât în componența unor vietăți sau plante terestre, cât și în cele marine [3]. Spectrul vast de bioactivitate a compușilor guanidinici cunoscuți, inspiră numeroși chimiști de a se preocupa de cercetările în domeniul dat.

În acest context, au fost elaborate metode de sinteză a compușilor drimani și homodrimani cu conținut de azot, având drept obiectiv studiul posibilității de utilizare a di- și sesquiterpenoidelor biciclice în calitate de sintoni chirali la obținerea compușilor de valoare practică, inclusiv a substanțelor biologice active, care reprezintă interes sporit pentru necesitățile industriei farmaceutice.

2.1. Sinteza acidului drimenoic și a amidelor ce conțin ciclurile pirimidinice, pirazinice, 1,2,4-triazolului și carbazolului

A fost realizată sinteza compușilor drimani cu fragment pirimidinic, pirazinic, a derivaților ce conțin ciclul 1,2,4-triazolului și carbazolului. Pentru sinteza compușilor noi optic activi, în calitate de materie primă a servit norambreinolida **1** accesibilă.

Acidul drimenoic **7** a fost sintetizat în 6 etape, cu un randament total de 55%, conform metodei elaborate de noi [4]. Etapele cheie în această sinteză sunt oxidarea drimenolului **5** cu P₂O₅ și DMSO în aldehida **6** și oxidarea ulterioară a acesteia cu NaClO₂ în acidul **7**. Drimenolul **5** a fost obținut din oxiketona **2**, ce a reacționat cu acidul trifluoroperacetic, fiind transformată în 11-monoacetatul driman-8 α -11-diolul **3**, ce ulterior a interacționat cu trimetilsililmetansulfonat și a fost deshidratat selectiv în drimenilacetatul **4**, acesta în continuare a fost saponificat până la alcoolul **5**.

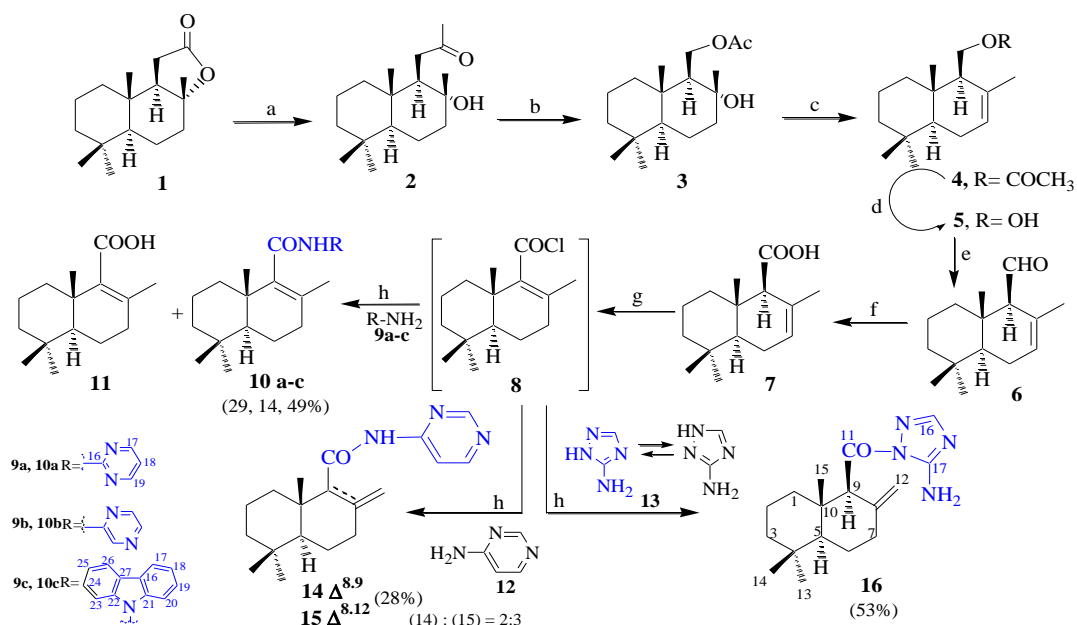


Fig. 2.1. Schema sintezei acidului drimenoic **7** și a amidelor acestuia **10a-c**, **14-16**

În continuare au fost obținute amidurile acidului izodrimenoic **10a-c**, **14** și albicanoic **15**, **16** [4-6]. Trebuie de menționat faptul că în condițiile reacției acidului drimenoic **7** cu clorura de oxalil are loc izomerizarea legăturii duble C-7 – C-8 în poziția C-8 – C-9, ceea ce duce la o interacțiune ulterioară a cloranhidridei **8** cu 2-aminopirimidina **9a**/ 2-aminopirazina **9b**/ N-aminocarbazolul **9c**, cu obținerea amidelor acidului izodrimenoic **10a-c**, **14**, amidelor acidului albicanoic **15**, **16**. În reacția cloranhidridei intermediare cu 4-aminopirimidina **12** s-a format un amestec de amide **14** și **15** în raport de 2 : 3. Analiza datelor spectrale ale amidei acidului albicanoic **16** a arătat că 3-amino-1,2,4-triazolul a reacționat în formă tautomeră, iar amida **16** conține grupa amină și legătura dublă semiciclică C-8 – C-12.

Structura și configurația N-(izodrimenoilamino)-carbazolului **10c** a fost confirmată din datele analizei cu raze X pe monocristal.

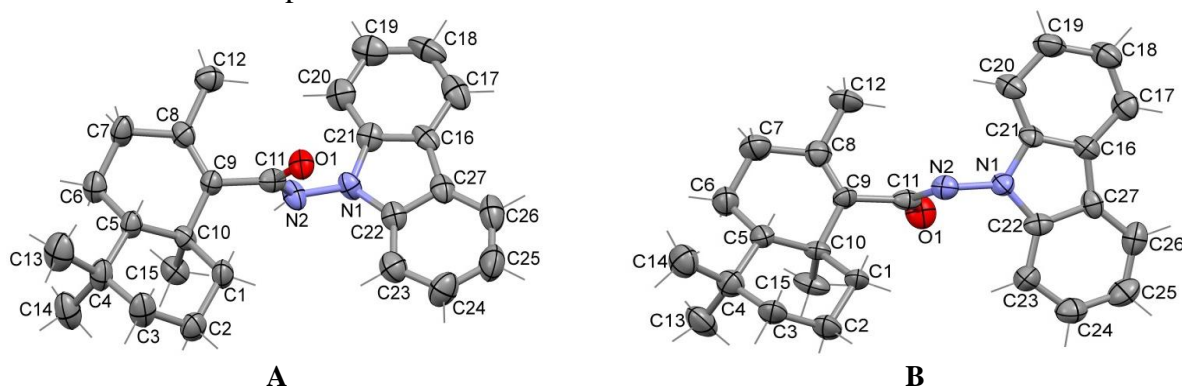


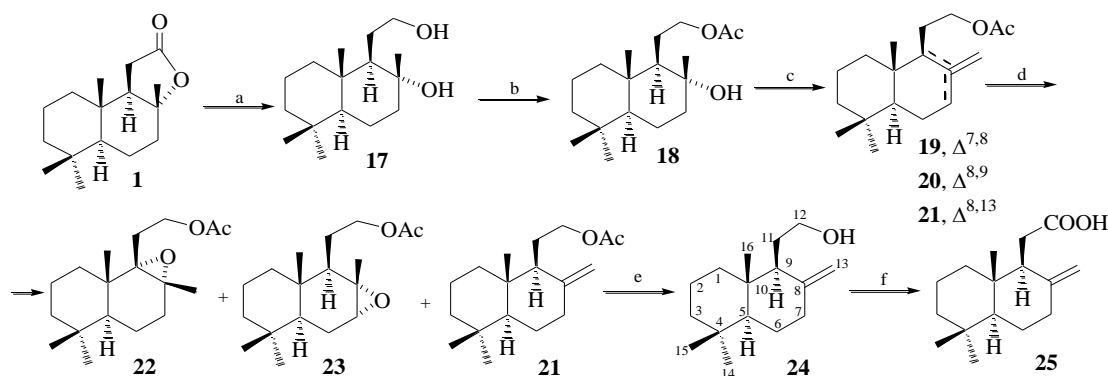
Fig. 2.2. Structura compusului **10c** redată prin moleculele A și B, ce diferă prin conformație

Astfel, în premieră au fost sintetizate amidele acidului izodrimenoic **10a-c**, **14** și albicanoic **15**, **16** care conțin ciclurile pirimidinei, pirazinei, 1,2,4-triazolului și carbazolului, prezintă interes drept compuși cu potențial înalt de activitate biologică.

2.2. Sinteza acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoid, a amidelor ce conțin ciclurile pirimidinice, pirazinice, 1,2,4-triazolului, carbazolului și compușilor cu fragment hidrazinic

Ca parte a cercetărilor în curs de desfășurare în domeniul sesquiterpenoidelor biologic active și diazinelor, s-a decis de a efectua sinteza unor noi sesquiterpenoide homodrimanice conținând cicluri diazinice.

Acidul $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoid **25** a fost obținut din norambreinolida **1** în 6 etape cu randamentul total de 60% (Figura 2.3) [7, 8].



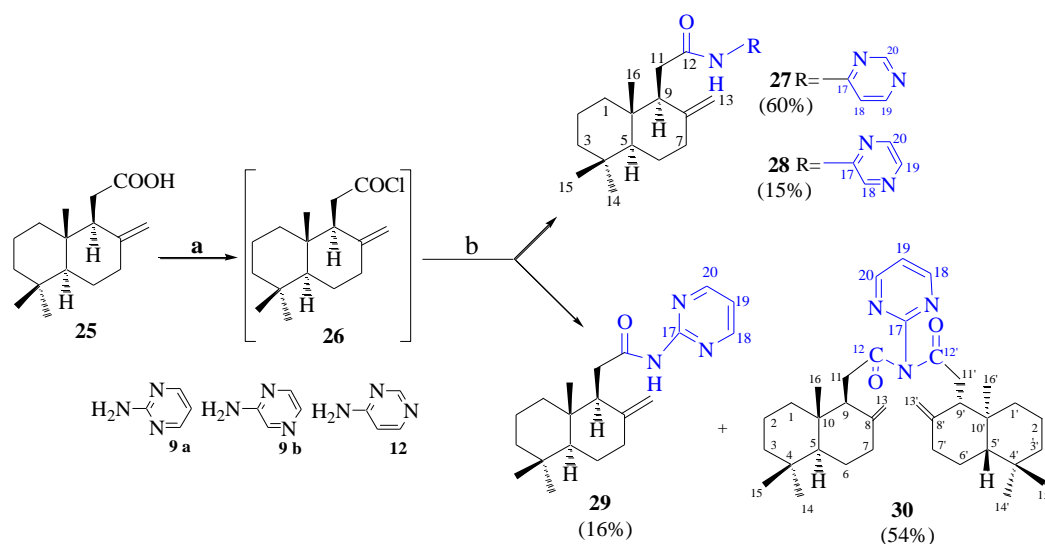
Reagenți și condiții de reacție: a) LiAlH_4 , Et_2O , Δ , 2 h (98%); b) Ac_2O , Py, 20°C , 2 h (100%); c) POCl_3 , Py, 0°C , 2 h, 24°C , 3 h, (96%); d) MPFA, Et_2O , 0°C , 5 h, (65%); e) KOH, MeOH, 20°C , 2 h (98%); f) reagentul Jones, $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, 20°C , 3 h (98%).

