

**MINISTERUL EDUCAȚIEI, CULTURII ȘI CERCETĂRII
INSTITUTUL DE CHIMIE**

Cu titlu de manuscris
C.Z.U: 577.1:[547.597:546.17] (043.2)

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

**Teză
de doctor în științe chimice**

Conducător științific:

**doctor habilitat în științe chimice,
conferențiar cercetător**

ARÎCU Aculina

Autor:

SECARĂ Elena

Chișinău, 2019

© SECARĂ Elena, 2019

MULȚUMIRI

Adresez sincere mulțumiri tuturor celor ce au fost alături de mine pe tot parcursul realizării acestei teze de doctorat, pentru îndrumările și sprijinul acordat.

Mulțumiri alese aduc conducătorului științific doamnei Dr. hab. în științe chimice Aculina Arîcu pentru îndrumare și suport, oferite pe parcursul elaborării actualei teze de doctorat.

De asemenea, exprim profundă recunoștință și sincere mulțumiri doamnei Dr. în științe chimice Caleria Cucicova, pentru sprijin și îndrumarea cu multă răbdare acordate pe tot parcursul formării mele în calitate de cercetător științific, precum și în realizarea tezei de doctorat.

Mulțumesc frumos colegilor din cadrul laboratorului Chimia Compușilor Naturali și Biologic Activi al Institutului de Chimie, pentru sfaturi utile, precum și atmosfera plăcută de muncă.

Nu în ultimul rând, îmi exprim sincerele mulțumiri, pline de recunoștință familiei mele, pentru dragostea și suportul moral oferite în formarea mea profesională.

CUPRINS

ADNOTARE	6
ABREVIERI	9
INTRODUCERE	10
1. SINTEZA ȘI ACTIVITATEA BIOLOGICĂ A TERPENOIDELOR CE CONȚIN AZOT	17
1.1. Compuși terpenici cu grupa amidică și imidică	17
1.2. Compuși terpenici cu grupa aminică și derivați guanidinici	26
1.3. Compuși terpenici cu fragmente azinice, hidrazidice și dihidrazidice.....	31
1.4. Lactame drimanice și homodrimanice, obținute prin regrupare Beckmann ale oximelor	33
1.5. Concluzii la capitolul 1	39
2. SINTEZA SESQUITERPENOIDELOR DRIMANICE ȘI HOMODRIMANICE CE CONȚIN AZOT AVÂND CA INTERMEDIARI ACIZII DRIMENOIC ȘI HOMODRIMENOICI	40
2.1. Sinteza acidului drimenoic și a amidelor ce conțin ciclurile pirimidinice, pirazinice, 1,2,4-triazolului și carbazolului.	41
2.1.1. Sinteza acidului drimenoic reieșind din norambreinolidă.....	41
2.1.2. Sinteza amidelor acidului izodrimenoic și albicanoic pornind de la acidul drimenoic	42
2.2. Sinteza acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic, a amidelor ce conțin ciclurile pirimidinice și pirazinice, 1,2,4-triazolului, carbazolului și compușilor cu fragment hidrazinic 50	
2.2.1. Sinteza acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic reieșind din norambreinolidă .50	
2.2.2. Sinteza amidelor acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic	51
2.2.3. Sinteza hidrazidelor acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic	64
2.3. Sinteza acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenoic și a derivaților acestuia cu fragmente hidrazidice și guanidinice	66
2.3.1. Sinteza acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenoic reieșind din norambreinolidă ..67	
2.3.2. Sinteza hidrazidei acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenoic.....	68
2.3.3. Sinteza guanidelor acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenoic	70
2.4. Metode de sinteză și cercetare a sesquiterpenoidelor drimanice și homodrimanice ce conțin azot având ca intermediari acizii drimenoic și homodrimenoici.	71

2.5.	Analiza activității biologice a sesquiterpenoidelor drimanice și homodrimanice ce conțin azot	87
2.6.	Concluzii la capitolul 2	91
3.	SINTEZA TERPENOIDELOR DRIMANICE ȘI NORLABDANICE CU GRUPA AMINICĂ, LACTAMICĂ ȘI FRAGMENTE GUANIDINICE, AZINICE, HIDRAZIDICE, DIHIDRAZIDICE, AVÂND CA INTERMEDIARI CETONELE.....	93
3.1.	Sinteza sesquiterpenoidelor dihomodrimanice cu grupa amină și obținerea produsului guanidinic al 8 α -hidroxi-11-dihomodriman-12-aminei din norambreinolidă	93
3.1.1.	Sinteza sesquiterpenoidelor 11-dihomodriman-12-aminice din norambreinolidă.....	94
3.1.2.	Obținerea derivatului guanidinic al 8 α -hidroxi-11-dihomodriman-12-aminei	99
3.2.	Sinteza 14,15-dinorlabd-8(9)-en-13-aminei din sclareol și obținerea produselor acesteia cu grupare guanidinică.....	100
3.2.1.	Sinteza aminei dinorlabdanice din sclareol.....	100
3.2.2.	Sinteza derivaților guanidinici ai aminei 14,15-dinorlabdanice.....	102
3.3.	Sinteza compușilor dihomodrimanici cu fragmente azinice și dihidrazidice	103
3.4.	Sinteza lactamelor prin regruparea Beckmann a cetoximelor	107
3.4.1.	Produsele reacției cu regrupare Beckmann ale oximei drim-8(9)-en-7-onei .	107
3.4.2.	Produsele reacției cu regrupare Beckmann ale oximei 7-oxo-homodrim-8(9)-en-12-carboxilatului de metil	110
3.5.	Metode de sinteză și cercetare a terpenoidelor dihomodrimanice și 14,15-dinorlabdanice cu grupa aminică și fragmente guanidinice, azinice, hidrazidice și dihidrazidice	112
3.6.	Analiza activității biologice a terpenoidelor drimanice și norlabdanice funcționalizate ce conțin azot.....	123
3.7.	Concluzii la capitolul 3	127
	CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI:	128
	BIBLIOGRAFIE	130
	ANEXE	143
	DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	152
	CURRICULUM VITAE AL AUTORULUI	153

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 anticanceroasă 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.

ABREVIERI

Ac – acetil $\text{CH}_3\text{-C(O)-}$

(Ac₂O)₂O – anhidrida acetică, $\text{CH}_3\text{CO-O-COCH}_3$

AcOH – acid acetic, CH_3COOH

BuOH – butan-ol $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$

CDI – 1,1'-carbonildiimidazol $(\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2)_2\text{CO}$

CSS – cromatografie în strat subțire

CSA – acid camfor sulfonic

DCC – *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida
 $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2$

DCM – diclorometan

DIBAL-H – hidrura de diizobutil aluminiu,
 $[(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2]_2\text{AlH}$

DIPEA – *N,N*-diizopropiletilamina
 $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NC}_2\text{H}_5$

DMAP – 4-dimetilaminopiridina

DMF – dimetilformamidă $(\text{CH}_3)_2\text{NC(O)H}$

DMSO – dimetilsulfoxid, $(\text{CH}_3)_2\text{S=O}$

DPPA – difenilfosforilazida

EDTA – acid etilendiamintetraacetic
 $(\text{HO}_2\text{CCH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$

EE – eter etil-vinilic $\text{CH}_2\text{CHOCH}_2\text{CH}_3$

EP – eter de petrol

Et₂O – eter dietilic, $\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-C}_2\text{H}_5$

Et₃N – trietilamina $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$

HPLC – cromatografie lichidă de performanță înaltă (High-performance liquid chromatography)

IR – spectroscopie în infraroșu

LiAlH₄ – hidrură de litiu și aluminiu

Me – metil, $\text{CH}_3\text{-}$

m-CPBA – acid *meta*-cloroperoxibenzoic

MIC - concentrație minimă inhibitorie

MPFA - acid monoperoxftalic

NAD – nicotinamid adenin dinucleotida
 $(\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_{14}\text{P}_2)$

NADP – fosfat-nicotinamid adenin dinucleotida

PCC – clorocromat de piridină

PhMe – toluen

p-TsCl – *p*-clorura de tosil

p.t. – punct de topire

RMN – Rezonanță magnetică nucleară

Ts – tosil, $(p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2)$

t-BuOK – *terț*-butoxid de potasiu

TBAF – fluorură de tetra-*n*-butilamoniu

THF – tetrahidrofuran

t.c. – temperatura camerei

SHSD - sesquiterpenoide homodrimane cu schelet de diazină

INTRODUCERE

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. Pe parcursul anilor a fost cercetat un număr impunător de compuși terpenici cu activitate biologică pronunțată, care participă la reglarea proceselor vitale atât în microorganisme, precum și în organismele vegetale și animale. Din multitudinea de compuși terpenici un interes aparte îl prezintă diterpenoidele și sesquiterpenoidele, în special cele cu schelet drimanic, derivați ai *trans*-decalinei, 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 [1-5]. Atenție deosebită se acordă compușilor diși sesquiterpenici naturali și sintetici bioactivi, îndeosebi celor cu activitate antitumorală, citotoxică, antimicrobiană, antifungică etc. [1, 4, 6-10].

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 din industria agricolă. Țara noastră se bucură de o climă destul de favorabilă și de soluri fertile pentru mai multe culturi agricole, printre care se numără și plantele etero-oleaginoase. Cantitățile mari de deșeuri ce se obțin în urma extracției din aceste culturi, a uleiurilor eterice, reprezintă o sursă importantă de terpenoide naturale biologic active. Diterpenoidele labdanice pot servi în calitate de precursori naturali chirali, ale altor diterpenoide naturale biologic active. Structural ele sunt mai apropiate de sesquiterpenoidele drimanic, 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 [11]. 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 unele 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 [12], abordări biomimetice [13], precum și semisinteza, în scopul obținerii compușilor di- și sesquiterpenici biciclici cu conținut de azot de importanță practică [14-17].

Așadar, câteva realizări publicate în acest domeniu de cercetare și scopul de a descoperi noi substanțe biologic active, au servit drept premiză promițătoare pentru studiul di- și sesquiterpenoidelor biciclice funcționalizate ce conținut de azot.

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

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

- 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 grupă amină și fragmente guanidinice, azinice, hidrazonice, hidrazidice și dihidrazidice;
- studiul produselor regupării 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.

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 ale reacțiilor de obținere a unor compuși drimanici, homodrimanici, diterpenici noi ce conțin azot, cu structurile acizilor: izodrimenoic, albicanoic, $\Delta^{8,13}$ -biciclohomonofarnesenoic, $\Delta^{8,9}$ -biciclohomonofarnesenoic. Au fost sintetizați compuși homodrimanici noi ce conțin azot, cu structura amidelor acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomonofarnesenoic și un compus *bis*-acilat, 2-*bis*- $\Delta^{8,13}$ -biciclohomonofarnesenoil-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 $\Delta^{8,13}$ -biciclohomonofarnesenoic 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 8 α -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.

Aplicativitatea cercetărilor rezultă din necesitatea obținerii și valorificării unor substanțe biologice active de origine naturală pentru necesitățile economiei naționale.

Baza metodologică a cercetărilor 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. Temperaturile de topire au fost determinate la aparatul “Boetius”, unghiurile de rotație specifică $[\alpha]_D$ a fost determinat la polarimetrul Jasco P-2000 în CHCl_3 . Spectrele IR au fost înregistrate la spectrofotometrul “Perkin Elmer Spectrum100 FT-IR”. Spectrele ^1H , ^{13}C și ^{15}N RMN au fost înregistrate la spectrometrul “Avance III Bruker 400”. Pentru cromatografiere pe coloană s-a utilizat silicagel L 100/400 μm sau silicagel 60 Fluka. Componenta produselor de reacție a fost determinată și spectrele de masă înregistrate la cromatograful AGILENT 7890A. Spectrele de masă de rezoluție înaltă (HR-EI-MS) au fost înregistrate la spectrometrul AEI MS 902, iar în unele cazuri, structurile au fost demonstrate prin 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.

Rezultate științifice principale înaintate spre susținere:

- 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 $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoici 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 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 cu 15 teze și comunicări orale, publicate în 8 articole științifice, 3 brevete de invenție, 1 cerere de brevet de invenție cu aviz pozitiv. În total 27 de lucrări științifice, dintre care, 3 sunt semnate de autor (1 articol și 2 comunicări orale la conferințe științifice internaționale).

În cadrul conferințelor: International Conference of Young Researchers, X-th edition, Chisinau, Moldova, 2012; a XXXII-a Conferință Națională de Chimie, Călimănești-Căciulata, Vâlcea, România, 2012; Тезисы докладов IX Всероссийской конференции «Химия и медицина» с Молодёжной научной школой по органической химии, Уфа-Абзаково, Россия, 2013; Conferința Științifică Internațională a doctoranzilor, „Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători”, Chișinău, 2014; 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, 2014; 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, 2014; The XVIII-th International Conference of Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry (Dedicated to the memory of the professor Constantin Turta and professor Mihail Revenco) Chisinau, Moldova, 2015; a XXXIV-a Conferință Națională de Chimie, Călimănești-Căciulata, Vâlcea, România, 2016; The 6th International Conference Ecological & Enviromental Chemistry, Chisinau, Moldova, 2017; 20th

Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering, Poiana Brasov, Romania, 6-9 septembrie, 2017.

La fel, rezultatele științifice obținute au fost prezentate în cadrul expozițiilor: European Exhibition of creativity and innovation Euroinvent, VIIth edition, 2015, Iasi, Romania; 40th International Invention Show, 11th Invention and prototype show and student business plan competition, 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.

Sumarul compartimentelor tezei. Lucrarea este structurată în 3 capitole principale, sunt prezentate noțiuni teoretice și contribuția proprie ce constă din rezultatele obținute experimental și teoretic, concluzii generale și recomandări.

În capitolul 1 ”**Sinteza și activitatea biologică a terpenoidelor ce conțin azot**” se conține partea teoretică a lucrării ce vizează prezentarea și ampla analiză a stadiului actual al cunoașterii în domeniul chimiei terpenoidelor ce conțin azot. În prima parte a acestui capitol împreună cu introducerea generală este redată o scurtă introducere cu privire la sinteza și bioactivitatea compușilor naturali din clasa terpenoidelor ce conțin azot. La final sunt expuse concis concluziile elocvente ce vizează studiul abordat.