Fig. 2.3. Schema reacției de obținere a acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoid **25**

Norambreinolida **1** a fost transformată în monoacetatul biciclohomofarnesan-8 α ,12-diolului **18** în două etape prin diolul intermediar **17**. Apoi a urmat deshidratarea monoacetatului **18** cu POCl_3 cu obținerea unui amestec de izomeri nesaturați **19-21**, care au fost epoxidați cu acid monoperoftalic (MPFA), fiind sintetizat amestecul **21-23**. Acetatul **21** a fost separat din acest amestec cu ajutorul cromatografiei pe coloană. La saponificarea compusului **21** s-a format $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesen-12-olul **24**. Acesta s-a supus oxidării cu reagentul Jones fiind obținut acidul **25** (Figura 2.3).

Pentru sinteza amidelor acidului biciclohomofarnesenoid **27-30** au fost abordate două strategii. Folosind metoda I de sinteză, cloranhidrida acidului biciclohomofarnesenoid **26**, obținută *in situ* din acidul **25**, a fost tratată cu aminele corespunzătoare **9a-b** (2-aminopirimidina, 2-aminopirazina) și **12** (4-aminopirimidina), ceea ce a condus la formarea produșilor noi cu grupare amidică **27-30** (Figura 2.4) [7, 8].

În cazul 4-aminopirimidinei **12** și aminopirazinei **9b** au fost obținute numai monoacilamidele **27** și **28**, iar în cazul 2-aminopirimidinei de rând cu monoacilamida **29** s-a format *bis*-acilamida **30** [9 - 11].



Reagenți și condiții de reacție: a) $(\text{COCl})_2$, C_6H_6 , 20°C , 1 h, Δ , 1 h (95%); b) R-NH_2 (**9a,b**, **12**), CH_2Cl_2 , Δ , 15 h

Fig. 2.4. Metoda I. Schema reacției de obținere a sesquiterpenoidelor homodrimanice cu ciclul diazinic **27-30**

Structura moleculară a *bis*-acilamidei **30** a fost dovedită fără echivoc, inclusiv stereochimia ei a fost confirmată în baza studiului cu raze X pe monocristal (Figura 2.5).

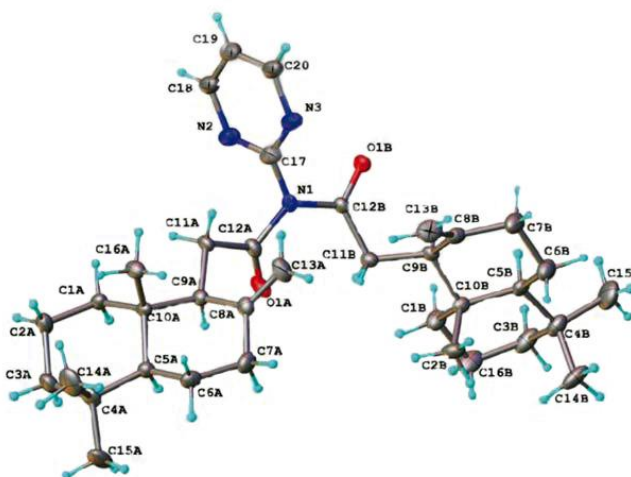
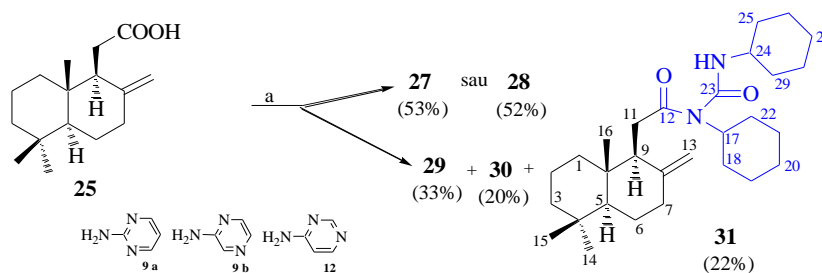


Fig. 2.5. Structura moleculară ce include numerotarea atomilor pentru amida **30**

Cu scopul de a stabili dacă reacția de bis-acilare a cloranhidridei acidului biciclohomofarnesenoic **26** cu 2-aminopirimidina ar putea avea loc în orice condiții și pentru a mări randamentul acesteia, a fost utilizată o altă cale de sinteză (metoda II, Figura 2.6).



Reagenți și condiții de reacție: a) R-NH_2 , DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , 20°C , 5 h, Δ , 15 h

Fig. 2.6. Metoda II. Schema de obținere a sesquiterpenoidelor homodrimanice cu ciclul diazinic **27-31**

Acidul **25** a fost tratat direct cu aminele corespunzătoare **9a-b**, **12** în prezența dicitocarbodiimidei (DCC) și 4-dimetilaminopiridinei (DMAP). Pe această cale sintetică, pe

lângă amidele **27**, **28**, **29** și **30** scontate, a fost obținut un alt compus nou $N\text{-}\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoil- N,N' -diclohexilureea **31** (Figura 2.6).

Obținerea compusului **31** poate fi explicată prin următorul mecanism: după protonarea inițială a atomului de azot cu DCC, atacul nucleofilic al ionului carboxil generează intermediarul **32**. Urea substituită **31** a fost generată în urma procesului de regrupare a acestui compus, în timp ce N,N' -diciclohexilureea **33** a fost obținută ca produs secundar al interacțiunii intermediarului **32** cu aminele **9a-b**, **12** (Figura 2.7).

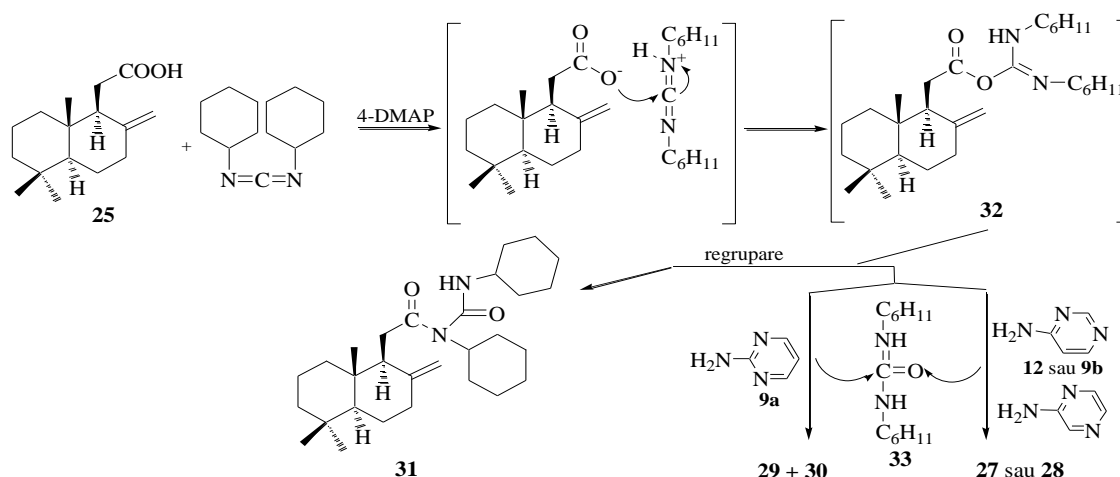
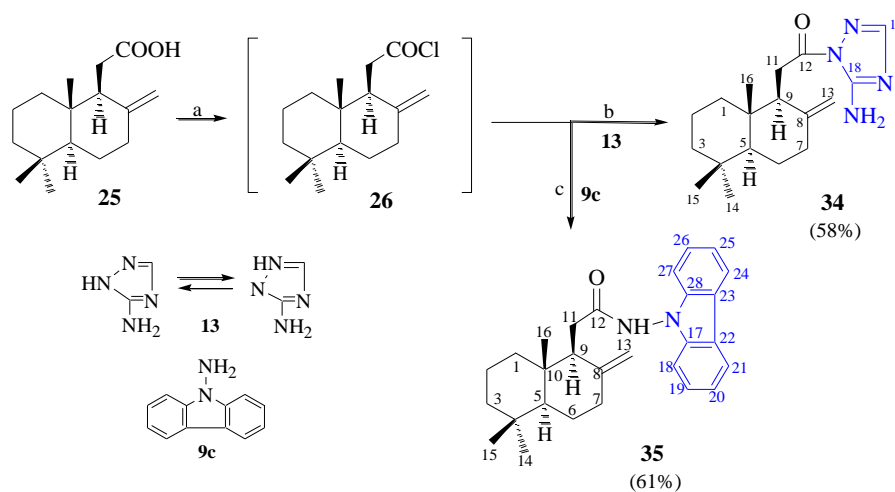


Fig. 2.7. Mecanismul reacției propus pentru sinteza sesquiterpenoidelor drimanice cu ciclul diazinic prin metoda II

Astfel, s-a stabilit că, reacțiile efectuate prin metoda I, dau randamente semnificativ mai bune, comparativ cu metoda II, în care se observă formarea mai multor produse de reacție, ceea ce reduce eficacitatea acesteia. Așadar, procesul de bis-acilare are loc numai în cazul 2-aminopirimidinei. Fără îndoială, acest fenomen se datorează amplasării grupei aminice între cei doi atomi de azot ai inelului pirimidinic, care are un efect electronic inductiv, în urma căruia se activează grupa amină (Figura 2.7).



Reagenți și condiții de reacție: a) $(\text{COCl})_2$, C_6H_6 , 20°C , 1 h, Δ , 1 h; b) Amina **13**, CH_2Cl_2 , 20°C , 3 h; c) Amina **9c**, CH_2Cl_2 , 20°C , 10 h, Δ , 5 h.

Fig. 2.8. Sinteza amidelor acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic ce conțin ciclurile 1,2,4-triazolului **34** și carbazolului **35**

În continuarea cercetărilor noastre a fost realizată sinteza amidelor **34** și **35** ale acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic **25**, ce includ ciclurile 1,2,4-triazolului și carbazolului [12 - 14].

La interacțiunea acidului **25** cu $(\text{COCl})_2$ s-a obținut *in situ* cloranhidrida **26**, în rezultatul reacției căreia cu 3-amino-1,2,4-triazolul **13** și N-aminocarbazolul **9c** s-au format amidele **34** și **35** cu randamente de 58% și 61%, corespunzător (Figura 2.8).

Structurile și configurațiile amidelor **34** și **35** au fost determinate în baza datelor spectrale, analizei elementale și a difracției cu raze X pe monocristal (Figura 2.9, 2.10).

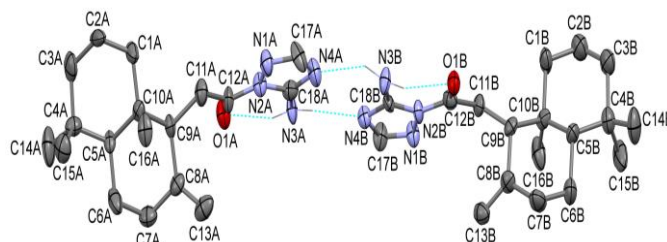


Fig. 2.9. Structura spațială a moleculei 2-($\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoil)-3-amino-1,2,4-triazolului (**34**• CH_3CN) și formarea dimerului în structura cristalină în baza legăturilor de hidrogen

Anume analiza prin difracție cu raze X pe monocristal a demonstrat, că 3-amino-1,2,4-triazolul **13** a reacționat în formă tautomeră cu cloranhidrida acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic **26** (Figura 2.9) [7].

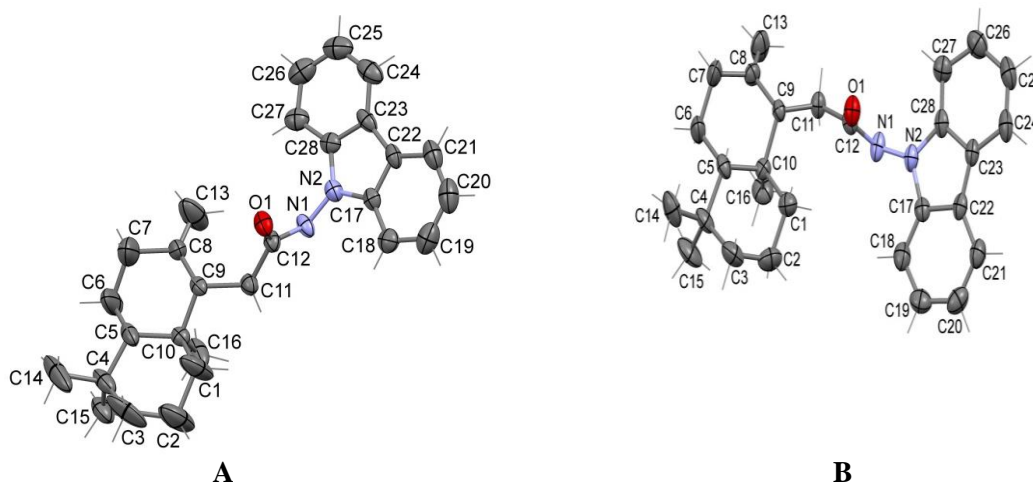
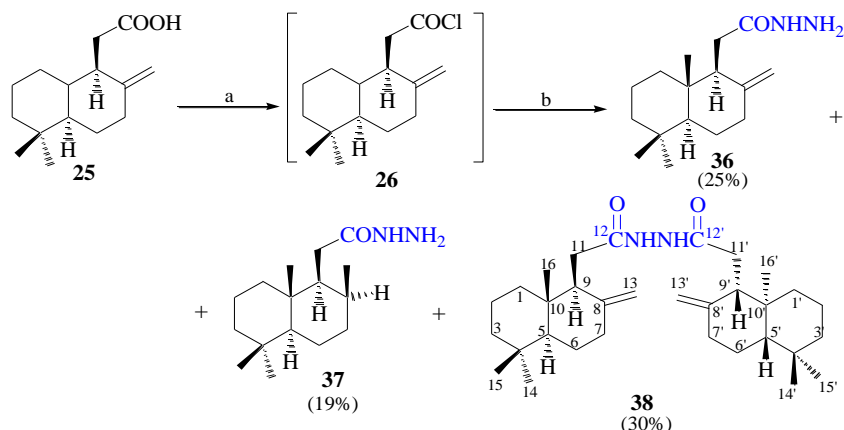


Fig. 2.10. Structura spațială a N-($\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoilamino)-carbazolului (**35**), redată de moleculele A și B simetric independente și de conformații diferite

Așadar, în premieră a fost raportată o metodă generală și eficientă de sinteză a sesquiterpenoidelor homodrimanice noi cu unități structurale diazinice, 1,2,4-triazolului și carbazolului, care include reacțiile de cuplare cu aminele ce conțin ciclurile pirimidinei, pirazinei, 1,2,4-triazolului și carbazolului [7, 8]. Mecanismul de reacție include N-acilarea diazinelor cu clorură de acil a sesquiterpenoidelor homodrimanice sau tratarea directă a acizilor cu aminele corespunzătoare în prezența dicitocarbodiimidei. Compușii noi sintetizați ce conțin azot prezintă interes științific, fiind produși funcționalizați cu potențial înalt de activitate biologică.

În prezent sunt cunoscute puține date referitoare la sinteza și studiul compușilor terpenici cu fragmente hidrazidice, iar dintre cele existente se conturează importanța lor practică, datorată

spectrului vast de activitate biologică manifestat. Astfel, am decis să unim grupa funcțională hidrazidică cu fragmentul terpenic, anume cel al acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohofarnesenoid, pentru a obține compuși cu activitate biologică.



Reagenți și condiții de reacție: a) $(\text{COCl})_2$, C_6H_6 , 20°C , 1 h, Δ , 1 h; b) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , 20°C , 10 h, Δ , 10 h.

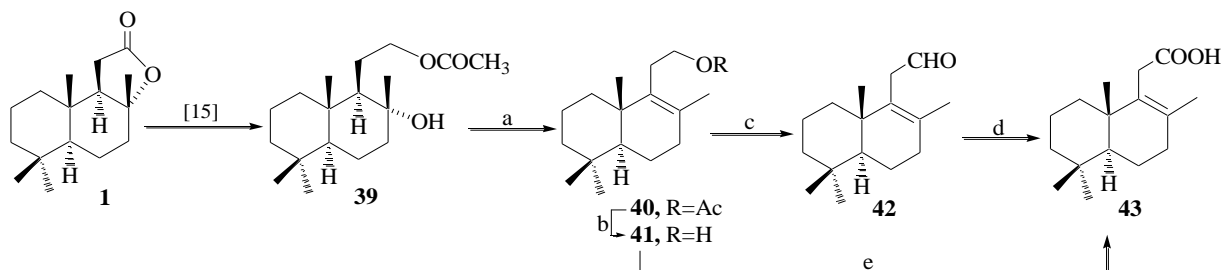
Fig. 2.11. Obținerea hidrazilor **36-38** a acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohofarnesenoid **25**

Pornind de la acidul **25**, s-a obținut cloranhidrida acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohofarnesenoid **26** care la interacțiunea cu monohidratul de hidrazină în CH_2Cl_2 , concomitent cu hidrazida **36**, a rezultat hidrazida **37** cu legătura dublă redusă și N,N'-di-($\Delta^{8,13}$ -biciclohofarnesenoid)-hidrazida **38** (Figura 2.11) [15].

Astfel, pentru prima dată a fost realizată sinteza hidrazilor **36-38** pornind de la acidul $\Delta^{8,13}$ -biciclohofarnesenoid **25**, pentru studierea activității biologice a acestora.

2.3. Sinteza acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohofarnesenoid și a derivaților acestuia cu fragmente hidrazidice și guanidinice

În continuare, a fost elaborată o metodă nouă de sinteză a acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohofarnesenoid **43** din norambreinolida **1** (6 etape) cu un randament total de 62% [15]. Etapele cheie în această sinteză sunt oxidarea $\Delta^{8,9}$ -biciclohofarnesen-12-olului **41** cu P_2O_5 și DMSO în aldehida **42** și oxidarea în continuare a acestei aldehide cu NaClO_2 până la acidul **43**.



Reagenți și condiții de reacție: a) $\text{MeSO}_3\text{SiMe}_3$, CH_3CN , 20°C , 5 h, 72%; b) KOH , MeOH , 20°C , 2 h, 99%; c) DMSO , P_2O_5 , CH_2Cl_2 , 0°C , 10 min, 20°C , 45 min; Et_3N , 0°C , 10 min, 20°C , 45 min, 95%; d) NaClO_2 , $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 2-Me-but-2-enă, t-BuOH, 20°C , 2 h, 94%; e) reagentul Jones, $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, 0°C , 48 h, 42%.

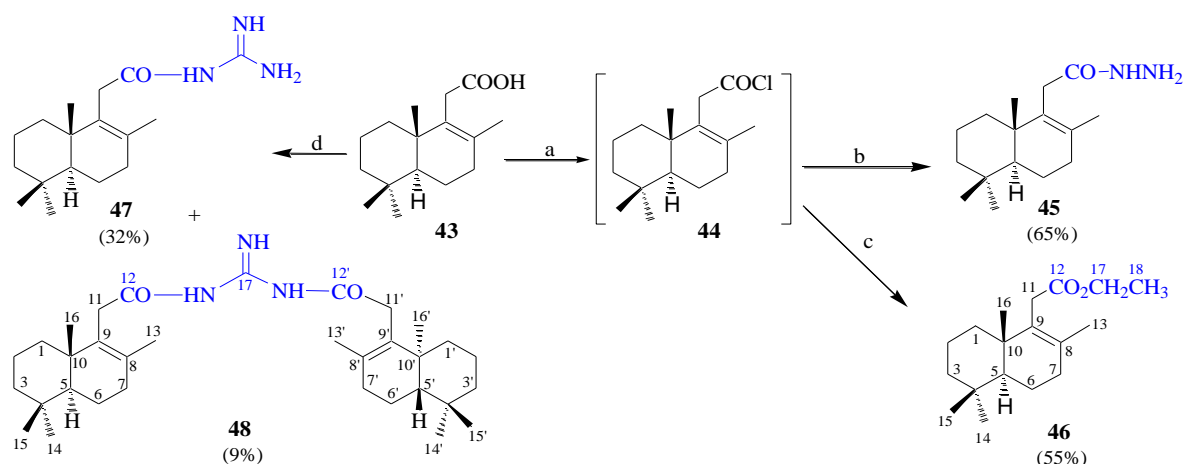
Fig. 2.12. Schema sintezei acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohofarnesenoid **43**

Trebuie remarcat faptul că la oxidarea directă a alcoolului **41** cu reagentul Jones s-a format acidul **43** cu un randament de doar 42%. Alcoolul **41** a fost obținut la deshidratarea

monoacetatului sclaradiolului **39** cu $\text{MeSO}_3\text{SiMe}_3$ în acetonitril cu formarea acetatului **40**, care ulterior a hidrolizat.

La tratarea cloranhidridei acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenico **44** cu $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ în clorură de metilen s-a format hidrazida **45**, un compus nou cu un potențial de bioactivitate promițător [15 - 17]. Realizând această reacție în etanol, în calitate de produs principal s-a obținut esterul etilic al acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenico **46** (Figura 2.13).