În capitolul 2 ”**Sinteza sesquiterpenoidelor drimanice și homodrimanice ce conțin azot având ca intermediari acizii drimenoic și homodrimenoici**” sunt prezentate rezultatele principale obținute în urma unui șir de abordări sintetice, ce au rezultat cu sinteza sesquiterpenoidelor drimanice și homodrimanice noi care conțin ciclurile pirimidinei, pirazinei, 1,2,4-triazolului și carbazolului, deoarece prezintă interes științific în calitate de compuși cu potențială bioactivitate.

O parte din amidele noi obținute au fost supuse testărilor la activitate biologică *in vitro* și s-a dovedit că 4 dintre acestea manifestă activitate antimicrobiană atât împotriva germenilor Gram-pozitivi, cât și Gram-negativi.

De asemenea în acest capitol sunt prezentate explicațiile fiabile și mecanismele de reacție pentru compușii noi obținuți. Structura compușilor a fost demonstrată prin analizele elementală și spectrală, iar în cazul unor compuși și prin determinarea structurii cu ajutorul analizei cu raze X pe monocristal.

Au fost sintetizate unele sesquiterpenoide dihomodrimanice noi ce conțin fragmente hidrazidice și guanidinice. Guanidinele noi obținute au fost supuse testărilor la activitate citotoxică și antiproliferativă în rezultatul cărora două guanidine au manifestat un nivel excelent de activitate, iar datele obținute au fost înaintate spre brevetare.

În capitolul 3 **”Sinteza terpenoidelor drimanice și norlabdanice cu grupa aminică, lactamică și fragmente guanidinice, azinice, hidrazidice, dihidrazidice, având ca intermediari cetonele”** sunt prezentate rezultatele sintezei sesquiterpenoidelor dihomodrimanice noi cu grupa NH_2 - care prezintă interes sporit atât în calitate de compuși cu potențial de activitate biologică, cât și compuși intermediari în sintezele de funcționalizare la grupa amino, ceea ce va permite obținerea unor compuși noi ce conțin doi și mai mulți atomi de azot, pentru a studia activitatea lor biologică.

Sunt descrise metode de obținere a unor sesquiterpenoide drimanice și norlabdanice noi ce conțin fragmente azinice, guanidinice, hidrazidice și dihidrazidice, reieșind din cetonele respective. S-a realizat sinteza unor lactame drimanice și homodrimanice noi, derivate ai octahidro-1H-benzo[d]azepinei și octahidro-1H-benzo[c]azepinei, derivați ce prezintă o deosebită importanță atât științifică, cât și practică.

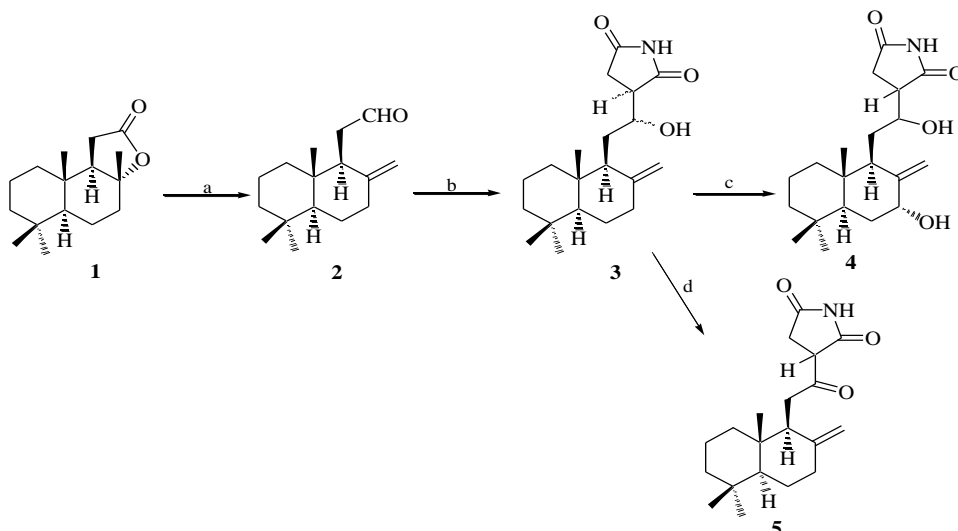
1. SINTEZA ȘI ACTIVITATEA BIOLOGICĂ A TERPENOIDELOR CE CONȚIN AZOT

Actualmente, atenția cercetătorilor este concentrată asupra sintezelor totale și a semisintezelor compușilor terpenici în bază de materii prime ieftine și accesibile. Seria terpenoidelor naturale este intensiv suplimentată de metaboliți ai plantelor, de origine microbială și vegetală, a căror molecule includ fragmente structurale variate atașate la scheletul terpenic prin intermediul legăturilor covalente. Structura unică a astfel de metaboliți micști și activitatea biologică importantă, îi face destul de atractivi pentru sinteza lor totală. Numărul de studii privind semi-sintezele analogilor superiori ai terpenoidelor, azalabdanilor este destul de mic [15, 18, 19]. Printre acești metaboliți, derivații terpenici ce conțin azot prezintă interes sporit continuu.

1.1. Compuși terpenici cu grupa amidică și imidică

Majoritatea terpenoidelor naturale sunt compuși biologic activi. Activitatea lor biologică se datorează în mare măsură grupelor funcționale din moleculă, gruparea amidică fiind una foarte importantă. Compușii diterpenici care conțin gruparea amidică, posedă un spectru larg de activitate biologică: citotoxică, antiinflamatoare, anticanceroasă, antimicrobială, antifungală, antidiabetică, gastroprotectoare ș.a. [20-23]. În acest context, au fost elaborate diverse metode eficiente de sinteză a diterpenoidelor cu grupare amidică.

O lucrare de importantă valoare, cu privire la sinteza compușilor diterpenici cu gruparea amidică, a fost realizată de către autorii spanioli [20]. Reieșind din (+)-sclareolida **1** comercial accesibilă, s-a realizat o serie de sinteze a imidelor de tip alcaloizi **4** și **5**, care au manifestat activitate citotoxică.



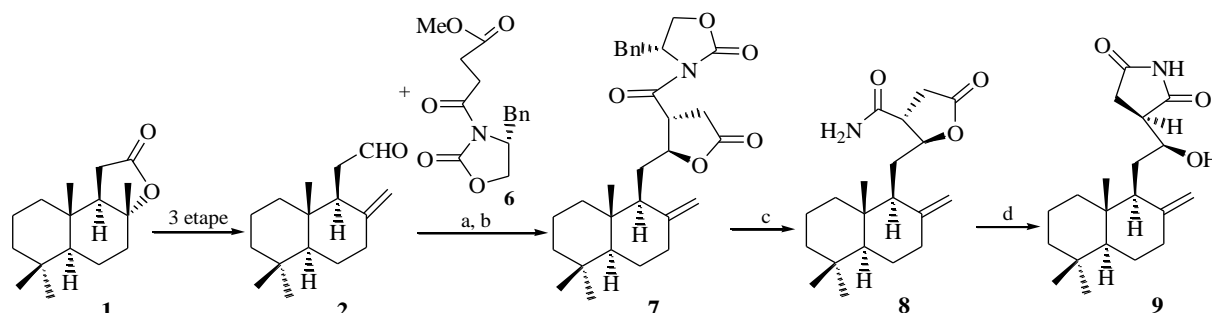
Reagenți și condiții de reacție: a) DIBAL-H, Et₂O, -78°C la -20°C, 92%, b) Succinimidă, LiHMDS, THF, 70%, c) SeO₂, *t*-BuO₂H, CH₂Cl₂, 40%, d) Periodinan Dess-Martin, CH₂Cl₂, 70%.

Fig. 1.1. Schema de sinteză a alcaloizilor de tipul lissoclimidei **4** și **5**

(+)-Sclareolida inițială **1** a fost redusă la aldehida **2**, la temperatură joasă cu DIBAL-H, aceasta a fost în continuare cuplată cu succinimida și a dus la formarea diterpenoidei **3** (70 %) (Figura 1.1). Compusul **3** este un amestec diastereoizomeric cu centre chirale la C-12 și C-13. La oxidarea diterpenoidei **3** cu dioxid de selen a fost obținută imida **4** (40 %), iar la oxidare cu reagentul Dess-Martin a dus la formarea alcaloidului **5** (70 %). Conform analizelor efectuate pentru diterpenoida sintetizată **4** a fost stabilită configurația *S* [20].

Mai târziu [24] s-a reușit elaborarea unei scheme de sinteză a alcaloidului de tipul lissoclimidei **9** reieșind, la fel, din (+)-sclareolida **1** (Figura 1.2). În rezultatul acesteia a fost obținut intermediarul **7** (ca urmare a cuplării aldehidei biciclice **2** cu oxazolidinona chirală **6**), care la iradiere cu microunde duce la amidolactona **8**. La prelucrarea ei cu hidrură de sodiu în THF și întreruperea reacției cu metanol, s-a format succinimida **9** (Figura 1.2).

Structura și stereochemia compușilor obținuți s-a demonstrat din datele spectrale. Compușii noi obținuți au fost supuși testărilor la activitate antitumorală.



Reagenți și condiții de reacție: a) *n*-Bu₂BOTf, DIPEA, CH₂Cl₂, -78°C, bufer fosfat pH 7, 30 % H₂O₂, MeOH, b) *p*-TsOH (cat.), CH₂Cl₂, Δ, 2 h, 58 %, c) NH₄OAc, iradiere cu microunde (150 °C), 15 min., 57% d) NaH, THF, t. c., 30 min., MeOH, 0°C, 90%.

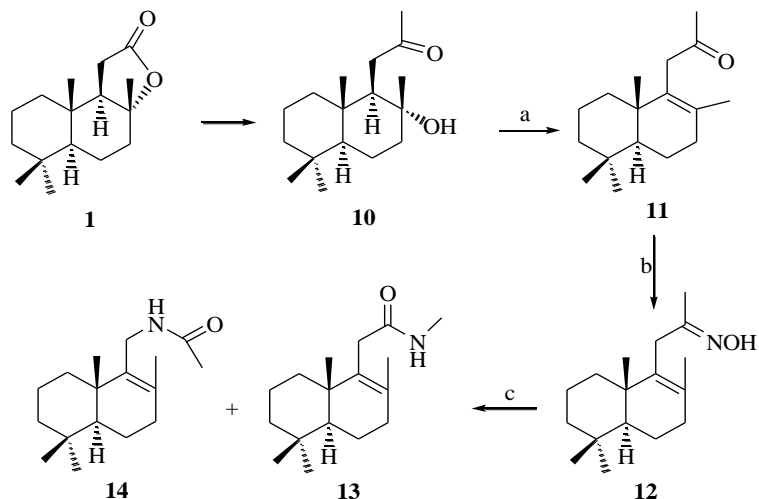
Fig. 1.2. Schema de sinteză a alcaloidului **9** reieșind din (+)-sclareolida **1**

O altă sinteză a unei amide terpenice reieșind din sclareolida **1** a fost realizată de către echipa de cercetători a Laboratorului "Chimia Terpenoidelor" al Institutului de Chimie a Academiei de Științe a Moldovei [25, 26] (Figura 1.3).

Lactona **1** a fost modificată în hidroxicetona **10** [26]. În continuare, a fost elaborată o metodă efectivă și regioselectivă de deshidratare a cetonei **10** cu trimetilsililmetansulfonat ce a dus la cetona nesaturată **11** care, ulterior, a fost transformată în oxima **12**. În urma regrupării Beckmann a oximei **12** a fost obținut amestecul (1:1) amidei **13** și acetamidei terpenice **14**.

În urma acestor cercetări s-au obținut compuși noi ce conțin azot: *N*-metil-drim-8(9)-en-11-amida **13** și (drim-8(9)-en-11-il)acetamida **14** care au la bază fragmente amidice ce prezintă un

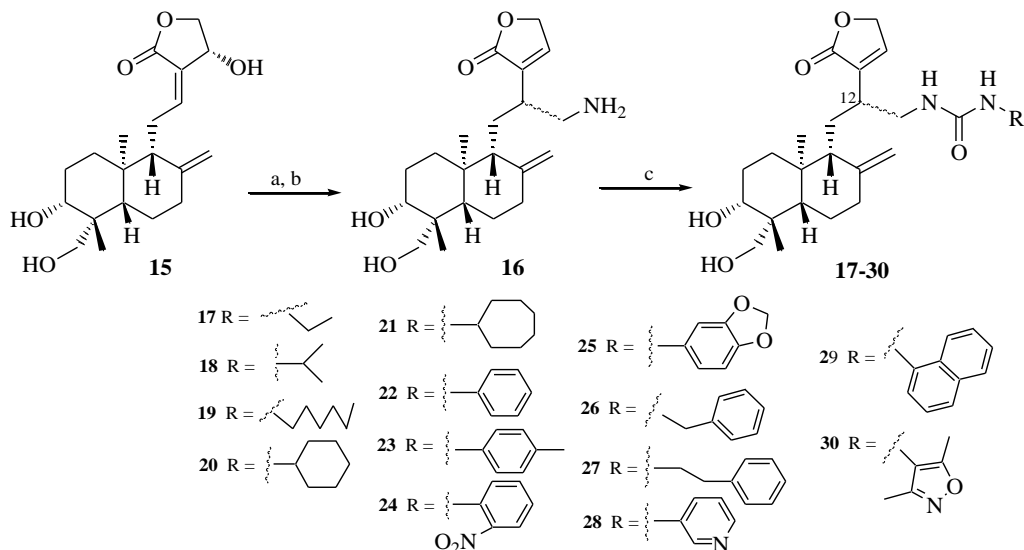
enorm interes pentru cercetările bioactivității, deci, au valoare atât în plan teoretic, cât și practic(Figura 1.3).



Reagenți și condiții de reacție: a) $\text{MeSO}_3\text{SiMe}_3$, MeCN, t. c., 5 min., 73%, b) $\text{NH}_2\text{OH}/\text{HCl}$, EtOH, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, t. c., 20 h, 98%, c) *p*-TsCl, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, t. c., 1 h, 40%.