Conform datelor din literatura de specialitate, se cunosc 2 metode de obținere a compușilor guanidinici: din amine și din acizi. Ulterior, s-a realizat sinteza derivaților cu fragment guanidinic ai acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenico **43** [16, 17]. Acidul **43** a fost activat cu carbonildiimidazol (CDI) în DMF, apoi s-a adăugat soluția de guanidină în DMF la temperatura camerei. Ca rezultat, au fost obținute N-($\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenoi)-guanidina **47** și N,N'-di-($\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenoi)-guanidina **48** (Figura 2.13).



Reagenți și condiții de reacție: a) $(\text{COCl})_2$, C_6H_6 , 20°C , 1 h, Δ , 1 h; b) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , 20°C , 2 h, Δ , 7 h; c) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 20°C , 7 h, 55%; d) CDI, 20°C , 1 h, apoi adăugare la soluția de guanidină în DMF – dioxan (1:1), agitare, 20°C , 28 h, sub Ar.

Fig. 2.13. Schema de sinteză a hidrazidei **45** acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenico și a compușilor cu fragmente guanidinice **47** și **48**

Astfel, pentru prima dată pornind de la acidul $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenico **43** s-a efectuat sinteza a doi derivați guanidinici, compuși cu un nivel înalt de activitate anticanceră.

2.4. Metode de sinteză și cercetare a sesquiterpenoidelor drimanice și homodrimanice ce conțin azot având ca intermediari acizii drimenoic și homodrimenoici

Acest subcapitol cuprinde descrierea procedeelelor experimentale și tehnicilor de lucru, referitoare la sinteza și studiul noilor sesquiterpenoide drimanice și homodrimanice funcționalizate ce conțin azot, precum și caracteristicile spectrale individuale ale compușilor.

2.5. Analiza activității biologice a sesquiterpenoidelor drimanice și homodrimanice ce conțin azot

Conform datelor din literatura de specialitate, tot mai des se acordă atenție izolării din sursele naturale a terpenoidelor ce conțin azot, care posedă activitate biologică semnificativă.

Printre alte numeroase activități biologice, sesquiterpenoidele naturale, semisintetice sau sintetice s-au dovedit a avea activitate antimicrobiană.

Tabelul 2.1. Activitatea antimicrobiană a compușilor **27-31**

Produsul și medicamentul de referință	Diametrul zonei de inhibare (mm)								
	<i>S. aureus</i>	<i>S. lutea</i>	<i>B. cereus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. sake</i>
27	15	18	10	7	12	0	0	0	0
28	15	0	10	0	0	0	0	0	0
29	14	19	12	7	10	0	0	0	0
30	10	0	0	0	0	10	0	0	0
31	19	0	11	0	0	0	0	0	0
Ampicilină (25 μg/disc)	25	30	0	25	20	0	-	-	-
Cloramfenicol (30 μg/disc)	25	30	28	31	29	19	-	-	-
Nistatină (100 μg/disc)	-	-	-	-	-	-	29	26	31

Cinci dintre amidele noi sintetizate, derivați ai acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic **25**, au fost examinate privind activitatea antimicrobiană *in vitro* pe șase tulpini de diferite bacterii: Gram-pozitive (*Staphylococcus aureus*, *Sarcina lutea*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*) și Gram-negative (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*), respectiv pe trei tulpini fungice (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida sake*) (tabelul 2.1) [7].

Tabelul 2.1 rezumă activitatea antimicrobiană a compușilor obținuți în cercetările efectuate în comparație cu medicamentele de referință. S-a constatat, că acești compuși nu manifestă activitate față de fungii *Candida*, dar au activitate antibacteriană moderată.

În continuare sunt descrise rezultatele originale ale studiului ce ține de posibilitatea modificării proprietății antioxidante a biomasei de *Nostoc linckia* prin acțiunea compușilor chimici obținuți.

Tabelul 2.2. Activitatea antioxidantă a extractului etanolic de 70% (1 μg / mL) din biomasa *Nostoc linckia* obținută din stimularea chimică

Compusul chimic	Concentrația compusului g/L	Activitatea antioxidantă, % inhibiție DPPH
Proba de control	-	28.03 ± 0.72
34	0.050	60.14 ± 1.09
	0.060	67.44 ± 1.15
	0.100	59.16 ± 2.04
35	0.050	64.35 ± 0.98
	0.060	76.41 ± 1.69
	0.100	71.24 ± 1.48

Proprietățile amidelor noi obținute **34**, **35** cu schelet hibrid terpenic și azaheterociclic prezintă interes pentru biotehnologie în calitate de stimulatori ai activității antioxidante a biomasei cianobacteriei *Nostoc linckia*. Aceste rezultate au stat la baza elaborării și obținerii a două brevete de invenție, realizate în colaborare cu colegii de la Institutul de Microbiologie și Biotehnologie care au realizat testarea activității antioxidante (Brevet MD 4326, Brevet MD 4327) [18, 19].

Acești compuși, **34** și **35**, în cantitate de 50-100 mg/L, asigură sporirea activității antioxidante a extractelor etanolice de 70% cu 23-42% față de martor. Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 2.2 [14].

În tabelul dat este evidentă creșterea activității antioxidante a extractului etanolic de 70% alcool etilic cu concentrația 1 μg/mL de substanță activă, obținut în baza biomasei de *Nostoc linckia* care depășește de 2,11-2,73 ori varianta martor. Așadar, odată cu creșterea activității antioxidante a extractului etanolic crește și valoarea biomasei de *Nostoc linckia* în calitate de producător de substanțe antioxidante.

Cercetând activitatea biologică *in vitro* a amidelor **27-31** ce conțin ciclurile pirimidinei și pirazinei, pornind de la acidul $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic **25**, s-a demonstrat că acești compuși manifestă activitate antibacteriană pronunțată [7].

Din datele testelor activității antioxidante, s-a constatat că amidele acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic care conțin ciclurile 1,2,4-triazolului **34** și carbazolului **35** prezintă interes pentru biotehnologie în calitate de stimulatori ai activității antioxidante a biomasei cianobacteriei *Nostoc linckia* [14, 18, 19].

3. SINTEZA TERPENOIDELOR DRIMANICE ȘI NORLABDANICE CU GRUPA AMINICĂ, LACTAMICĂ ȘI FRAGMENTE GUANIDINICE, AZINICE, HIDRAZIDICE, DIHIDRAZIDICE, AVÂND CA INTERMEDIARI CETONELE

Continuând cercetările în domeniul sintezei sesquiterpenoidelor drimanice și homodrimanice cu conținut de azot, a fost obținut un șir de sesquiterpenoide ce conțin grupa amină, care sunt atât compuși cu activitate biologică, cât și intermediari importanți pentru obținerea compușilor noi ce conțin doi și mai mulți atomi de azot.

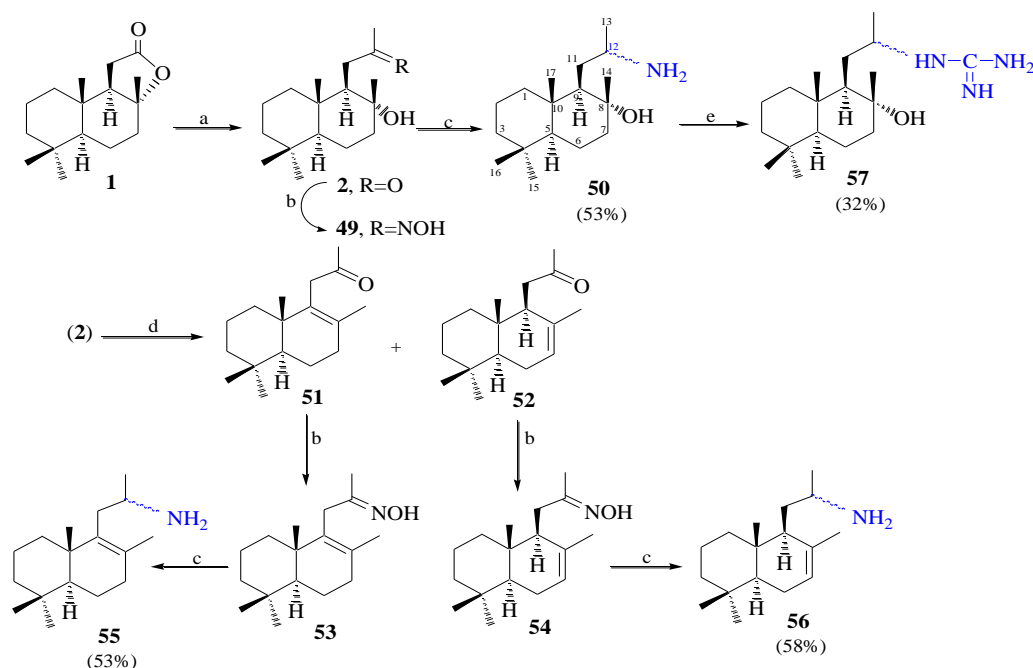
Se știe, că numeroase guanidine naturale și sintetice, inclusiv guanidinele terpenice, manifestă un spectru larg de activitate biologică, precum: antiinflamatoare, anti-HIV, chemoterapeutică, antitumorală, antidiabetică, antifungică și antimicrobiană [20, 21].

Unele labdanoide funcționalizate în ciclul B au fost separate din extracte ale plantelor cu proprietăți sedative și uterotonice, fapt care permite utilizarea lor în medicina tradițională în cazul dereglărilor cardiovasculare. Este foarte interesantă aplicarea transpoziției Beckmann, pentru obținerea lactamelor biologic active în baza drimanilor și homodrimanilor funcționalizati în ciclul

B. Din acest motiv, sinteza și studiul lor reprezintă un interes deosebit, iar în toate aceste sinteze în calitate de intermediari au servit cetonele.

3.1. Sinteza sesquiterpenoidelor dihomodrimanice cu gruparea amină și obținerea produsului guanidinic al 8 α -hidroxi-11-dihomodriman-12-aminei din norambreinolidă

Pornind de la norambreinolida **1** a fost obținută 8 α -hidroxi-11-dihomodriman-12-ona **2** și produsele deshidratării acesteia cu legătură dublă în poziția C-7 – C-8 **52**, și C-8 – C-9 **51** [22, 23]. Oximele acestor cetone **53** și **54** au fost reduse cu LiAlH₄ la aminele corespunzătoare (Figura 3.1). Conform datelor spectrelor ¹H, ¹³C și ¹⁵N– RMN, oximele **49**, **53** și **54** reprezintă amestecuri de *Z*- și *E*- izomeri, iar în reacția de reducere s-au utilizat în formă de ambii izomeri, deoarece este cunoscut că izomerul *Z*- în soluție ușor se transformă în izomerul *E*- [24]. După cum s-a determinat din datele spectrelor ¹H și ¹³C RMN, aminele **50**, **55**, și **56** au fost obținute sub formă de amestec a doi epimeri la C-12.



Reagenți și condiții de reacție: a) CH₃Li, Et₂O, 20°C, 15 min, 65%; b) NH₂OH·HCl, EtOH-Py (1:1), 20°C, 24 h, 97-99%; c) LiAlH₄, THF, 65°C, 10 h; d) Amberlist-15, CH₂Cl₂, 20°C, 20 h, 95%; e) NH(Na)CN, AcOH; EtOH – H₂O (5:1), 20°C, 48 h.

Fig. 3.1. Sinteza sesquiterpenoidelor 11-dihomodriman-12-aminice **50**, **55-57** pornind de la norambreinolida **1**

În cazul hidroxiaminei **50** amestecul epimerilor nu a fost posibil de separat, iar epimerii aminelor **55** și **56** au fost izolați din amestecuri în formă individuală cu ajutorul cromatografiei pe coloană.

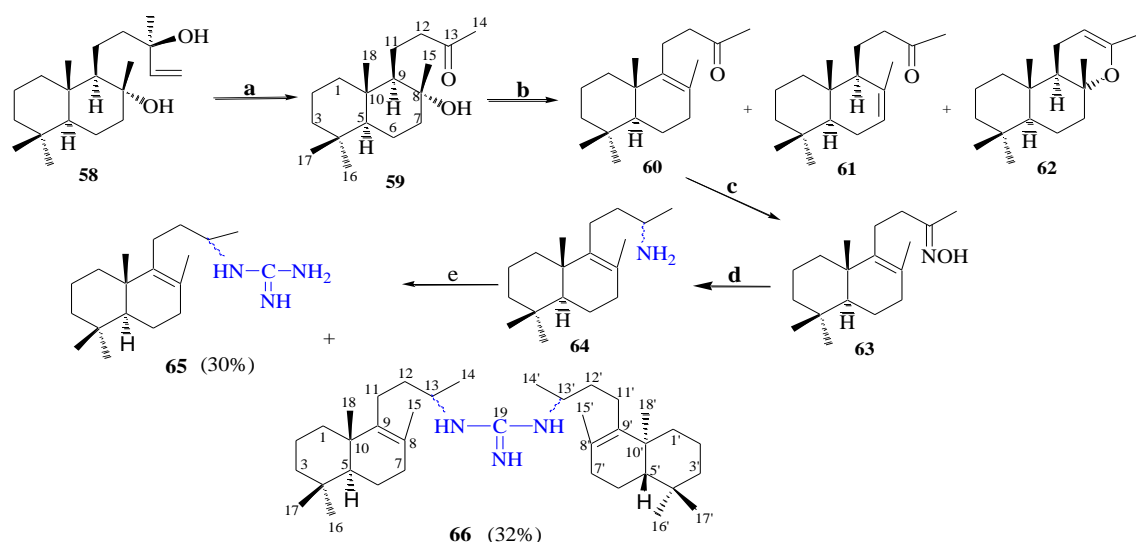
Astfel, au fost sintetizate sesquiterpenoidele 11-dihomodriman-12-aminice pornind de la norambreinolida accesibilă. Aminele noi obținute **50**, **55** și **56** sunt precursori importanți în sintezele cu participarea grupei aminice, ce permite obținerea compușilor funcționalizați cu doi și mai mulți atomi de azot.

Am relatat anterior că guanidinele pot fi obținute nu doar din acizi, ci și din amine [20]. În continuare, în calitate de materie primă pentru sinteza derivaților guanidinici a servit amina **50** (Figura 3.1) [25]. Ca rezultat al reacției aminei **50** cu hidrogencianamida de sodiu în soluție de etanol : apă (5 : 1), care apoi a fost neutralizată cu acid acetic, s-a obținut compusul guanidinic **57** cu un randament de 32%.

Astfel, în urma transformărilor realizate, pentru prima dată a fost sintetizat derivatul guanidinic al 8 α -hidroxi-11-dihomodriman-12-aminei **57**.

3.2. Sinteza 14,15-dinorlabd-8(9)-en-13-aminei din sclareol și obținerea produselor acesteia cu grupare guanidinică

Pentru obținerea unor noi derivați guanidinici, s-a decis de a sintetiza amina dinorlabdanică **64** pornind de la sclareol. A fost realizată sinteza în patru etape a 14,15-dinorlabd-8(9)-en-13-aminei **64** din sclareol **58** (Figura 3.2) [26, 27]. S-a elaborat o metodă selectivă de deshidratare a hidroxiketonei **59** cu trimetilsililmetansulfonat $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ în acetonitril. Avantajul acestei metode este gradul înalt de selectivitate, reacția fiind realizată la temperatura camerei [27].



Reagenți și condiții de reacție: a) KMnO_4 , CH_3COCH_3 , 20°C , 5 h, 80%; b) $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, CH_3CN , 18°C , 10 min, 96%; c) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, $\text{EtOH}\text{-Py}$ (1 : 1), 20°C , 20 h, 99%; d) LiAlH_4 , THF, Δ , 5 h, 62%; e) $\text{NH}(\text{Na})\text{CN}$, AcOH ; $\text{EtOH} - \text{H}_2\text{O}$ (5 : 1), 20°C , 24 h, Δ , 20 h.

Fig. 3.2. Schema reacției de sinteză a aminei dinorlabdanice **64** din sclareol **58**

Trebuie remarcat faptul că, componența produsilor de reacție depinde în mare măsură de temperatura reacției și de durata acesteia, astfel la efectuarea reacției în baie de gheață timp de 10 min produsul principal este sclareoloxidul **62**. Dacă încălzim la 60°C timp de 10 min, pe lângă cetonele nesaturate **60** și **61** se obține și sclareoloxidul **62**.

Etapa cheie în sinteza aminei **64** din sclareol **58** (Figura 3.2) este reacția de reducere a oximei **63**, obținută din cetona **60**, cu LiAlH_4 în THF. După cum rezultă din datele spectrelor ^1H și ^{13}C -RMN, amina **64** a fost obținută sub formă de doi epimeri, care nu s-au separat cromatografic.

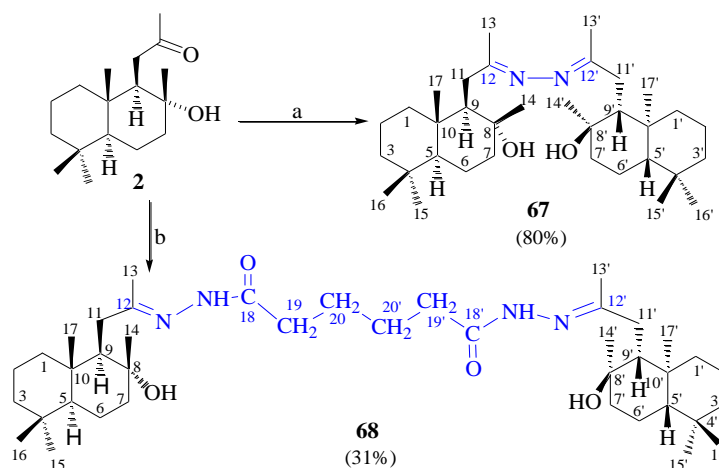
În continuare, a fost realizată reacția de obținere a derivaților guanidinici ai 14,15-dinorlabd-8(9)-en-13-aminei **64**, conform aceleiași metode menționate mai sus pentru guanidina dihomodrimanică **57**. În urma reacției s-au sintetizat derivații guanidinici **65** și **66** (Figura 3.2) [25]. Structura derivaților guanidinici **65** și **66** obținuți a fost determinată din datele spectrelor ^1H , ^{13}C RMN, spectrului IR, și spectrelor de masă cu rezoluție înaltă (HR-EI-MS).

Astfel, s-au obținut derivații guanidinici noi ai 14,15-dinorabd-8(9)-en-13-aminei, compuși cu un nivel înalt de activitate anticanceră (Tabelul 3.1).

3.3. Sinteza compușilor dihomodrimanici cu fragmente azinice și dihidrazidice

Este cunoscut faptul că unele azine și hidrazide ale izosteviolului manifestă activitate biologică înaltă și diversă, inclusiv antituberculoasă și antibacteriană [28]. Noi am presupus că introducerea fragmentelor azinice și hidrazidice în alte terpenoide ar putea intensifica potențialul biologic al compusului inițial.

Precursorul în sinteza azinei **67** și dihidrazidei **68** este hidroxicetona **2**, care la interacțiunea cu hidrat de hidrazină în metanol a condus la formarea azinei **67**, iar la refluxarea cetonei **2** cu dihidrazida acidului adipic în metanol s-a obținut compusul **68**, în care două molecule ale cetonei sunt unite între ele la grupele carbonil cu fragmentul dihidrazidic al acidului adipic (Figura 3.3) [15].



Reagenți și condiții de reacție: a) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, CH_3OH , Δ , 10 h; b) $\text{NH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_4\text{CONHNH}_2$, CH_3OH , 20°C , 48 h, Δ , 20 h.

Fig. 3.3. Schema reacției de formare a azinei **67** și dihidrazidei dihomodrimanice **68**

La înregistrarea spectrelor RMN ale azinei **67** în CDCl_3 au fost depistați ambii conformeri *cis*- și *trans*-, în raport de 2 : 1, iar prin metoda analizei cu raze X pe monocristal a fost găsit că molecula azinei **67** în monocristal este în configurație *trans*- (Figura 3.4).

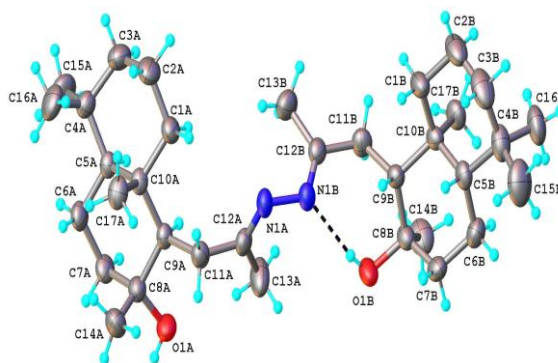
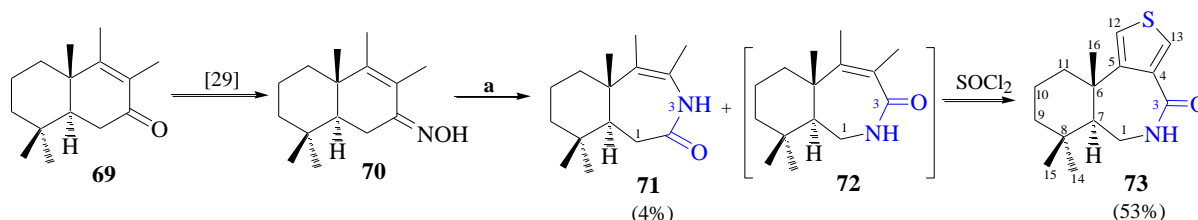


Fig. 3.4. Structura spațială a moleculei izomerului *trans*- a compusului **67**

Așadar, în premieră au fost sintetizate sesquiterpenoidele dihomodrimanice ce conțin fragmente azinice și dihidrazidice. Acești compuși prezintă interes deosebit în calitate de produși cu potențială activitate biologică.