Fig. 1.3. Schema de sinteză a amidelor terpenice biciclice **14** și **15** având în calitate de precursor (+)-sclareolida **1**

Un nou șir de amide au fost sintetizate, din andrografolida **15** [27] care este o diterpenoidă izolată din planta medicinală *Andrographis paniculata* [28]. Cercetătorii au încercat de a introduce în molecula terpenică și anume în poziția C-12 a moleculei de andrografolidă **15**, grupa hidrofiliă, cu scopul de a amplifica activitatea citotoxică a compușilor noi sintetizați **17-30**.



Reagenți și condiții de reacție:a) MeONa, MeNO₂, MeOH, b) Zn/HCl, t. c., în timp de o noapte, c) RNCO, THF abs., t. c., în timp de o noapte.

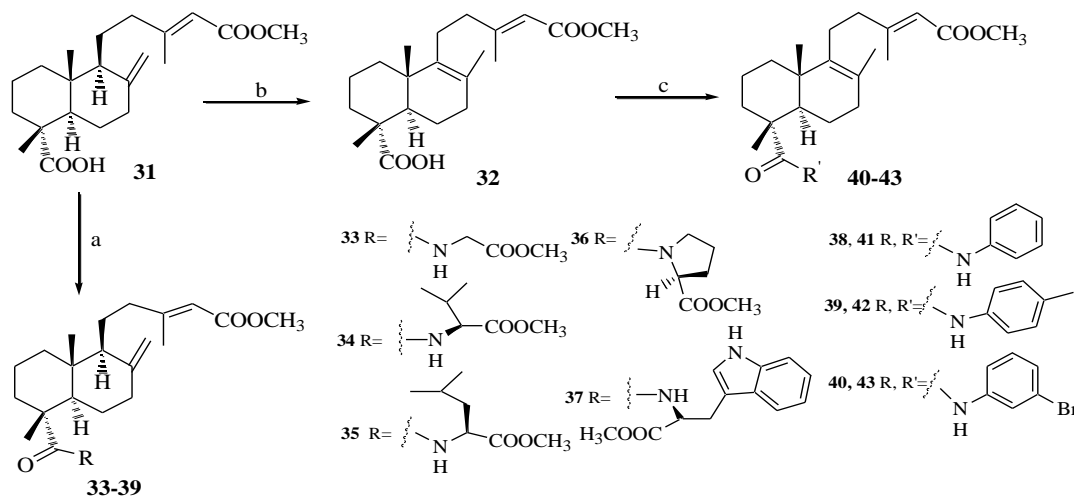
Fig. 1.4. Schema de sinteză a unor amide biologic active din andrografolida **15**

Începând de la andrografolida **15**, autorii au obținut amina **16** în două etape, conform mecanismului adiției conjugate după Michael. Apoi amina **16** a fost condensată cu izocianații corespunzători (RNCO), în rezultat, obținându-se compuși diterpenici **17-30** (Figura 1.4). Compușii noi au fost testați la activitate citotoxică, în urma acestor testări s-a ajuns la concluzia că, introducând grupa hidrofilă în poziția C-12 a scheletului carbonic, nu se produce amplificarea activității biologice.

Modificările structurale ale produselor naturale s-au utilizat pentru a face diferența între relația dintre structura acestora și efectul lor biologic. De asemenea, s-au studiat modalități pentru a găsi compuși mai activi, predominant cu activitate selectivă, aceasta fiind o abordare care a fost utilizată cu succes de câțiva cercetători pentru o serie de terpenoide funcționalizate ce conțin azot.

Unsprezece amide noi au fost sintetizate și evaluate la activitate gastroprotectoare, de către autorii [29], reieșind din monoesterul labdanic **31**, și izomerul acestuia la legătura dublă din ciclul **32**, cu funcționalizarea grupei carboxil la carbonul C-18.

Studii minuțioase ce au evaluat relația structură – activitate au fost efectuate cu scopul depistării agenților gastroprotectori. S-a demonstrat efectul derivaților amidici a diterpenoidelor labdanice respective asupra procesului gastroprotector, datorită stereochemiei diferite ale acestora. Compușii noi obținuți **33-43** au manifestat activitate citotoxică și gastroprotectoare, iar efectul a fost mai pronunțat, decât cel obținut în cazul amidelor cu aminoacizi C-protejați (Figura 1.5).



Reagenți și condiții de reacție: a) esterul aminoacidului sau amina (RR'NH), DCC, DMAP, CH₂Cl₂, b) AcOH/HBr, t. c., 24 h, c) amina, DCC, DMAP, CH₂Cl₂.

Fig. 1.5. Schema de obținere a amidelor cu funcționalizarea grupei carboxil la carbonul C-18

Datorită modificărilor structurale ale produșilor naturali și obținerea de noi substraturi funcționalizate sunt șanse de a găsi mai mulți compuși cu activitate biologică selectivă. În timp ce

unele studii ale bioactivității sunt concentrate pe studiul diferitor labdani oxidați în poziția C-15 și C-19, nu se cunosc date cu privire la activitatea derivaților amidici la C-19.

Pornind de la acetoxiacizii labdanici: 15-acetoxi-labd-8(17)-en-19-oic **44** și 15-acetoxi-labd-8(9)-en-19-oic **45**, compuși izomerici la legătura dublă în ciclul B care conțin grupa carboxil la atomul de carbon C-19, autorii [30] au realizat sinteza unui șir de amide aromatice **46-63**, pentru ca ulterior acestea să fie testate la prezența activității gastroprotectoare.

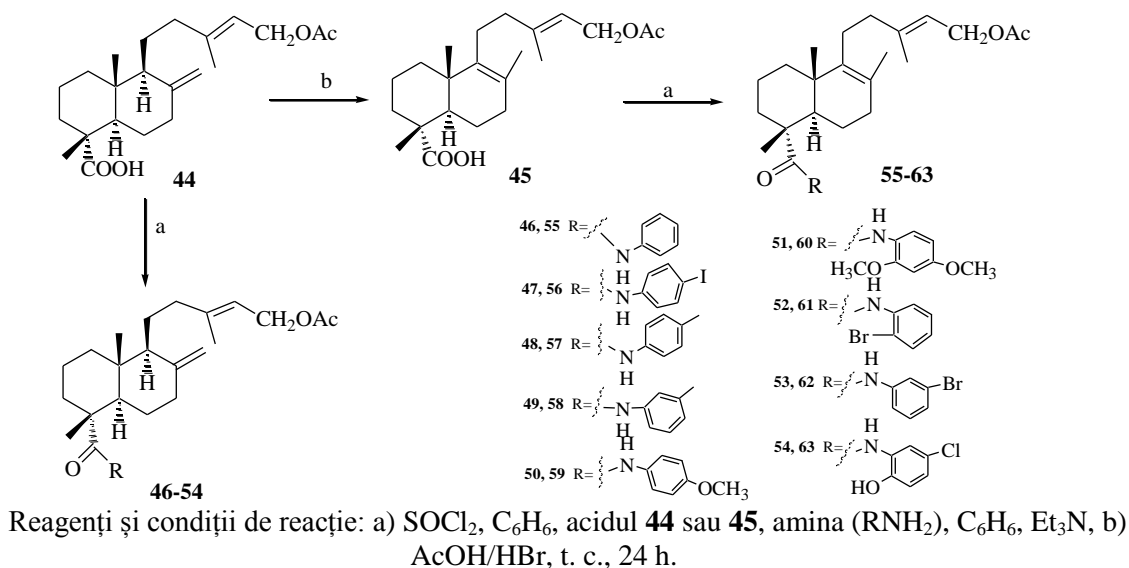


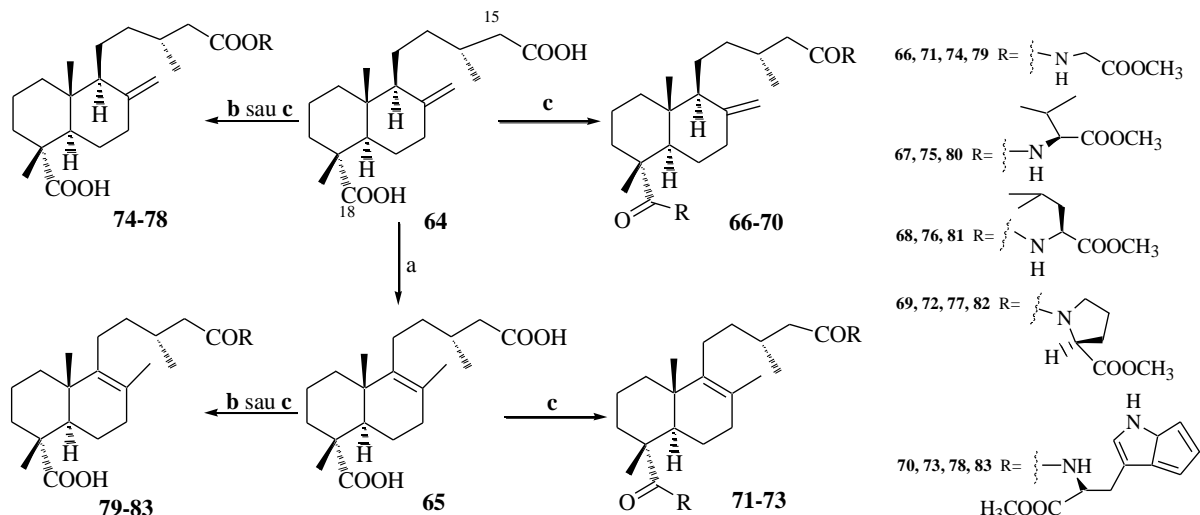
Fig. 1.6. Schema de sinteză a unei serii de amide aromatice **46-63**

Reacțiile de amidare a compușilor carboxilici menționați au fost efectuate prin intermediul cloranhidridelor corespunzătoare care au fost obținute la interacțiunea acetoacizilor **44** și **45** cu clorură de tionil în benzen în prezența trietilaminei, cu adăugarea în continuare la intermediarii formați a aminelor corespunzătoare (Figura 1.6).

În rezultat, din acidul **44** s-au format amidele **46-54** cu grupa carboxil în poziția C-19 și legătură dublă exociclică la C-8,17, iar din acidul **45** amidele **55-63** cu legătură dublă în poziția C-8,9 și grupă carboxil asemănătoare cu cea a acidului **44**. Așadar, modificările structurale efectuate au condus la derivați labdanici cu efect gastroprotector sporit față de compușii de bază. Acest studiu este o încurajare pentru noile sinteze ulterioare și studiile moleculare cu privire la proiectarea unor noi compuși gastroprotectori mai buni prin utilizarea produselor naturale.

O altă lucrare ai acelorași autori [31], relatează sinteza unei serii noi de mono- și di-amide, utilizând în calitate de compuși inițiali acizii diterpenici **64** și **65** (Figura 1.7). Acești acizi conțin grupe carboxil la atomii de carbon C-15 și C-18. Grupările carbonilice joacă un rol relevant

în formarea legăturilor de hidrogen la resturile de aminoacizi ale macromoleculelor și ale substituenților ce conțin azot. Acest fapt poate îmbunătăți interacțiunile posibile între receptori sau pozițiile active între proteină și farmacofor.



Reagenți și condiții de reacție: a) AcOH/HBr, t.c., 24 h; b) R- rest de aminoacid, DCC, DMAP, CH₂Cl₂; c) 1. (COCl)₂, CH₂Cl₂, 24 h; 2. R- rest de aminoacid, Et₃N, CH₂Cl₂, 48 h.

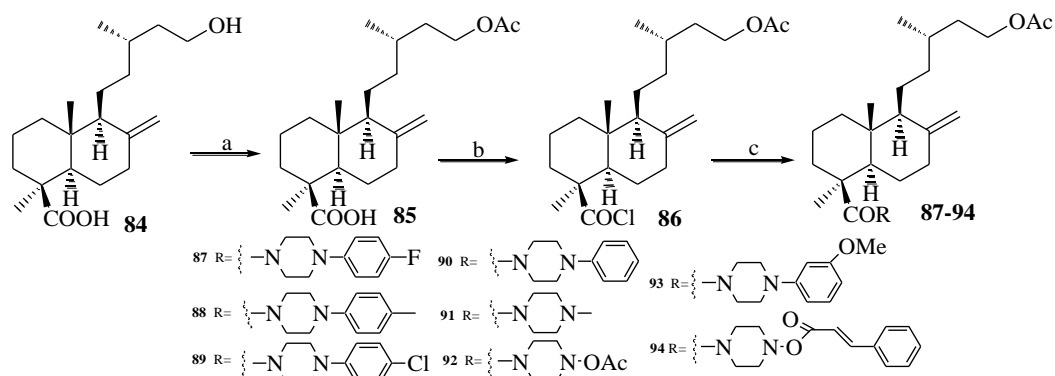
Fig. 1.7. Schema de sinteză a unei serii de mono- și di-amide diterpenice **66-83**

La prelucrarea cu clorură de oxalil a diacizilor labdanici **64** și **65**, au fost transformați în dicloranhidride care la cuplare cu aminele corespunzătoare au dus la diamidele **66-70** și **71-73**.

În contextul acestor cercetări a fost realizată sinteza mono-amidelor **74-78** și **79-83**, unde în procesul de reacție a fost supusă amidării doar grupa carboxil din poziția C-15 a substratului acid (Figura 1.7). Compușii obținuți au fost testați la activitatea citotoxică, de asemenea a fost încercată utilizarea acestor compuși în calitate de agenți gastroprotectori. Ca rezultat al acestor analize a fost determinat că un șir de compuși noi micșorează suprafața afectată a mucoasei stomacale cu 71-88 %, fapt ce dovedește importanța majoră a funcționalizării acestor produse.

Cel mai bun efect gastroprotector a fost observat pentru derivații exometilenici proveniți din rest de valină la C-19, fie cu o grupare acetoxi sau hidroxil liberă la C-15. Derivatul triptofanil din acetat care face parte din seria 8,9-en prezintă citotoxicitate selectivă împotriva hepatocitelor. Însă, cei mai citotociți compuși sunt cei din seria amidelor glicil ale acidului 15-acetoxiimbricatolic. Această lucrare [31] este printre primele, raportate referitor la obținerea amidelor semisintetice ale aminoacizilor diterpenoidelor labdanice, iar scopul ei de a evalua efectul gastroprotector al amidelor aminoacizilor și de a determina citotoxicitatea derivaților obținuți a fost pe deplin realizat.