3.4. Sinteza lactamelor prin regruparea Beckmann a cetoximelor

În vederea obținerii compușilor noi bioactivi și în continuarea investigațiilor noastre cu privire la obținerea sesquiterpenoidelor ce conțin azot, s-a efectuat sinteza noilor lactame drimanice și homodrimanice prin intermediul regrupării Beckmann a oximelor corespunzătoare. Aceste cercetări au pornit de la compuși ce conțin grupa cetonică în poziția 7 a ciclului B [29]. Este cunoscut faptul că regruparea Beckmann decurge stereospecific, ca urmare a migrării anti- a radicalului mai voluminos. La tratarea cetoximei **70**, obținută din drim-8-en-7-ona **69**, cu clorură de tionil în dioxan anhidru conform procedurii cunoscut din literatură, a rezultat un amestec de lactame **71** și **73**.

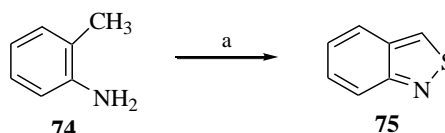


Reagenți și condiții de reacție: a) SOCl_2 , dioxan, 50-60°C, 9 h.

Fig. 3.5. Regruparea Beckmann a oximei **70** drim-8(9)-en-7-unei

În afară de lactamele formate, s-a obținut și tiofenolactama **73**. E foarte probabil că tiofenolactama **73** este rezultatul interacțiunii lactamei intermediare **72** cu clorura de tionil. Prezența grupei carbonil α,β -nesaturate în molecula lactamei **72** activează gruparea metil, astfel provocând reacția lactamei **72** cu clorura de tionil și obținerea lactamei noi **73** ce conține sulf.

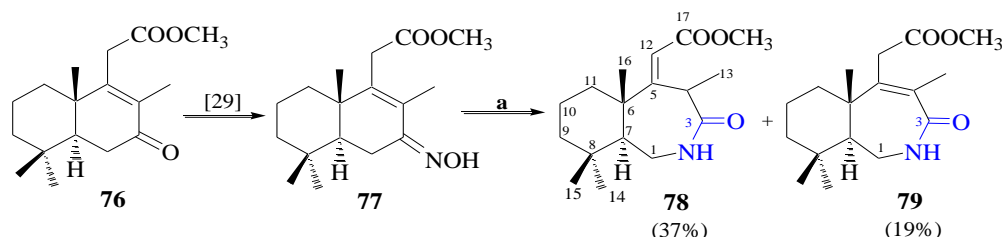
Din literatura de specialitate se cunosc reacții analogice, în care de asemenea se obține un compus ce conține sulful în inel, al 2-aminotoluenului (o-toluidinei) **74** cu obținerea 2,1-benzisotiazolului **75** (Figura 3.6) [30].



Reagenți și condiții de reacție: a) SOCl_2 /xilen, reflux.

Fig. 3.6. Sinteza 2,1-benzisotiazolului **75** din o-toluidină

Ulterior oxima **77**, obținută din 7-oxo-homodrim-8(9)-en-12-carboxilatul de metil **76**, fiind supusă reacției cu regrupare Beckmann a rezultat amestecul de lactame **78** și **79** (Figura 3.7) [29, 31].



Reagenți și condiții de reacție: a) SOCl_2 , dioxan, 60-65°C, 17 h.

Fig. 3.7. Schema de obținere a lactamelor homodrimanice **78** și **79**

Prin urmare, în urma investigațiilor efectuate, s-au obținut în premieră lactamele oximei drim-8(9)-en-7-onei **70** și ale oximei 7-oxo-homodrim-8(9)-en-12-carboxilatului de metil **77**, ca rezultat al reacției cu regrupare Beckmann.

3.5. Metode de sinteză și cercetare a terpenoidelor dihomodrimanice și 14,15-dinorlabdanice cu grupa aminică și fragmente guanidinice, azinice, hidrazidice și dihidrazidice

Acest subcapitol cuprinde descrierea procedeelelor experimentale și tehnicilor de lucru, referitoare la sinteza și studiul noilor diterpenoide și sequiterpenoide biciclice cu grupa aminică și fragmente guanidinice, azinice, hidrazidice, dihidrazidice și lactame, precum și caracteristicile spectrale individuale ale compușilor.

3.6. Analiza activității biologice a terpenoidelor drimanice și norlabdanice funcționalizate ce conțin azot

A fost evaluată activitatea anticanceroasă *in vitro* a unor guanidine noi sintetizate. Compușii **47**, **65** și **66** au fost testați privind efectul antiproliferativ și citotoxic asupra fibroblastelor pulmonare umane MRC5 și celulelor adenocarcinomului de colon. În calitate de medicament de referință a fost utilizată Cisplatina.

Tabelul 3.1. Efectul antiproliferativ și citotoxic al compușilor **47**, **65** și **66** asupra fibroblastelor pulmonare umane MRC5 și celulelor adenocarcinomului de colon

Compușii	Efectul antiproliferativ (μM)		Efectul citotoxic (μM)		
	Colo 205 sensibil	Colo 320 rezistent	Colo 205 sensibil	Colo 320 rezistent	MRC5 fibroblastele pulmonare umane
47	7.86 \pm 2.41	4.21 \pm 1.15	5.61 \pm 1.40	5.09 \pm 1.21	20.28 \pm 7.42
65	3.36 \pm 0.69	3.45 \pm 1.10	4.12 \pm 1.18	7.02 \pm 1.92	15.34 \pm 4.8
66	10.64 \pm 2.64	37.02 \pm 5.67	31.57 \pm 5.13	24.52 \pm 6.85	44.18 \pm 8.1
Cisplatină	23.2 \pm 2.95	9.74 \pm 3.11	66.77 \pm 4.62	12.17 \pm 1.01	44.12 \pm 1.28

Compușii **47** și **65** au manifestat un efect excelent antiproliferativ și citotoxic în toate testele. Aceste guanidine sunt în mod semnificativ mai active comparativ cu Cisplatina și guanidina **66** (tabelul 3.1).

Cei șase compuși azinici și hidrazidici noi sintetizați **36-38, 45, 67, 68** au fost testați *in vitro* la activitatea antifungică și antibacteriană pe cinci culturi pure de fungi (*Aspergillus flavus*, *Fusarium*, *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium frequentans*, *Alternaria alternata*), la fel pe bacteriile Gram-negative (*Pseudomonas aeruginosa*) și Gram-pozitive (*Bacillus sp*) [15, 32]. Rezultatele acestor cercetări sunt prezentate în tabelul 3.2.

După cum vedem în tabelul 3.2, doar compusul **68** manifestă activitate antifungică semnificativă cu concentrație minimă de inhibiție (CMI) de 0.50 μg/mL, în comparație cu compusul cunoscut Caspofungina (0.25 μg/mL) și activitate antibacteriană semnificativă (24 μg/mL), în comparație cu Kanamicina (3 μg/mL).

Tabelul 3.2. Activitatea antimicrobiană a compușilor testați **36-38, 45, 67, 68**

Compușii	CMI (μg/mL)						
	<i>Aspergillus flavus</i>	<i>Fusarium</i>	<i>Penicillium chrysogenum</i>	<i>Penicillium frequentans</i>	<i>Alternaria alternata</i>	<i>Bacillus sp.</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
36	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	<256	<256
37	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	<256	<256
38	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	<256	<256
45	> 24	> 24	> 24	> 24	> 24	<192	<192
67	> 24	> 24	> 24	> 24	> 24	<192	<192
68	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	24	24
Caspofungină	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	-	-
Kanamicină	-	-	-	-	-	3	3

Astfel, conform studiului realizat a fost investigată activitatea biologică a terpenoidelor drimanice și norlabdanice noi **36-38, 45, 47, 65-68** sintetizate, ce conțin fragmente guanidinice, azinice și hidrazidice. S-a stabilit că două dintre guanidinele testate **47** și **65** au demonstrat un excelent efect antiproliferativ și citotoxic asupra fibroblastelor pulmonare umane MRC5 și asupra celulelor adenocarcinomului de colon, iar dihidrazida obținută **68** manifestă activitate antifungică și antibacteriană semnificativă.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

1. Totalizând rezultatele obținute în acest studiu, putem concluziona că introducerea în molecula terpenică a fragmentelor farmacofore: aminice, amidice, azinice, hidrazidice, dihidrazidice, guanidinice, lactamice a făcut posibilă obținerea di- și sesquiterpenoidelor biciclice funcționalizate, de interes atât științific cât și practic.

2. Au fost elaborate metode eficiente de sinteză ale acizilor: drimenoic **7** [4] și biciclohomofarnesenoici **25** și **43** [7, 8, 15] care ulterior au fost supuși reacțiilor de cuplare cu aminele ce conțin ciclurile pirimidinei, pirazinei, 1,2,4-triazolului și carbazolului. Amidele obținute **10a-c**, **14-16**, **27-30**, **34** și **35** prezintă interes atât științific, cât și practic fiind compuși cu potențială activitate biologică [4, 6-8, 15].

3. A fost realizată în premieră o metodă eficientă de sinteză a sesquiterpenoidelor homodrimanice noi cu fragment diazinic **27-30** [7, 8]. Pentru sinteza acestora au fost abordate două strategii, prima cale implică *N*-acilarea diazinelor cu cloranhidrida acidului homodrimenoic **26**, cea de-a doua presupunând tratarea directă a aminelor diazinice cu acidul corespunzător. S-a constatat, că acilarea amino-diazinelor cu clorură de acil este mai eficientă.

4. A fost testată activitatea biologică *in vitro* a diterpenoidelor cu ciclul diazinelor obținute **27-31** pe șase tulpini de diferite bacterii Gram-pozitive și Gram-negative și trei tulpini fungice, s-a dovedit că acești compuși manifestă activitate antibacteriană pronunțată [7, 8]. De asemenea s-a determinat că compușii **34** și **35** ce conțin ciclurile 1,2,4-triazolului și carbazolului pot fi utilizați în calitate de stimulatori la mărirea activității antioxidante a biomasei cianobacteriei *Nostoc linckia* [18, 19].

5. Pentru prima dată au fost sintetizate sesquiterpenoidele dihomodrimanice **50**, **55**, **56** [22] și dinorlabdanică **64** [27] cu grupa amină, care prezintă interes atât în calitate de substanțe cu potențială activitate biologică, cât și ca intermediari în sintezele cu participarea grupei aminice, ceea ce permite obținerea noilor compuși cu doi și mai mulți atomi de azot.

6. Au fost sintetizați în premieră derivații guanidinici: **47**, **48** ai acidului biciclohomofarnesenoic, **57** al 8 α -hidroxi-11-dihomodriman-12-aminei și **65**, **66** ai 14,15-dinorabd-8(9)-en-13-aminei. Evaluarea activității antiproliferative și citotoxice a acestor compuși a demonstrat că, două dintre guanidinele testate: **47** și **65** prezintă un nivel înalt de activitate asupra fibroblastelor pulmonare umane MRC5 și asupra celulelor adenocarcinomului de colon [22, 23, 25-27].