Printre diterpenoidele labdanice cu moleculă biciclică este acidul imbricatolic, reprezentant accesibil și utilizat pe larg. Pentru a obține o serie nouă de amide bioactive reieșind din acidul imbricatolic **84**, obținut prin izolare chimică din fructele plantei *Cupressus sempervirens* [32], autorii [33] au ținut cont de faptul că, acest acid manifestă proprietăți gastroprotectoare, inclusiv citostatice, iar compușii cu conținut de azot preconizați, tind spre amplificarea activității farmacologice a acestuia.



Reagenți și condiții de reacție: a) C_6H_5N , Ac_2O , t. c., 1 h, b) CH_2Cl_2 , $(COCl)_2$, $0^\circ C$, 4 h, c) CH_2Cl_2 , Et_3N , piperazine substituite, de la $0^\circ C$ la t. c., 1.5 h.

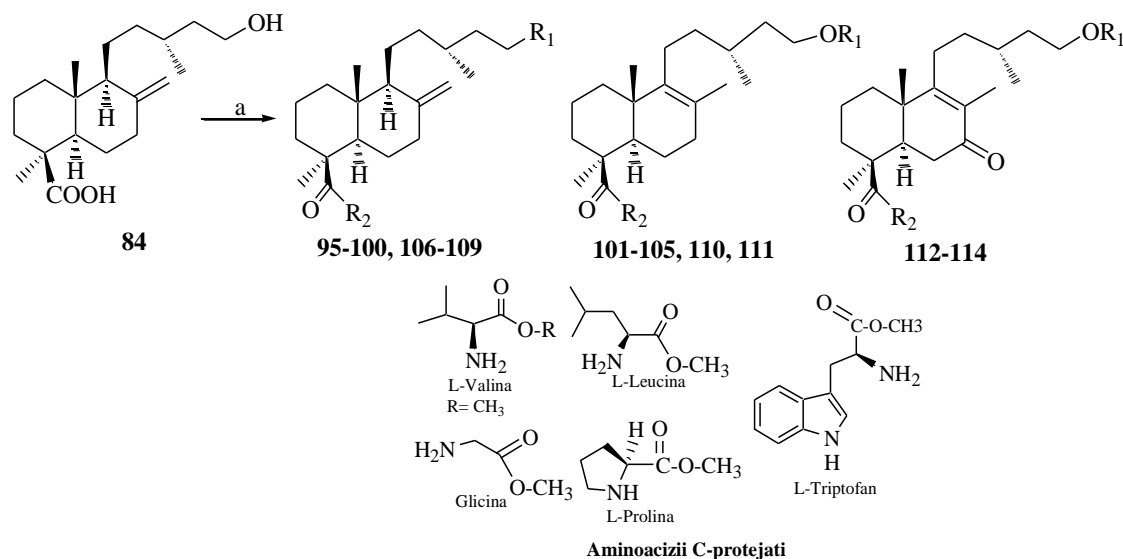
Fig. 1.8. Schema de obținere a amidelor diterpenice **87-94** ale acidului imbricatolic **84**

Ulterior, s-a efectuat sinteza unor piperazine pornind de la acidul acetoxilabdanic **85**. Pentru început acidul **84** a fost acetat în acidul **85** care, în continuare, a fost transformat în cloranhidridă **86**, la prelucrare cu clorură de oxalil în DCM. Cuplarea cloranhidridei cu piperazine substituite a condus la amidelor **87-94** (Figura 1.8). Amidele diterpenice obținute au fost testate la activitate antidiabetică.

Această cercetare ne demonstrează încă odată importanța sintezei compușilor noi pe exemplul acidului imbricatolic, unde au fost utilizate căi de sinteză concise, eficiente și economic favorabile. Este foarte important că, această cercetare este printre primele raportate despre activitatea antidiabetică a analogilor acidului imbricatolic față de stimularea absorbției glucozei în celula musculară.

Amidele aromatice semisintetice ale aciziilor diterpenici obținuți din *Araucaria*, au dovedit un efect gastroprotector relevant, cu nivel scăzut de citotoxicitate. Cercetătorii [34], au avut drept scop de a evalua efectul gastroprotector al amidelor diterpenice obținute din acidul imbricatolic **84** cu o serie de esteri ai aminoacizilor C-protejați. (Figura 1.9).

Grupele carbonil au un rol relevant în formarea legăturii de hidrogen la resturile de aminoacizi ale macromoleculelor și substituienții cu conținut de azot. Acest fapt poate îmbunătăți posibilitatea de interacțiune la receptor sau pozițiile active între proteină și farmacofor.



Reagenți și condiții de reacție: a) CH_2Cl_2 , 0°C , $(\text{COCl})_2$, peste noapte, CH_2Cl_2 , Et_3N , aminoacid C-protejat, la t. c., 2 zile. Resturile de aminoacizi utilizate în sinteze sunt specificate în Tabelul 1.

Fig. 1.9. Utilizarea aminoacizilor protejați la carbonilul C-4 pentru a obține noi amide **95-114**

Luând toate acestea în considerare, Lee și col. [35] au obținut de asemenea derivați amidici preparați pe un alt substrat, utilizând aminoacizi C-protejați.

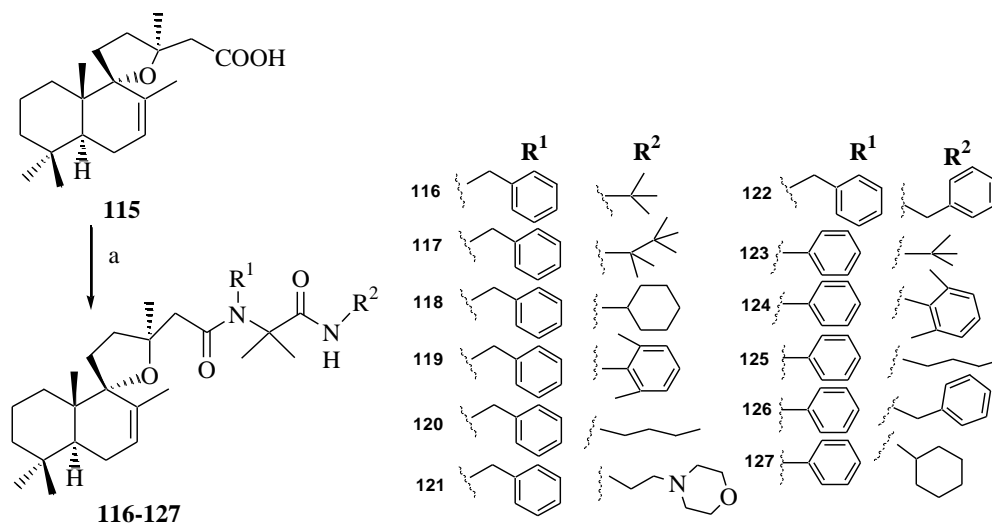
Tabelul 1.1. Resturi de aminoacizi protejați **95-114** la carbonilul C-4 selectați de autorii sintezelor și utilizați în Figura 1.9.

Nr.	R ₁	R ₂	Nr.	R ₁	R ₂
95	OAc	Ester metilic al Glicinei	105	Ac	Ester metilic al Glicinei
96	OAc	Ester metilic al Valinei	106	Ac	Ester metilic al Valinei
97	OAc	Ester alilic al Valinei	107	Ac	Ester metilic al Leucinei
98	OAc	Ester metilic al Leucinei	108	Ac	Ester metilic al Prolinei
99	OAc	Ester metilic al Prolinei	109	Ac	Ester metilic al Triptofanului
100	OAc	Ester metilic al Triptofanului	110	H	Ester metilic al Glicinei
101	OH	Ester metilic al Glicinei	111	H	Ester metilic al Triptofanului
102	OH	Ester metilic al Valinei	112	Ac	Ester metilic al Valinei
103	Cl	Ester metilic al Valinei	113	Ac	Ester alilic al Valinei
104	OH	Ester metilic al Leucinei	114	H	Ester metilic al Valinei

În cazul de față au fost obținute 20 de amide noi din acidul imbricatolic **84** (Figura 1.9). Utilizând aminoacizii protejați a fost descoperit că, funcția carbonilului liber la C-4 este relevantă

pentru activarea receptorului, motiv pentru care aminoacizii C-protejați au fost selectați pentru sinteza acestor amide [34].

Pentru obținerea unor noi amide cu activitate antitumorală [36] au fost realizate o serie de sinteze pe baza acidului grindelic **115** care este o diterpenoidă labdanică, obținută din *Grindelia chiloensis* Carb și *G. pulchella* Dunal var. *pulchella* (Asteraceae).

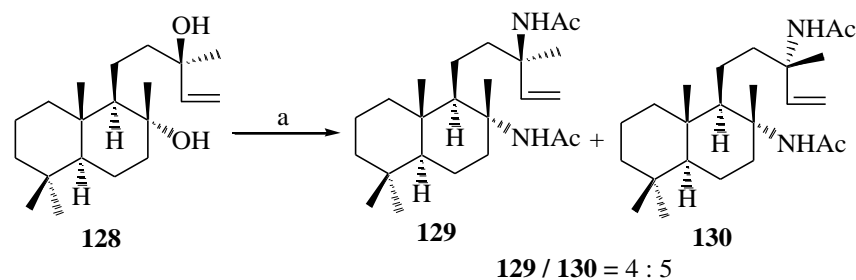


Reagenți și condiții de reacție: a) CH₃COCH₃, R¹NH₂, R²NC, MeOH.

Fig. 1.10. Schema de sinteză a unor noi amide bioactive pe baza acidului grindelic **115**

Diamidele **116-127** au fost obținute din acidul grindelic **115** și acetonă ca sursă a grupării carbonil. Benzilaminele **116-122** și anilinele **123-127** au fost utilizate ca amine ale isocianidelor corespunzătoare (Figura 1.10). Producții noi sintetizați au fost supuși testărilor la activitate biologică. De remarcat că, în toate cazurile stereochemia compusului natural a rămas intactă.

Ulterior, a fost propusă o cale sintetică de obținere a amidelor diterpenice, bazată pe condițiile reacției Ritter [37, 38]. (-)-Sclareolul **128** a fost transformat în acetoamidele **129** și **130** epimere la C-13 (Figura 1.11).



Reagenți și condiții de reacție: a) MeCN, H₂SO₄, H₂O, 3 h, 56 %.

Fig. 1.11. Schema de sinteză a amidelor diterpenice **129** și **130** pornind de la (-)-sclareol **128**

Cu toate că (-)-sclareolul conține trei potențiale centre de reacție și anume două grupe hidroxil și o legătură dublă alilică, în urma reacției Ritter legătura dublă a fost păstrată, ceea ce a permis să nu apară rearanjările alilice.

Stereoselectivitatea ridicată la centrul asimetric C-8 se datorează acțiunii factorilor sterici și termodinamici: preponderent are loc formarea izomerului amidic ecuatorial, care se petrece prin adăția moleculei de acetonitril la o moleculă de substrat cu stereochemie *trans*- față de hidroxialchenil (sau amidoalchenil) la C-9. Selectivitatea moderată a reacțiilor la C-13 pare a fi logică cu condiția flexibilității înalte a catenei laterale și a interacțiunii sale cu partea rigidă biciclică. În același timp faptul că reacția Ritter a alcoolului alilic nu este asociată cu o rearanjare alilică este destul de surprinzător, deoarece interacțiunea hidroxilului terțiar cu nucleofilul acetonitril va conduce la eliminare și ionul de carboniu rezultat va fi însoțit de regrupare alilică, rezultând cationul izomeric alilic mai accesibil la C-15 (Figura 1.11).

Adăția carbocationului în locul cationului a avut loc stereospecific, datorită efectului steric și factorilor termodinamici: adăția unui nucleofil în poziția *trans*- la fragmentul C-11 – C-15 a dus la formarea amidei izomerice **130**.

Amidele formate prin intermediul acestei reacții sunt adesea biologic active de aceea, pot servi drept precursori în obținerea aminelor primare și secundare.

1.2. Compuși terpenici cu grupa aminică și derivați guanidinici

Multe sesquiterpenoide drimanice manifestă un spectru larg de activitate biologică [1, 39]. Sinteza și studiul activității biologice ale compușilor drimanici cu conținut de azot, mențin interes științific deosebit, deoarece introducerea unuia sau câtorva atomi de azot în moleculă, de cele mai dese ori, presupune mărirea activității biologice comparativ cu cea inițială.

Până în prezent este descrisă sinteza unui număr mic de amine terpenice. Urones și col. pornind de la acetatul de driman-7,9(11)-dien-12-il **132**, obținut din zamoranatul de metil **131**, componentul major al *Halimium viscosum*, au sintetizat precursori ai drimanilor ce conțin azotul în poziția C-9, inclusiv dihidroxiamina **133** [40].

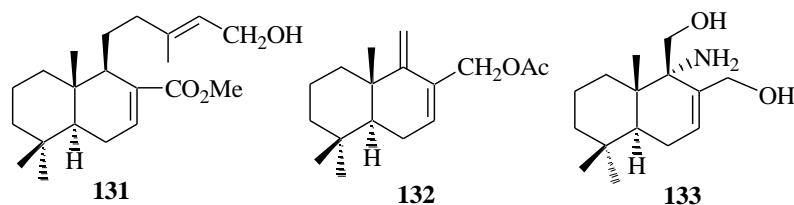
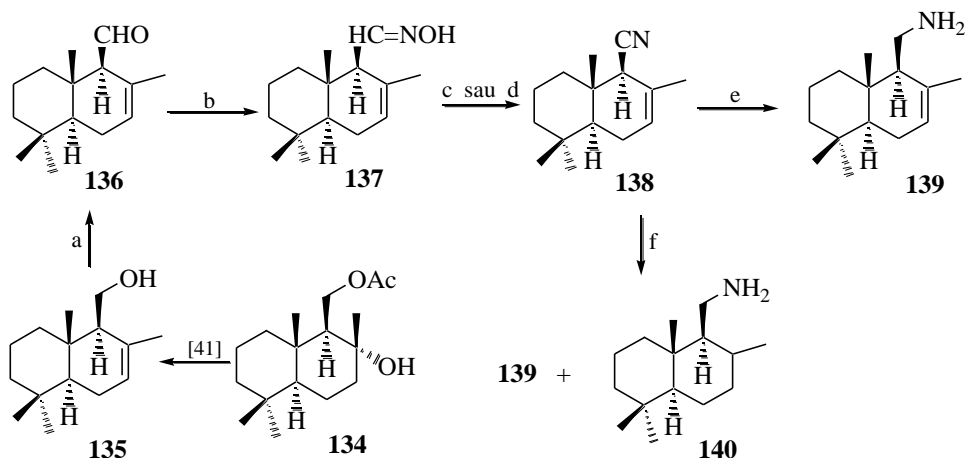


Fig. 1.12. Obținerea aminei drimanice **133** pornind de la zamoranatul de metil **131**

Un debut al cercetărilor noastre, în domeniul compușilor drimanici ce conțin grupa aminică [41], a fost sinteza celui mai simplu reprezentant al acestei clase de substanțe drim-7-en-11-amina **139** din drimenol **135** (Figura 1.13).



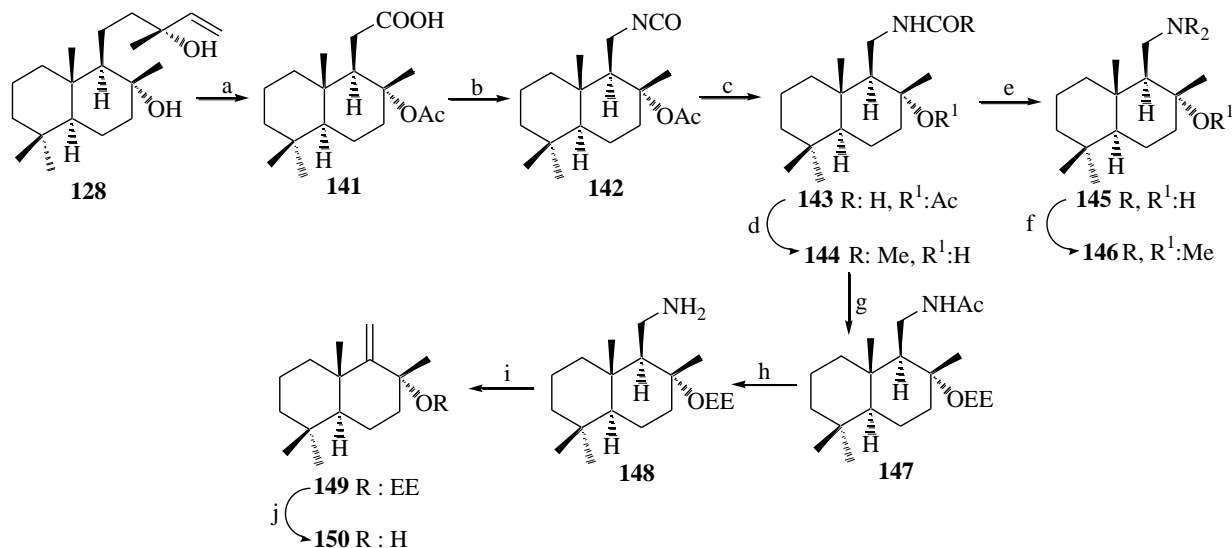
Reagenți și condiții de reacție: a) P_2O_5 , DMSO, $20^\circ C$, 95%; b) $NH_2OH \cdot HCl$; EtOH, Py, 95%; c) Ac_2O , Py, 64%; d) *p*-TsCl, Py, 90%; e) $LiAlH_4$, $AlCl_3$, Et_2O , 50%; f) $NaBH_4$, $CoCl_2 \cdot 6H_2O$, MeOH, $20^\circ C$, 91%.

Fig. 1.13. Schema de obținere a drim-7-en-11-aminei **139** și drim-7,8-dihidro-11-aminei **140**

Sinteza în două etape a drimenolului **135** din 11-monoacetatul drimandiolului **134**, constă în eliminarea selectivă a grupei hidroxil de la C-8 cu esterul trimetilsilil al acidului metansulfonic, în CH_3CN cu formare de drimenilacetat. Saponificarea lui ulterioară cu soluție metanolică de KOH conduce la formarea drimenolului **135**. Altă metodă de sinteză a drimenolului **135** a fost utilizată anterior [42] din 11-monoacetatul drimandiolului **134**, prin tratarea lui cu H_2SO_4 în etanol. În continuare, drimenolul a fost oxidat în drimenal **136** cu P_2O_5 și DMSO. Drimenal oxima **137** a fost sintetizată prin reacția drimenalului **136** cu clorhidratul hidroxilaminei în amestec de etanol și piridină [43]. Următorul pas în sinteza drimenilaminei **139** a fost reducerea oximei drimenalului **137**. La reducerea acesteia în diferite condiții a fost obținută amina **139**, iar pentru a îmbunătăți randamentul, a fost testată și o cale alternativă: transformarea oximei **137** în nitrilul corespunzător **138**, cu reducerea ulterioară a lui în amina **139** (Figura 1.13) [44].

În lucrarea lui Barrero și col. [45] sunt descrise noi căi sintetice de obținere a drimanilor și *nor*-drimanilor naturali, terpenoide monocarbociclice ce conțin grupare aminică reieșind din (-)-sclareol **128**. Printre acestea au fost obținute hidroxiamina **145**, derivații acesteia la grupele amino- și hidroxi-, precum și, realizarea unui șir de transformări sintetice ale aminei **145**, cum ar fi diazotarea grupei amine, descompunerea, eliminarea după Hofmann [45]. Strategia sintetică de obținere a drimanilor naturali s-a realizat începând cu acidul homodrimanic **141** care, la rândul său,

a fost obținut din sclareolul **128** în două etape. Regruparea după Curtius a acetilazidei derivate din **141** este etapa cheie a acestei sinteze.



Reagenți și condiții de reacție: a) 1. OsO₄, NaIO₄, *t*-BuOH, 45 °C, 6h, 2. Reagent Jones, acetonă, 0 °C, 45 min, 75%; b) 1. DPPA (1.1 echiv.), Et₃N (1.1 echiv.), dioxan, 0 °C, 1.5h, 2. Benzen, Δ; c) NaBH₄ (3 echiv.), EtOH, 0 °C, 30 min, 80%; d) KOH, MeOH, t.c., 6h, 96%; e) KOH, MeOH, Δ, 12h, 95%; f) 1. MeI (exces), *i*-BuOMe, 2. *t*-BuOK (1.4 eq), DMSO, 80%; g) Eter etil-vinilic (8 echiv.), CSA (0.5 echiv.), CH₂Cl₂, t.c., 25h, 75%; h) KOH, MeOH, Δ, 2h, 91%; i) 1. MeI (exces), *t*-BuOMe, 2. *t*-BuOK (2.7 echiv.), DMSO, 85%; j) AcOH, MeOH, t.c., 2h, 95%.

Fig. 1. 14. Schema de sinteză a aminelor terpenice și derivații acestora reieșind din (-)-sclareolul **128**

Principalele observații au fost că, amina **145** a rămas nemodificată atunci când aceasta a fost tratată la 0 °C cu nitrit de sodiu și acid clorhidric, în timp ce la temperatura camerei a avut loc descompunerea sa. Eliminarea după Hofmann s-a dovedit a fi fără succes. Grupa hidroxil a compusului **143** a fost protejată tratând-o cu eter etil-vinilic pentru a obține compusul **147**. În acest fel după metilare exhaustivă la tratarea alcoolului **145** cu *terț*-butoxid de potasiu în dimetilsulfoxid se formează metoxiamina **146**. La saponificarea **147** se formează amina **148** care a fost supusă eliminării și metilării în condiții bazice, ce duce la formarea compusului **149**. Eliminarea ulterioară a protecției rezultă cu alcoolul drimenic **150** (Figura 1.14) [45].

Guanidinele sunt compuși răspândiți în mediul ambiant sub diferite forme. Conform structurii lor, guanidinele pot fi întâlnite sub forma unor derivați ai pirimidinei, peptide, poliketide, terpene, alcaloizi, acestea găsindu-se în diverse microorganisme, cianobacterii, saxitoxine, tetrodotoxine, spongi, nevertebrate marine, în plante superioare și în animale [46].

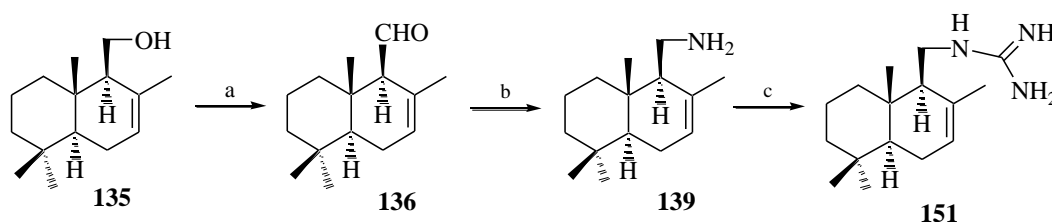
Se cunosc variate căi de aplicare a guanidelor: biologică, biochimică și medicală. Așadar, numeroase guanidine naturale și sintetice manifestă un spectru vast de activitate biologică precum:

antiinflamatoare, antimicrobiană, antiprotozoală, anti-HIV, chemoterapeutică, antidiabetică ș.a. [47, 48, 55, 56]. Compușii organici ce au în componența lor grupa guanidinică [49] și azolii [50] manifestă activitate antifungică.

Actualmente, sunt înregistrate foarte puține date cu privire la sinteza și proprietățile guanidinelor terpenice. Guanidinele derivate din aminele terpenice pot fi clasate drept superbaze organice [51, 52] datorită rezonanței de stabilitate a acizilor conjugați, prin urmare acestea pot cataliza diferite tipuri de reacție [53].

Corespunzător datelor literaturii de specialitate s-a determinat că compușii terpenici ce au în componență grupa guanidinică pot fi sintetizați pe 2 căi, și anume, pornind de la amine [54] și alta de la acizi [48, 55].

Pentru sinteza compușilor guanidinici ce posedă activitate antifungică pronunțată M. Zarraga și colaboratorii [54] au utilizat drimenolul **135** în calitate de compus inițial. Atașarea grupei guanidinice la carbonul C-11 a amplificat activitatea antifungică la testarea împotriva unui din cei mai întâlniți agenți patogeni umani *Candida albicans*. Sinteza 11-guanidinodrimenei **151** are la bază sinteza aminodrimenei **139** din drimenol **135** și decurge conform schemei de reacție de mai jos (Figura 1.15).



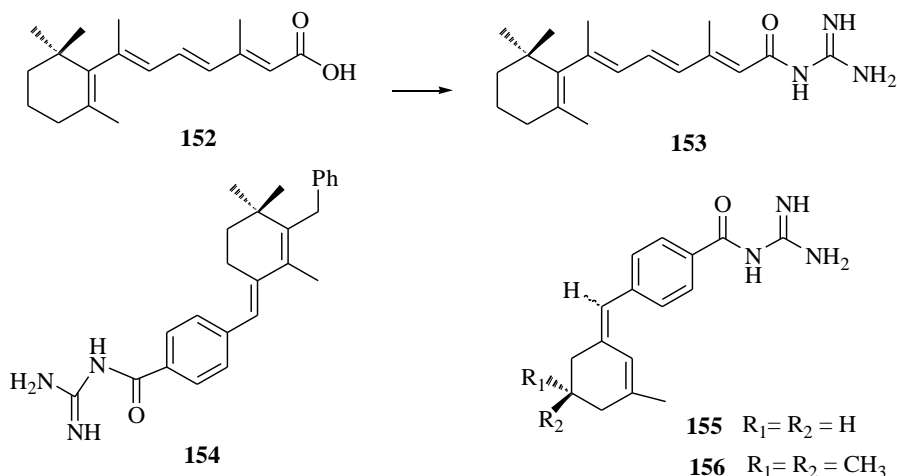
Reagenți și condiții de reacție: a) PCC, CH₂Cl₂, 90%; b) 1. NH₂OH, 2. LiAlH₄; c) NH₂CN, EtOH/H₂O.

Fig. 1.15. Schema sintezei 11-guanidinodrimenei **151** din drimenol

Oxidarea drimenolului **135** cu PCC conduce spre drimanalul **136**. Drim-7-en-11-amina **139** se obține din amestecul *E*- și *Z*- al oximelor, obținut în urma reacției de condensare a drimanalului cu hidroxilamina. Reducerea *in situ* a acestui amestec cu hidrură de litiu și aluminiu a condus spre formarea drimenaminei **139** (Figura 1.15).

Un grup de cercetători din SUA [55] au relatat despre sinteza retinoil guanidinei **153** din acidul retinoic **152** (Figura 1.16), utilizând în calitate de agent de activare a acidului carboxilic *N,N*-carbonil-diimidazolul (CDI). Acești compuși manifestă interes deosebit datorită arealului de

activitate biologică existentă, de exemplu: au influență la procesul de proliferare. Unele preparate farmaceutice ce conțin grupe guanidinice manifestă proprietăți antitumorale (Figura 1.16) [56].



Reagenți și condiții de reacție: CDI, DMF, 1h, $NH_2-NH-NH_2$, 6h, t.c., 82%.

Fig. 1.16. Schema de sinteză a noi guanidine derivate ale retinoidei **152**

Mai târziu au fost sintetizate *E,E*-farnesoil-guanidina **158**, actinofida **157** și o serie de analogi ai acestora eventual pentru a efectua un screening biologic. Dintre toți compușii care au fost testați, doar derivatul *N,N'*-difarnesoilguanidinei **159** a prezentat cea mai pronunțată activitate anticancer [48] (Figura 1.17).

Noi diacilguanidine terpenice de tipul **157** au fost izolate din moluște marine pentru a fi supuse testărilor la bioactivitate, ceea ce a dus la rezultate de un interes sporit și anume, pentru că au manifestat activitate de creștere a inhibitorilor împotriva celulelor canceroase.