7. Introducerea în structura terpenică a fragmentelor azinice, hidrazidice și dihidrazidice a făcut posibilă obținerea sesquiterpenoidelor dihomodrimanice noi. În urma testării activității antimicrobiene s-a stabilit că *N',N''*-bis-(8 α -hidroxi-11-dihomodrim-12-iliden)-

adipohidrazida **68** manifestă activitate antifungică și antibacteriană semnificativă împotriva a cinci culturi de fungi, la fel împotriva bacteriilor Gram-negative și Gram-pozitive [15].

8. Prin intermediul reacțiilor de regrupare Beckmann pentru prima dată au fost sintetizate noi lactame drimanice **71**, **73** și homodrimanice **78**, **79**, derivați ai octahidro-1H-benzo[d]azepinei și octahidro-1H-benzo[c]azepinei, compuși cu potențial de activitate biologică care au importanță atât științifică, cât și practică [29, 31].

9. Metodele fizico-chimice moderne de analiză ne-au oferit posibilitatea de a confirma originalitatea și unicitatea structurii compușilor noi. Structura acestora a fost demonstrată fără echivoc prin intermediul analizei elementale, spectroscopiei IR, spectroscopiei ^1H , ^{13}C și ^{15}N RMN și a spectrometriei de masă de rezoluție înaltă. Pentru cinci dintre compușii noi obținuți structurile au fost confirmate din datele analizei cu raze X pe monocristal.

10. Au fost obținuți peste 69 de compuși terpenici biciclici cu structuri complexe, dintre care 48 sunt substanțe noi caracterizate spectral, iar pentru 16 dintre aceștia a fost testată activitatea biologică.

În baza concluziilor prezentate putem recomanda următoarele:

Sesquiterpenoidele drimanice și homodrimanice ce conțin ciclurile diazinice, fragmentele azinice, hidrazidice și dihidrazidice au fost testate pe cinci specii de fungi și două specii de bacterii și au manifestat activitate antifungică și antibacteriană pronunțată. Rezultatele obținute confirmă că acești compuși pot fi cercetați în continuare în vederea utilizării în tratamentul bolilor provocate de fungi și bacterii.

Evaluarea activității antitumorale și citotoxice a derivaților guanidinici noi ai 8 α -hidroxi-11-dihomodriman-12-aminei și 14,15-dinorabd-8(9)-en-13-aminei a arătat că două dintre guanidinele testate prezintă un nivel înalt de activitate antiproliferativă și citotoxică. Astfel, putem afirma că acești compuși pot fi cercetați în continuare în vederea utilizării lor în industria farmaceutică.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Jansen B.J.M., De Groot Ae. Occurrence, biological activity and synthesis of drimane sesquiterpenoids. In: Nat. Prod. Rep., 2004, 21, (4), p. 449-477.
2. Mangalagiu I.I. Recent achievements in the chemistry of 1,2-diazines. In: Curr. Org. Chem. 2011, 15, p. 730-752.
3. Berlinck R.G.S., Romminger S. The chemistry and biology of guanidine natural products. Nat Prod Rep. 2016, 33, p. 456– 490.
4. Арыку А.Н. ș.a. Синтез и структура дримановых сесквитерпеноидов, содержащих циклы пиримидина, пиразина, 1,2,4-триазола и карбазола. In: Хим. Природ. Соедин. 2018, Nr. 3, p.386-390.
5. Aricu A. ș.a. Synthesis of iso-drimenoic acid amides with diazine units from norambreinolide. Book of abstracts, 20th Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering, Poiana Brasov, Romania, September 6-9, 2017, p. S2-84.
6. Aricu A. ș.a. Synthesis of N-(iso-drimenoylamino)carbazole from norambreinolide. Book of abstracts, The 6th International Conference Ecological & Enviromental Chemistry, Chișinău, Moldova, 2-3 martie 2017, p. 182-183.
7. Kuchkova K. ș.a. Design, synthesis, and antimicrobial activity of some novel homodrimane sesquiterpenoids with a diazine skeleton, In: Med. Chem. Res. 2014, 23, p. 1559 – 1568.
8. Kuchkova K. ș.a. An efficient and straightforward method to new organic compounds: homodrimane sesquiterpenoids with diazine units. In: Synlett. 2013, 24, p. 697 – 700.
9. Kuchkova K.I., ș.a. DSCM 13P crystal structures of 2-($\Delta^{8,13}$ -bicyclohomofarnezenoyl)-3-amino-1,2,4-triazole and N-($\Delta^{8,13}$ -bicyclohomofarnezenoylamino)-carbazole. Book of abstracts, 7th International Conference on Material Science and Condensed Matter Physics, dedicated to the 50th anniversary of the Institute of Applied Physics of the Academy of Sciences of Moldova, Chisinau, Moldova, september 16-19, 2014, p.148.
10. Cucicova C. ș.a. Synthesis of some nitrogen-containing homodrimane sesquiterpenoids with the diazine cycles. Book of abstracts, a XXXII-a Conferință națională de chimie, Călimănești-Căciulata, Vâlcea, România, 03-05 octombrie 2012, p. 21.
11. Secara E. Sinteza compușilor terpenici cu conținut de azot biologic activi. Book of abstracts, International Conference of Young Researchers, X-th edition, Chișinău, Moldova, 23 November, 2012, p. 87.
12. Kuchkova K. ș.a. Synthesis and structure of homodrimane sesquiterpenoids containing 1,2,4-triazole and carbazole cycles. In: Chem. Nat. Compd. 2015, 4, p. 589-593.
13. Кучкова К.И., ș.a. Синтез гомодримановых сесквитерпеноидов, содержащих циклы 1,2,4-триазола и карбазола. Тезисы докладов, IX Всероссийской конференции «Химия и медицина» с Молодёжной научной школой по органической химии, Уфа-Абзаково, Россия, 4 – 8 июня, 2013, с. 220.
14. Rudic V. ș.a. Using of new hybrid compounds with terpenoid and azaheterocyclic skeleton to increase antioxidant activity of the *Nostoc Linckia*. Book of abstracts, The XVIII-th International Conference Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry (Dedicated to the memory of the professor Constantin Turta and professor Mihail Revenco) Chișinău, Moldova, october 8 – 9, 2015, p. 130.
15. Арыку А.Н. ș.a. Синтез, структура и антимикробная активность дигомодримановых сесквитерпеноидов с азинным, гидразидным и дигидразидным фрагментами из норамбреинолида. In: Хим. Природ. Соедин. 2016, №6 (52), p. 885-891.

16. Aricu A.N. ș.a. Synthesis of $\Delta^{8,9}$ -bicyclohomofarnesenic acid guanidine derivatives from norambreinolide. Book of abstracts, a XXXIV-a Conferință națională de chimie, Călimănești-Căciulata, Vâlcea, România, 04-07 octombrie 2016, p. 9.
17. Aricu A. ș.a. Synthesis and Applications of some New Nitrogen-containing Drimane and Homodrimane Compounds. Book of abstracts, 20th Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering, Poiana Brasov, Romania, 6-9 septembrie 2017, p. S2-202.
18. Brevet de invenție, №4327, 1-($\Delta^{8,13}$ -Biciclohomofarnesenol)-3-amino-1,2,4-triazolul și procedeu de cultivare a cianobacteriei *Nostoc linchia* / Cucicova C. ș.a. (MD). BOPI nr 2/2015, p. 27-28.
19. Brevet de invenție, №4326, N-($\Delta^{8,13}$ -Biciclohomofarnesenolamino)-carbazolul și procedeu de cultivare a cianobacteriei *Nostoc linchia* / Cucicova C. ș.a. (MD). BOPI nr 2/2015, p. 26-27.
20. Carbone M. ș.a. Marine terpenoid diacylguanidines: structure, synthesis, and biological evaluation of naturally occurring actinofide and synthetic analogues. J Nat Prod. 2017, 80, p. 1339– 1346.
21. Ekelund S., Nygren P., Larsson R. Guanidino-containing drugs in cancer chemotherapy: biochemical and clinical pharmacology. In: Biochem. Pharm. 2001, 61(10), p. 1183-1193.
22. Кучкова К.И. ș.a. Синтез 12-амино-11-дигомодримановых сесквитерпеноидов из норамбреинолида. In: Химия природ. соедин. 2014, №3, p. 396 – 399.
23. Kuchkova K.I. ș.a. Synthesis of some dihomodrimane and 14,15-dinorlabdane terpenoids with the amino-group. Book of abstracts, The International Conference dedicated to the 55th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova, Chisinau, Moldova, May 28-30, 2014, p. 213.
24. Grant P.K., Prasad J.S., Rowan D.D. Structure odour studies with nitrogen derivatives of diterpene-derived acetals. In: Aust. J. Chem., 1983, 36, (6), p. 1197-1202.
25. Aricu A.N. ș.a. Synthesis of guanidine derivatives of 12-amino-11-dihomodrimane-8 α -ol and 13-amino-14,15-dinorlabd-8(9)-ene. Book of abstracts, a XXXIV-a Conferință națională de chimie, Călimănești-Căciulata, Vâlcea, România, 04-07 octombrie 2016, p. 22.
26. Кучкова К.И. ș.a. Синтез 13-амино-14,15-динорлабд-8(9)-ена из склареола. In: Изв. АН. Сер. хим., 2014, №9, p. 2074-2076.
27. Brevet de invenție, Nr 4248, Procedeu de obținere a 14,15-bisnorlabdan-8(9)-en-13-onei / Cucicova C. ș.a. (MD). BOPI nr 8/2013, p.22.
28. Garifullin B. F. ș.a. Synthesis and antituberculosis activity of derivatives of the diterpenoid isosteviol with azine, hydrazide, and hydrazine moieties. In: Chem. Nat. Comp., 2011, 47 (1), p. 55-58.
29. Secara E. Synthesis of new drimane and homodrimane lactams by Beckmann rearrangement of some ketoximes. In: Chemistry Journal of Moldova, 2016, 11(1), p. 50-54.
30. Takahashi Y., Kubota T., Kobayashi J. Nakijiquinones E and F, new dimeric sesquiterpenoid quinones from marine sponge. In: Bioorg. Med. Chem., 2009, 17 (6), p. 2185-2188.
31. Secara E., Ciocarlan A., Aricu A. Sinteza lactamelor homodrimanice prin transpoziție Beckmann. Teze, Conferința Științifică Internațională a doctoranzilor, „Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători”, Chișinău, 10 martie, 2014, p. 27.
32. Brevet de invenție №4573, 13-Amino-14,15-dinorlabd-8(9)-ena în calitate de remediu antimicotic / Aricu A. ș.a. (MD). BOPI nr 6/2018, p. 49.

ADNOTARE

Numele, prenumele autorului: Secară Elena.

Titlul tezei: Sinteza unor di- și sesquiterpenoide biciclice funcționalizate ce conțin azot și studiul activității biologice.

Gradul științific solicitat: doctor în științe chimice. **Localitatea:** Chișinău, Moldova.

Anul perfectării tezei: 2019.

Structura tezei: introducere, 3 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie ce include 172 titluri, 8 anexe, 129 pagini text de bază, 24 tabele și 60 figuri. **Numărul de publicații la temă:** rezultatele cercetărilor efectuate sunt expuse în: 9 articole, 15 rezumate, 4 brevete de invenție naționale.

Cuvinte-cheie: sinteză, diterpenoide biciclice, sesquiterpenoide biciclice, stereoselectivitate, activitate biologică, amide, amine, guanidine, hidrazide, dihidrazide, azine, lactame.

Domeniul de studiu: 143.04. – Chimie bioorganică, chimia compușilor naturali și fiziologic activi

Scopul. Teza este dedicată realizării sintezei dirijate a unor diterpenoide și sesquiterpenoide biciclice funcționalizate ce conțin azot, în baza diterpenoidei naturale accesibile sclareol; elucidării mecanismelor posibile ale reacțiilor și selectării condițiilor optime de obținere a compușilor menționați și sintezei noilor compuși ce prezintă potențial sporit de activitate biologică.

Obiective: sinteza sesquiterpenoidelor drimanice și homodrimanice ce conțin ciclurile diazinice, 1,2,4-triazolului și carbazolului; cercetarea reacțiilor de sinteză a terpenoidelor homodrimanice și 14,15-dinorlabdanice cu grupa amină și fragmente guanidinice, azinice, hidrazidice și dihidrazidice; studiul produselor regrupării Beckmann a unor cetoxime; determinarea structurii și stereochemiei compușilor noi sintetizați precum și testarea activității biologice.

Noutatea și originalitatea științifică. Cercetările efectuate au contribuit la elaborarea unor metode originale de preparare a unor diterpenoide și sesquiterpenoide biciclice noi funcționalizate ce conțin azot și servesc pentru construirea moleculelor chirale naturale, ce prezintă interes farmaceutic. A fost realizată funcționalizarea di- și sesquiterpenoidelor biciclice, atât în catena laterală, cât și în ciclul B, cu obținerea derivaților cu grupe aminice, lactamice; fragmente azinice, hidrazidice, dihidrazidice, guanidinice, precum și heterociclice.

Problema științifică soluționată. Au fost elaborate metode stereoselective de sinteză a produselor funcționalizate ce conțin azot, în baza diterpenoidei naturale accesibile sclareol. Diterpenoidele și sesquiterpenoidele biciclice noi funcționalizate ce conțin azot reprezintă sintoni chirali importanți în reacțiile de sinteză dirijată și manifestă potențial înalt de activitate biologică.

Semnificația teoretică. Au fost studiate legăturile structurale și sterice în reacțiile de obținere a unor compuși drimanici și homodrimanici, diterpenici noi ce conțin azot și manifestă potențial sporit de activitate biologică, cu importanță atât științifică cât și practică.

Valoarea aplicativă a lucrării. A fost realizată sinteza unei serii de derivați ai di- și sesquiterpenoidelor biciclice ce conțin azot. Pentru 16 dintre compușii obținuți a fost studiată activitatea biologică, cinci dintre care au manifestat activitate antifungică și antibacteriană pronunțată, două amide noi au demonstrat activitate antioxidantă excelentă, iar doi derivați cu fragmente guanidinice - activitate anticanceră înaltă.

Implementarea rezultatelor științifice. Evaluarea activității biologice a compușilor noi sintetizați a dat posibilitatea de a scoate în evidență substanțe ce manifestă un efect foarte înalt de activitate, care au fost brevetate și care pot deveni în continuare obiectul cercetărilor mai profunde cu scopul de a le implementa în practică.

АННОТАЦИЯ

Фамилия, имя автора: Секара Елена.

Название диссертации: Синтез некоторых функционализированных бициклических ди- и сесквитерпеноидов, содержащих азот, и исследование их биологической активности.

Соискание степени: доктор химических наук.

Место защиты: Кишинэу, Молдова. **Год представления диссертации:** 2019.

Структура диссертации: введение, три главы, общие выводы и рекомендации, библиография - 172 источника, 8 приложений, 129 страниц основного текста, 60 рисунков и 24 таблицы. **Количество публикаций по теме:** результаты исследований были опубликованы в 9 статьях, 15 тезисах, 4 патентах.

Ключевые слова: синтез, бициклические дитерпеноиды, бициклические сесквитерпеноиды, стереоселективность, биологическая активность, амиды, амины, гуанидины, гидразиды, дигидразиды, азины, лактамы. **Область исследования:** 143.04. – Биоорганическая химия, химия природных и физиологически активных соединений.

Цель работы. Диссертация посвящена осуществлению направленного синтеза некоторых бициклических дитерпеноидов и сесквитерпеноидов, содержащих азот, на основе доступного натурального дитерпеноида – склареола, выяснению возможных механизмов реакций и подбору оптимальных условий для получения вышеназванных соединений, обладающих повышенным потенциалом биоактивности.

Задачи: синтез дримановых и гомодримановых сесквитерпеноидов, содержащих циклы диазинов, 1,2,4-триазола и карбазола; синтез дигомодримановых и 14,15-динорлабдановых терпеноидов с амино– группой и гуанидиновым, азиновым, гидразидным и дигидразидным фрагментами; исследование продуктов перегруппировки Бекмана некоторых кетоксимов; определение структуры и стереохимии новых синтезированных соединений, а также тестирование их биологической активности.

Научная новизна и оригинальность. Проведенные исследования привели к разработке оригинальных методов получения некоторых новых функционализированных бициклических дитерпеноидов и сесквитерпеноидов, содержащих азот, для создания природных хиральных молекул, представляющих интерес для фармацевтической промышленности. Функционализация бициклических ди- и сесквитерпеноидов была выполнена как в боковой цепи, так и в В-цикле с получением лактамов и производных с амино – группой, а также содержащих азиновый, гидразидный, дигидразидный, гуанидиновый и гетероциклические фрагменты.

Решённая научная задача. Разработаны стереоселективные методы синтеза на основе природного дитерпеноида склареола азотсодержащих бициклических ди- и сесквитерпеноидов, представляющих собой важные хиральные синтоны для целенаправленного синтеза новых потенциально биологически активных соединений.

Теоретическое значение. Были изучены структурные и стерические закономерности в реакциях получения некоторых новых дримановых, гомодримановых, дитерпеновых азотсодержащих соединений, потенциально обладающих биологической активностью как научного, так и практического значения.

Практическое значение данной работы. Был осуществлён синтез серии разнообразных азотсодержащих бициклических ди- и сесквитерпеноидов. Для 16 полученных веществ была исследована биоактивность, пять из которых проявили выраженную противогрибковую и антибактериальную активность, два амида показали выраженную антиоксидантную активность, а два соединения с гуанидиновым фрагментом – высокую противоопухолевую активность.

Внедрение научных результатов. Оценка биологической активности новых синтезированных соединений позволила выявить вещества с очень высокой степенью активности, которые могут стать объектом дальнейших более глубоких исследований с целью их практического внедрения.

ANNOTATION

First name, last name: Secara Elena.

Thesis title: Synthesis of some functionalized bicyclic nitrogen containing di- and sesquiterpenoids and a study of their biological activity. **Academic degree:** PhD of the chemical sciences. **Place:** Chisinau, Moldova. **Year of presentation:** 2019.

Dissertation contents: introduction, tree chapters, general conclusions and recommendations, bibliography with 172 references, 8 annexes, 129 pages of main text, 60 figures, and 24 tables.

Number of publications: results are published in 9 articles, 15 abstracts, 4 national invention.

Keywords: synthesis, bicyclic diterpenoids, bicyclic sesquiterpenoids, stereoselectivity, biological activity, amides, amines, guanidines, hidrazides, dihidrazides, azine, lactams.

Field of the research: 143.04. - Bioorganic chemistry, chemistry of natural and physiologically active compounds.

The aim: the thesis is devoted to the realization of the directed synthesis of some bicyclic nitrogen-containing diterpenoids and sesquiterpenoids based on available natural diterpenoid - sclareol, to the elucidation of the possible reactions mechanisms and to the selection of the optimal conditions for the preparation of the above-named compounds possessing high bioactivity potential.

Objectives: synthesis of drimane and homodrimane sesquiterpenoids containing diazines, 1,2,4-triazole and carbazole cycles; the investigation of the Beckmann rearrangement of the some ketoximes; synthesis of dihomodrimane and 14,15-dinorlabdane terpenoids with the amino- group and the guanidine, azine, hydrazide and dihydrazide fragments; the determination of the structure and stereochemistry of the synthesized new compounds, as well as the testing of their biological activity.

Scientific novelty and originality. The conducted research led to the development of the original methods of the obtaining of new functionalized bicyclic diterpenoids and sesquiterpenoids containing nitrogen, for the creation of natural chiral molecules of interest for the pharmaceutical industry. The functionalization of bicyclic di- and sesquiterpenoids was carried out both in the side chain and in the B-cycle, producing lactams and the derivatives with an amino group, as well as containing the azine, hydrazide, dihydrazide, guanidine and heterocyclic fragments.

Solved scientific problem. The stereoselective methods of synthesis of some nitrogen-containing compounds, starting from the natural diterpenoid sclareol, were developed. New nitrogen-functionalized bicyclic di- and sesquiterpenoids are the important chiral synthons for the controlled synthesis of new compounds with the potential biological activity.

Theoretical value. The structural and steric regularities in the reactions of obtaining the new drimane, homodrimane and diterpene nitrogen-containing compounds that have the high potential of biological activity, of both scientific and practical importance, were studied.

The practical significance of this work. A series of various nitrogen-containing bicyclic di- and sesquiterpenoids was synthesized. The bioactivity of the obtained 16 substances was investigated. Five compounds showed the pronounced antifungal and antibacterial activity, two new amides showed the pronounced antioxidant activity, and two derivatives with guanidine fragment showed high antitumor activity.

The implementation of scientific results. Evaluation of the biological activity of the newly synthesized compounds made it possible to identify substances with a very high degree of activity, which may be the subject of the further deeper studies with a view to their practical implementation.

SECARĂ ELENA

**SINTEZA UNOR DI- ȘI SESQUITERPENOIDE BICICLICE
FUNCȚIONALIZATE CE CONȚIN AZOT ȘI STUDIUL
ACTIVITĂȚII BIOLOGICE**

**143.04. – CHIMIE BIOORGANICĂ, CHIMIA COMPUȘILOR NATURALI ȘI
FIZIOLOGIC ACTIVI**

Autoreferatul tezei de doctor în științe chimice

Aprobat spre tipar: 25.02.2019
Hârtie ofset.
Coli de tipar: 1.9

Formatul hârtiei 60x84 1/16
Tipar ofset. Tiraj 60 ex.
Comanda nr. 18/19

Centrul Editorial-Poligrafic al USM
Str. A. Mateevici, 60, Chișinău, MD-2009
e-mail: usmcep@mail.ru