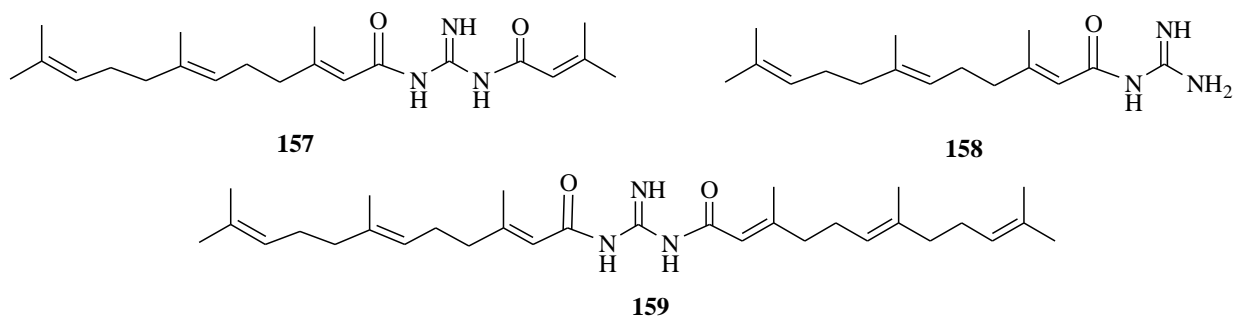


Fig. 1.17. Compuși terpenici **157-159** ce conțin fragmentul guanidinic

Mai întâi acidul farnesoic a fost activat cu carbonildiimidazol (CDI) în dimetilformamidă (DMF), pentru a fi transformat în derivatul monofarnesenoil **158** [55] (Figura 1.17).

Din cele expuse mai sus reiese că, sintezele compușilor terpenici ce conțin gruparea amină și guanidină, care încă sunt puține la număr, au un interes deosebit pentru cercetările moderne cu privire la elaborarea metodelor noi de sinteză a produșilor cu potențial de activitate biologică.

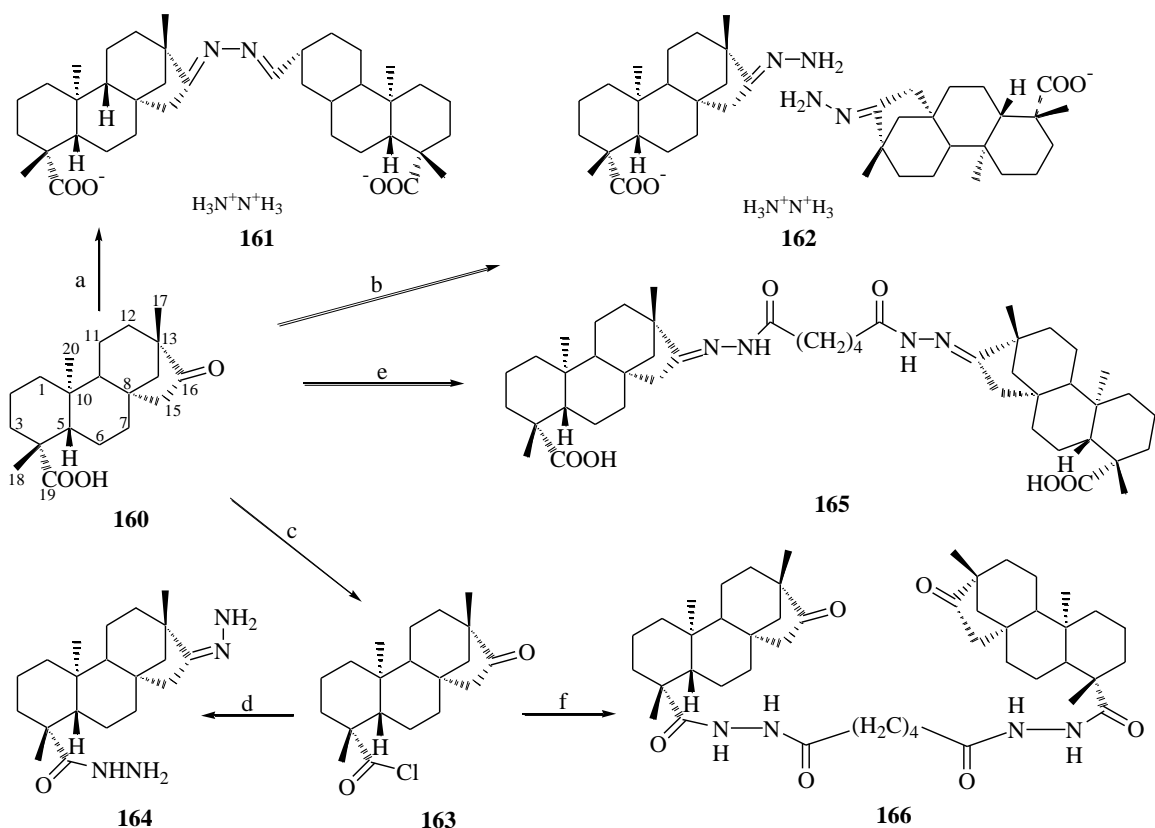
1.3. Compuși terpenici cu fragmente azinice, hidrazidice și dihidrazidice

Actualmente, sunt puține date în literatura de specialitate cu privire la compușii terpenici cu fragmente azinice, hidrazidice și dihidrazidice, unele din acestea afirmă că cea mai mare parte a compușilor cu ativitate biologică sunt compușii naturali obținuți direct din sursele naturale. Printre acestea o răspândire largă o au și diterpenoidele funcționalizate ce conțin azot [57-62].

Compușii naturali, care sunt izolați din plante superioare, prezintă interes deosebit, deoarece stau la baza designului compușilor noi bioactivi. În urma unor cercetări minuțioase asupra astfel de compuși, cercetătorii ruși au realizat lucrări de funcționalizare a izosteviolului **160**, diterpenoidă ale cărei derivați manifestă activitate antituberculoasă pronunțată [3, 63]. Astfel, prezintă un interes aparte de a fi studiat faptul cum va influența activitatea antituberculoasă a izosteviolului **160** și *bis*-derivaților lui, prin introducerea în moleculele lor a fragmentelor farmacofore ce conțin azot (hidrazidice și hidrazonice). Pentru aceasta au fost efectuate reacții ale diterpenoidei izosteviolul **160** și cloranhidridei acesteia **163** cu hidrat de hidrazină, și hidrazida acidului adipic (Figura 1.18). De asemenea a fost studiată capacitatea produșilor obținuți de a inhiba creșterea celulelor *M. tuberculosis*.

Reacția izosteviolului **160** cu un exces de hidrat de hidrazină în metanol nu a dus la hidrazona **162**, ci la azina **161** care a fost izolată sub formă de sare. Hidrazona **162** a fost obținută în stare individuală în reacția izosteviolului **160** cu exces de 10 ori de hidrazină anhidră [3].

La interacțiunea cloranhidridei izosteviolului **163** cu hidrazină anhidră în mediu de CCl₄ s-a obținut compusul **164**. Reacția are loc heterofazic datorită cărui fapt compusul **165** total este în faza organică. Izosteviolul **160** a fost supus reacției cu dihidrazida acidului adipic în metanol și a fost obținut compusul **165**, care reprezintă două molecule de izosteviol ce sunt unite între ele la grupele carbonil cu fragment dihidrazidic al acidului adipic (Figura 1.18). Această reacție a fost efectuată la temperatura camerei, deoarece încălzirea provoacă hidroliza compusului **165** și ulterior se formează azina **161**. Iar, în cadrul acțiunii cloranhidridei izosteviolului **163** cu dihidrazida acidului adipic în prezența piridinei s-a oținut compusul **166** care este alcătuit din două molecule de izosteviol unite cu fragment dihidrazidic al acidului adipic la grupele carboxilice (Figura 1.18).



Reagenți și condiții de reacție: a) $N_2H_4 \cdot H_2O$ (98%), CH_3OH , 65°C, 6h, 84%; b) N_2H_4 (exces de 10 ori), CH_3OH , 4h, 68%; c) $SOCl_2$ (exces triplu), 45°C, 1.5h; d) N_2H_4 (exces de 60 ori), CCl_4 , 60°C, 6h, 32%; e) $NH_2NHC(O)(CH_2)_4C(O)NHNH_2$, CH_3OH , 25°C, 39h, 51%; f) $NH_2NHC(O)(CH_2)_4C(O)NHNH_2$, dioxan/piridină, 50°C, 24h, 25%.

Fig. 1.18. Schema de obținere a hidrazonelor și hidrazidelor izosteviolului **160**

A fost determinat că, compușii **161**, **162**, **164-166** manifestă activitate tuberculostatică destul de înaltă față de tulpinile de $H_{37}R_v$ *in vitro*. Concentrațiile minime de inhibare (MIC) sunt egale cu 3.1; 6.3; 6.3; 3.1; 1.7 $\mu g/mL$, corespunzător. Acest fapt dovedește încă odată că, introducerea farmacoforului ce conține azot în molecula terpenică amplifică activitatea acestuia [63].

Este la fel atractivă cercetarea ulterioară cu introducerea grupelor farmacofore, pentru a afla cum vor influența asupra activității biologice [64]. Deci, au fost sintetizați derivații izosteviolului **160** cu fragmente azinice și hidrazidice. În mod surprinzător este că, reacția esterului metilic al izosteviolului a format azina **167**. Pe când, clorura acidului formată în urma interacțiunii izosteviolului cu clorura de tionil, reacționează ușor cu hidrat de hidrazină obținându-se hidrazidele respective (Figura 1.19).

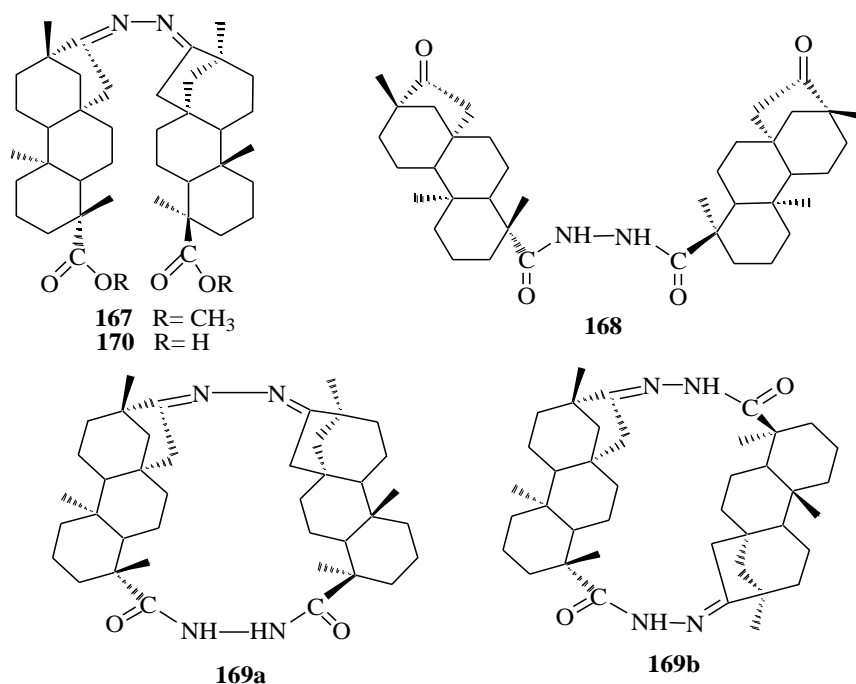
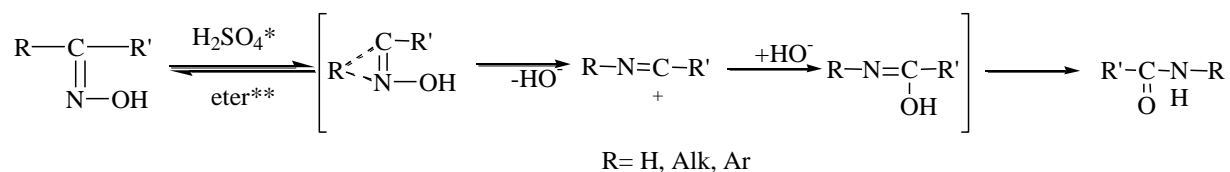


Fig. 1.19. Produsele de reacție ale izosteviolului cu fragmente azinice și hidrazidice **167-170**. O influență aparte în mersul acestor reacții o au reagenții. La un raport de 1:1, produsul de reacție reprezintă dihidrazida **168**, în timp ce reacția cu (20 equiv) hidrat de hidrazină includea și grupările carbonil cu formarea compusului macrocyclic **169**, în care sunt două fragmente *ent*-beierane unite prin punți diazinice, și dihidrazidice **169a** și **169b**. La interacțiunea izosteviolului **160** cu (10 equiv) hidrat de hidrazină se obține azina **170** (Figura 1.19) [64].

1.4. Lactame drimanice și homodrimanice, obținute prin regrupare Beckmann ale oximelor

Regruparea Beckmann este genul de reacții în urma cărora are loc regruparea oximelor acizilor în amidele acestora [65] la acțiunea agenților acizi conform schemei generale (Figura 1.20):



*Acizi Lewis, P₂O₅, Ni-Raney, acid polifosforic, CH₃COOH + (CH₃CO)₂O + HCl (amestec Beckmann)
 ** Solvenți inerti, CH₃NO₂, H₂O, C₂H₅OH, CCl₄, piridină.

Fig. 1.20. Schema generală a mecanismului reacțiilor cu regrupare Beckmann

În această reacție pot interacționa oximele alchidelor: alifatică, aromatică, heterociclice și cetonelor mixte. La fel, pot fi supuși regrupării Beckmann eterii simpli (alchil) și esterii *o*-aciloximelor.

O lucrare recentă a savanților americani prezintă utilizarea metodei de regrupare Beckmann pentru obținerea derivaților diterpenici cu conținut de azot, și anume cei ai izosteviolului și steviolului (Figura 1.21) [66].

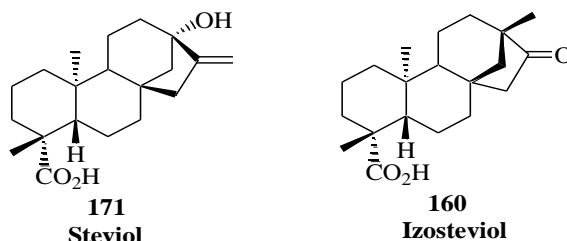
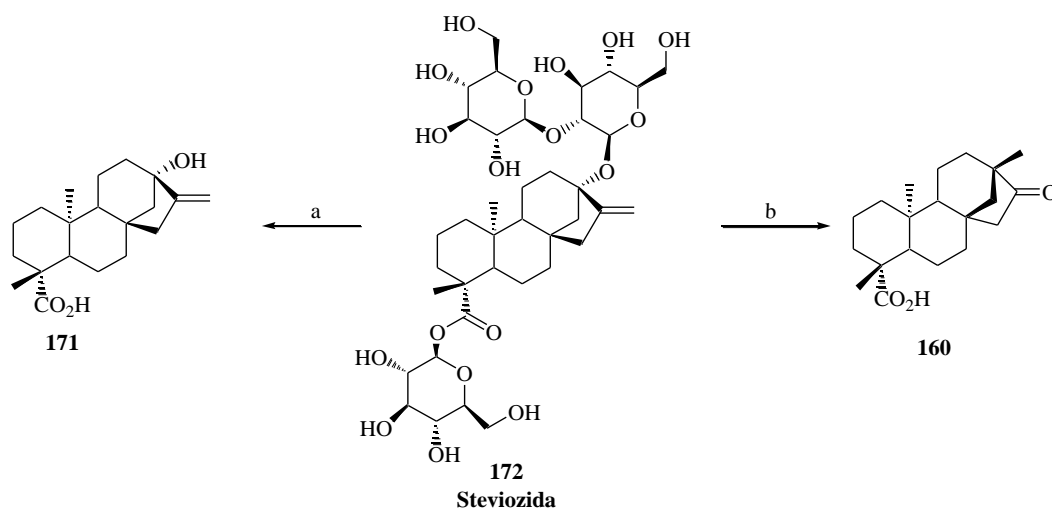


Fig.1.21. Reprezentarea structurilor steviolului **171** și izosteviolului **160**

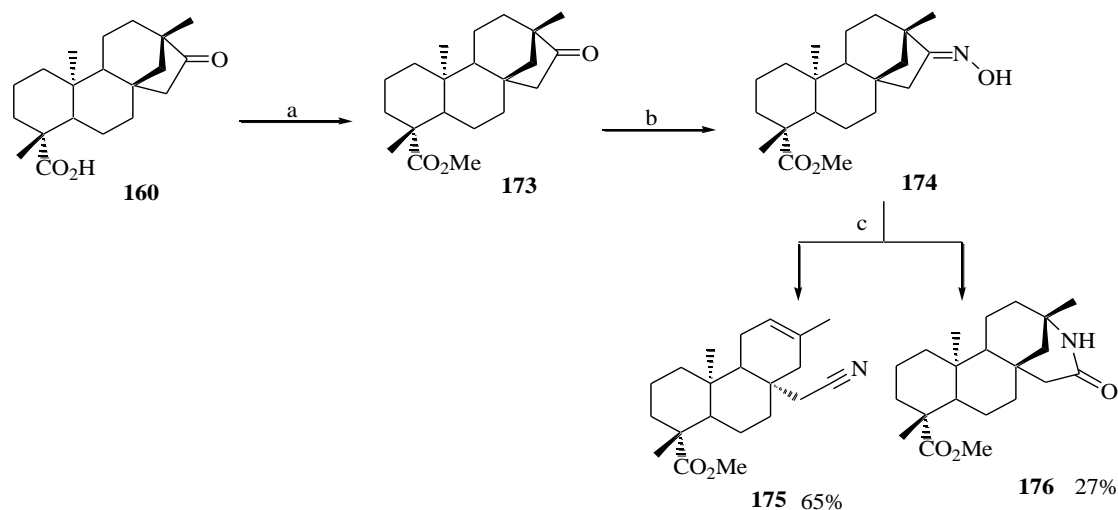
Steviozida **172**, este o glicozidă derivată din planta *Stevia rebaudiana* care este utilizată pe larg în calitate de îndulcitor natural ușor disponibil, fiind de câteva ori mai dulce decât zahărul din sfeclă sau trestie și posedă un spectru larg de activitate biologică. Steviolul **171** face parte din clasa steviozidelor (Figura 1.22) [67] și este un sinton atractiv, deoarece steviozida **172**, steviolul **171** aglicon al acestora și izosteviolul **160** posedă diverse activități biologice [68]. Aceștia, și o gamă diversă de alți compuși care fac parte din clasa diterpenelor și au atras atenția cercetătorilor datorită proprietăților antiangiogenice [69], antitumorale [70], și proprietăților neuroprotectoare [71].



Reagenți și condiții de reacție: a) hidroliză enzimatică cu *Helix pomatia*, 5-10 zile, 53%; b) HCl (12N), MeOH, 82%.

Fig. 1.22. Reacția de obținere a steviolului **171** și a izosteviolului **160**

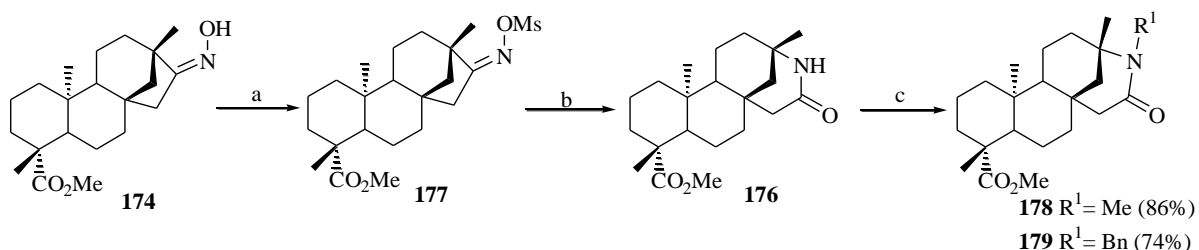
Metilarea grupării carboxilice a izosteviolului **160** (Figura 1.23) în condiții standard a rezultat cu formarea esterului metilic **173**. Ulterior, cetona **173** a fost tratată cu hidroxilamină și acetat de potasiu, fiind transformată în cetoxima corespunzătoare **174**. În urma reacției cu clorura de tionil, rezultă doi produși ai regrupării Beckmann și anume nitrilul **175** și lactama **176**.



Reagenți și condiții de reacție: a) 1. LiOH, THF, 2. Me₂SO₄, 99%; b) NH₂OH·HCl, KOAc, EtOH, 93%; c) SOCl₂, CHCl₃;

Fig. 1.23. Schema de obținere a produselor de regrupare Beckmann din esterul metilic **173** al izosteviolului

O metodă mai eficace de obținere a produșilor heterociclici doriți este reprezentată în figura 1.24. Transformarea grupei hidroxil a oximei **174** în mesilat urmată de tratarea cu acid în mediu de metanol duce exclusiv la formarea lactamei **176**. Aceasta a fost supusă unei alchilări selective cu iodură de metil și bromură de benzil pentru a fi obținuți compușii **178** și respectiv **179**.

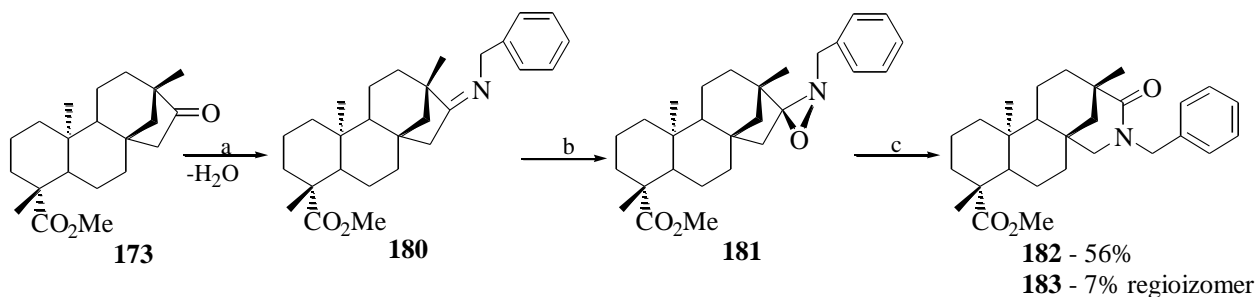


Reagenți și condiții de reacție: a) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C; b) HCl, MeOH, PhMe, 2 etape, 87%; c) NaH, R¹X, Bu₄Ni, DMF.

Fig. 1.24. Schema reacției de formare a lactamelor **176-179**

De asemenea, a fost obținută lactama regioizomerică prin fotoliza unei oxaziridine (Figura 1.25). Cetona **173** a fost transformată în imina **180** la încălzire, în prezență de benzilamină și în condiții de deshidratare. S-au format iminele în raport de 7:1, în avantajul izomerului E. Iminele **180**

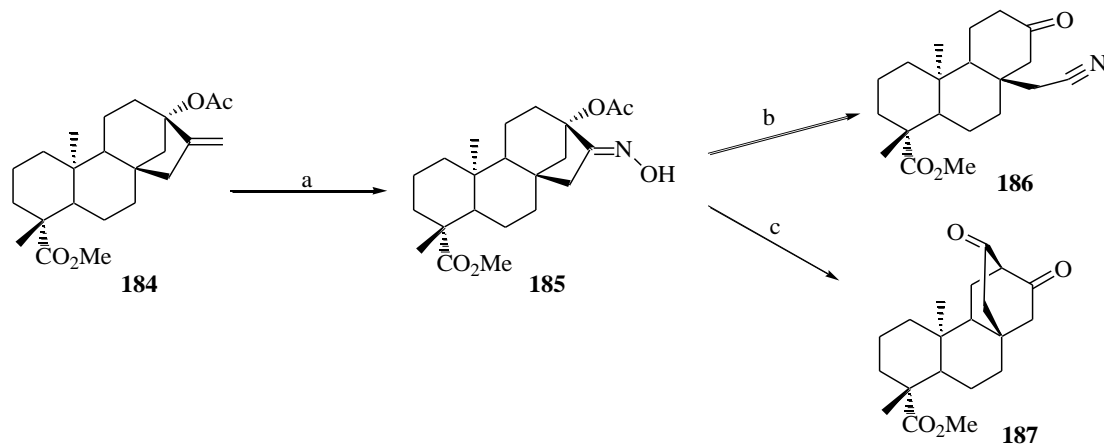
au fost epoxidate selectiv în două etape, rezultând cu obținerea oxaziridinelor **181**. Fotoliza oxaziridinelor s-a soldat cu formarea lactamei **182** și regioizomerul său **183** [69].



Reagenți și condiții de reacție: a) NH_2Bn , PhMe , 90%; b) *m*-CPBA, NaHCO_3 , 80%; c) $h\nu$, PhMe .

Fig. 1.25. Schema de obținere a lactamelor regioizomerice **182** și **183** prin fotoliza unei oxaziridine

În cele ce urmează atragem atenția la steviol, fiind reprezentată o desfășurare a regrupării Beckmann (Figura 1.26). Deci, reacția a debutat cu o metilare a grupei funcționale acide în condiții standarde obținându-se esterul metilic care, ulterior tratat cu Ac_2O produce acetatul **184**. Grupa *exo*-metilenică în compusul **184** a fost ozonizată cu formarea cetonei corespunzătoare, iar cetona convertită în oxima **185** care la tratare cu Ac_2O și *p*-TsOH în acetonitril dă nitrilul nou **186** [69].



Reagenți și condiții de reacție: a) 1. O_3 , CH_2Cl_2 , DMS, 67%, 2. $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, 90%; b) Ac_2O , *p*-TsOH, MeCN, 90 °C, 67%; c) Ac_2O , *p*-TsOH, PhMe , 140 °C, microunde, 15%.

Fig. 1.26. Regruparea Beckmann pentru oxima steviolului **185**

Anterior Grant și *col.* au raportat obținerea amidelor **188-191** prin regruparea Beckmann a *Z*- și *E*- izomerilor oximei **192** obținute din 14,15-dinorlabd-8(17)-en-13-ona **193** [11]. Apoi, Barrero și *al.* au descris sinteza amidei **194** din (-)-sclareol în mai multe etape [45]. Ulterior, prin intermediul regrupării Beckmann a oximei **197** a 8 α -hidroxi-11-dihomodriman-12-onei **198** [72] au fost obținute amidele **195** și **196** (Figura 1.27).

Este cunoscut faptul că regruparea Beckmann decurge stereospecific, ca urmare a anti-migrării radicalului mai voluminos. Prin urmare, era de așteptat că produsul majoritar al reacției de regrupare Beckmann a oximei **197** să fie amida **194**. Cu toate acestea din oxima **197**, în urma migrării grupei CH₃- și deshidratării concomitente se obține amida **196**.

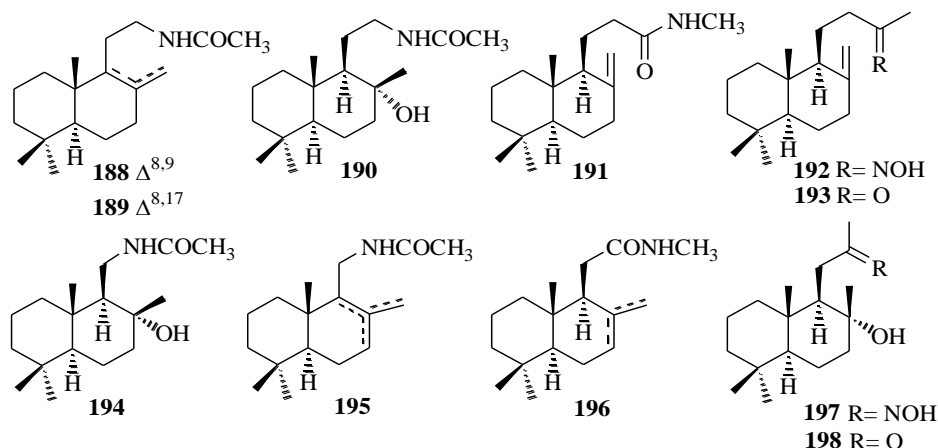


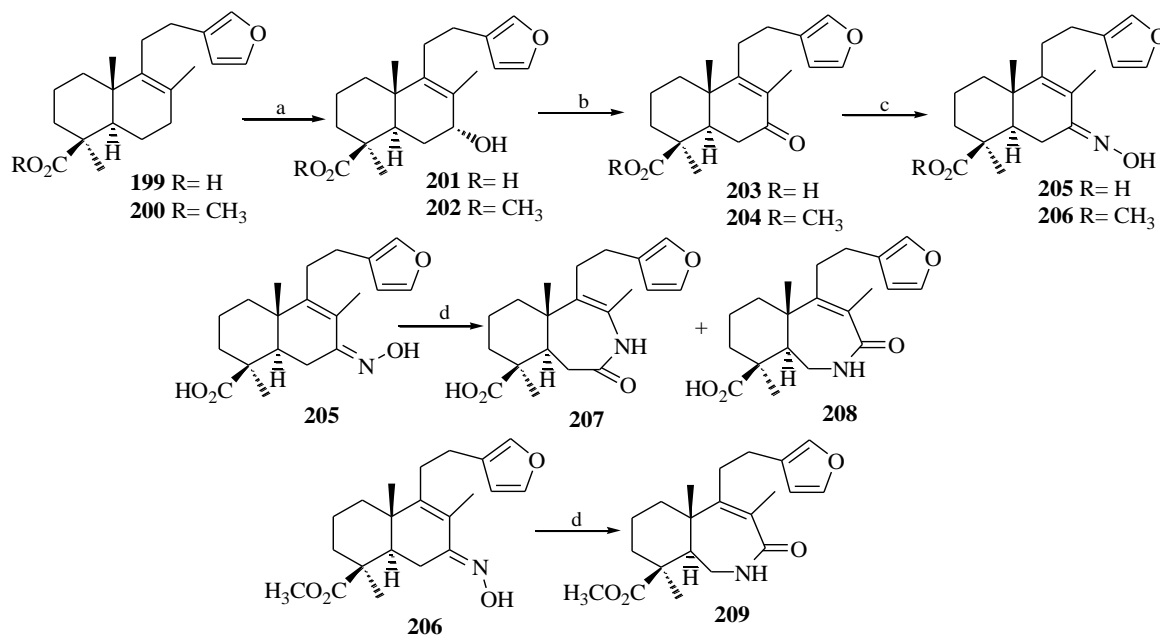
Fig. 1.27. Amidele tri-, tetra- și pentanorlabdanice și precursorii acestora, obținute prin regrupare Beckmann

Kharitonov și al. [73] au obținut un amestec de furanolactame izomere derivate din octahidro-1H-benzo[d]azepina **207** de asemenea octahidro-1H-benzo[c]azepina **208** prin regruparea Beckmann a cetoximelor respective ale acidului 7-oxo-flomisoic **205** și esterului său metilic **206** (Figura 1.28) [73]. Formarea lactamelor **207** și **208** prin regruparea Beckmann a *E*- oximei **205** se poate explica prin izomerizarea parțială a *E*- izomerului oximei **205** în *Z*- izomerul corespunzător, ce a dus la formarea lactamei **208**. Este o abordare foarte interesantă în aplicarea reacției cu regrupare Beckmann, unde autorii, pentru a obține 7-hidroxi- și 7-cetolabdanoide au reieșit din labdanoida accesibilă – acidul flomisoic.

Drept substrat inițial au fost aleși compușii **199** și **200**, supuși reacției de oxidare în poziția alilică, apoi tratați cu SeO₂ în dioxan aceasta decurge stereoselectiv cu formarea 7α-hidroxi-derivaților corespunzători **201**, **202** (Figura 1.28). Oxidarea compușilor **201** și **202** cu dioxid de mangan activat în CH₂Cl₂ a decurs cu formarea cetonelor nesaturate corespunzătoare **203** și **204** (Figura 1.28). La interacțiunea cetonei **203** sau **204** cu clorhidrat de hidroxilamină în metanol, în prezență de acetat de sodiu, se obțin oximele **205** și **206**. Regruparea Beckmann a oximei **206**, în condițiile descrise, rezultă cu sinteza compusului octahidro-1H-benzo[c]azepină **209**.

Prelucarea cetoximei **205** cu clorură de tionil în dioxan anhidru a dat amestec de lactame izomere, produși ai octahidro-1[H]benzo-[d]-azepinei **207** și octahidro-1[H]benzo-[c]-azepinei.

Regruparea Beckmann a oximei **206** în aceleași condiții a dat lactama **209**. Regioselectivitatea regrupării Beckmann depinde de substituienții în fragmentul biciclic al 7-cetooximelor **205** și **206**.



Reagenți și condiții de reacție: a) SeO₂, dioxan; b) MnO₂, CH₂Cl₂; c) NH₂OH·HCl, MeOH, AcONa; d) SOCl₂, dioxan anhidru.

Fig. 1.28. Sinteza furanolactamelor prin regrupare Beckmann

Labdanoidele furanice funcționalizate în ciclul B sunt separate din extractele plantelor care au proprietăți sedative și uterotonice, fapt care permite utilizarea lor în medicina tradițională în cazul dereglărilor cardiovasculare. Pentru 7-ceto- și 7-hidroxifurolabdanoide sunt relevante proprietățile antibacteriene, antifungice și citotoxice. Din acest motiv, sinteza și studiul lor reprezintă un interes deosebit pentru cercetători [73].

1.5. Concluzii la capitolul 1

Totalizând datele prezentate în literatura de specialitate putem concluziona că, domeniul dat, a fost puțin studiat. La momentul actual este cunoscut un număr mic de compuși terpenici care conțin atomul de azot, izolați din surse naturale. Deoarece, majoritatea terpenoidelor naturale sunt substanțe bioactive, aceasta datorându-se în mare parte grupelor funcționale pe care le conțin. Un număr mare de terpenoide bioactive conțin în structura lor gruparea amidică care reprezintă un farmacofor foarte important.

În baza studiului datelor bibliografice existente cu privire la sinteza compușilor terpenici ce conțin azot, rezultă că, prezența atomului de azot și a grupelor funcționale ce conțin azot (amine, amide,azine, hidrazone, hidrazide, guanidine ș.a.) amplifică semnificativ activitatea acestora, ceea ce îi face de o valoare incontestabilă și atractivi în utilizarea lor pentru industria farmaceutică. Deci, datele prezentate demonstrează că seria terpenoidelor naturale cunoscute până acum a fost suplimentată de derivați cu conținut de azot de origine microbială, vegetală și animală. Structura unică a acestor substanțe, moleculele cărora includ atomi de azot și proprietățile lor biologice importante le fac interesante pentru sinteza totală. Așadar, ele pot servi drept modele elocvente pentru proiectarea de molecule noi cu funcții bioactive utile.

Scopul actualei teze de doctorat este dedicat 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.

Pentru realizarea scopului propus se urmărește realizarea următoarelor **obiective**:

- sinteza sesquiterpenoidelor drimanice și homodrimanice ce conțin ciclurile diazinelor, 1,2,4-triazolului și carbazolului;
- cercetarea reacțiilor de sinteză a terpenoidelor dihomodrimanice și 14,15-dinorlabdanice cu grupă 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;
- testarea activității biologice a compușilor noi obținuți.

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. Se știe că majoritatea sesquiterpenoidelor drimanice și homodrimanice manifestă activitate biologică diversă: antifungică, antibacteriană, antivirală, citotoxică etc. [1]. După cum a fost menționat în capitolul 1, în literatura de specialitate tot mai frecvent se atestă faptul că sesquiterpenoidele, în special cele cu schelet drimanic, sunt compuși naturali sau sintetici ce au o vastă aplicare în medicină, farmaceutică, cosmetică și agricultură [1, 5, 6].

Pe de altă parte diazinele condensate sau necondensate s-au dovedit a fi substanțe inestimabile pentru medicină, farmaceutică, optoelectronică și agricultură [74-76]. Diazinele, în particular, cele în baza pirimidinelor, piridazinelor și ftalazinelor, au demonstrat o activitate biologică înaltă, așa ca: antivirală, anti-HIV, anticanceroasă, antituberculoză, anxiolitică, antidepresantă, antimicrobiană etc. [76-83]. *N*-acilarea amino-diazinelor a atras atenția datorită importanței farmacologice a acestor produse [84-86]. Sunt multe date ce confirmă activitatea antivirală, antimicrobiană, anticonvulsivă, antimalareecă, antiinflamatoare a derivaților 1,2,4-triazolului [87]. De asemenea, activitatea antimicotică și anticanceroasă a celor ce conțin ciclul carbazolului [88, 89].

Datele literaturii de specialitate cuprind un număr redus de studii 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 [46]. Structura acestora variază din derivați ai pirimidinei, terpeni sau alcaloizi. Spectrul vast de bioactivitate a compușilor guanidinici cunoscuți, inspiră numeroși chimiști de a se preocupa de cercetările asupra acestor compuși.

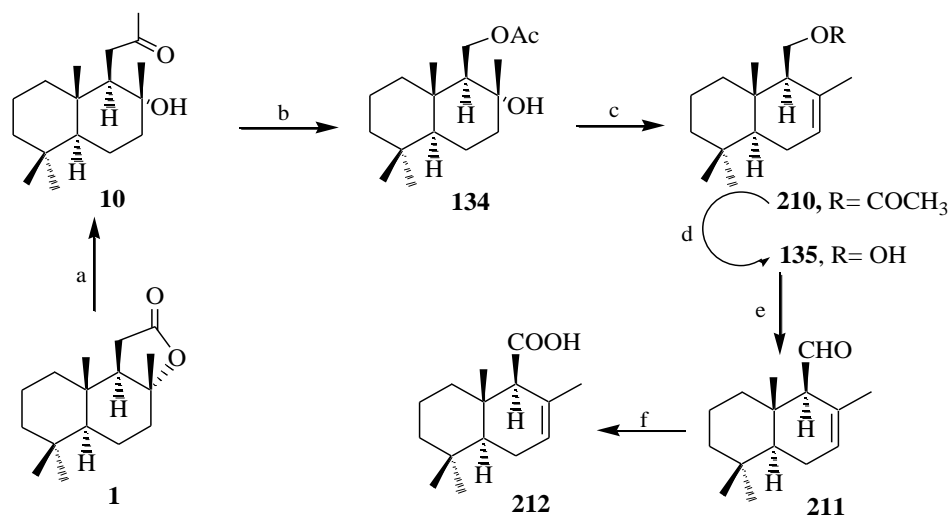
În acest context, au fost elaborate metode de sinteză a compușilor drimanici și homodrimanici cu conținut de azot, având drept obiectiv studiul posibilității de utilizare a di- și sesquiterpenoidelor biciclice în calitate de sintoni chirali la obținerea compușilor de valoare practică, inclusiv a substanțelor 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.

Bolile infecțioase cauzate de bacterii și ciuperci au crescut substanțial în ultimii ani, devenind o sursă importantă de îngrijorare pentru mai multe țări din întreaga lume [90, 91]. În special trebuie de menționat că apare rezistența la medicamente, în rezultat, s-au dezvoltat boli infecțioase cu potențial patogen ridicat. Deși, în generațiile noi de medicamente au fost introduse preparate antimicrobiene, infecțiile bacteriene și fungice rămân o problemă majoră pentru terapia modernă. Prin urmare, există o necesitate clară de a descoperi și de a promova noi compuși cu proprietăți antimicrobiene care ar putea duce la dezvoltarea de noi agenți eficienți în managementul infecțiilor bacteriene și fungice. Produsele naturale s-au dovedit a fi o sursă relevantă de compuși bioactivi noi, puternici, compatibile cu organismul și de o toxicitate scăzută. Majoritatea produselor farmaceutice care imită produsele naturale cu activitate biologică relevantă reprezintă heterocicluri.

2.1.1. Sinteza acidului drimenoic reieșind din norambreinolidă

Pentru sinteza compușilor homodrimanici optic activi, în calitate de materie primă a servit norambreinolida **1** accesibilă. Până în prezent s-au realizat mai multe cercetări cu privire la metodele de sinteză a acidului drimenoic **212** [92-94], însă o metodă eficientă de obținere a acestuia a fost elaborată de noi, reieșind din norambreinolida **1**. Acidul drimenoic **212** a fost sintetizat în 6 etape, cu un randament total de 55% [95]. Etapele cheie în această sinteză sunt oxidarea drimenolului **135** cu P_2O_5 și DMSO în aldehida **211** și oxidarea ulterioară a acesteia cu $NaClO_2$ în acidul **212**.



Reagenți și condiții de reacție: a) CH_3Li , Et_2O , $20^\circ C$, 15 min., 65%; b) H_2O_2 (50%), $(CF_3CO)_2O/NaHCO_3$ (1:1), CH_2Cl_2 , $0^\circ C$, 10 min., $20^\circ C$, 30 min., 98%; c) $MeSO_3SiMe_3$ (5 echiv.), CH_3CN , $20^\circ C$, 10 min., 98%; d) KOH (10%)/ $MeOH$, $20^\circ C$, 1 h, 95%; e) P_2O_5 , DMSO, CH_2Cl_2 , $20^\circ C$, 40 min., Et_3N , $20^\circ C$, 40 min., 93%; f) $NaClO_2$, NaH_2PO_4 , *t*-BuOH, 2-Me-2-butena, H_2O , $20^\circ C$, 2 h, 94%.

Fig. 2.1. Schema sintezei acidului drimenoic **212**

Trebuie de menționat faptul că obținerea drimenolului **135** are o importanță aparte. Drimenolul **135** a fost obținut din oxiketona **10**, care a fost supusă reacției cu acidul trifluorperacetic, obținut *in situ* din anhidrida trifluoracetică și peroxid de hidrogen (50%) în clorură de metilen, în prezența NaHCO₃ (raportul molar (CF₃CO)₂O și NaHCO₃, 1 : 1), s-a obținut 11-monoacetatul driman-8 α -11-diolului **134** cu randament cantitativ [26]. La interacțiunea acestuia cu trimetilsililmetansulfonat în CH₃CN, a fost deshidratat selectiv în drimenilacetatul **210**, care în continuare a fost saponificat până la drimenolul **135** [43]. Drimenalul **211** a fost obținut în reacția de oxidare a drimenolului conform metodei descrise anterior [44]. Acidul drimenoic **212** a fost obținut sub formă de cristale de culoare albă cu temperatura de topire de 92-93°C, care au fost recristalizate din hexan. În spectrul ¹H RMN sunt prezente 4 semnale singlet ce aparțin grupelor metil din pozițiile C-12, C-13, C-14, C-15, semnale singlet lărgite ale protonilor grupei carboxil precum și protonii din pozițiile H-7 și H-9. Din spectrul ¹³C RMN putem confirma că structura scheletului carbonic al compusului **212** corespunde acidului drimenoic, prin prezența semnalelor ce aparțin grupelor metil din pozițiile C-12, C-13, C-14, C-15, grupelor metilen din pozițiile C-1, C-2, C-3, C-6, semnale ale atomilor de carbon trisubstituiți în pozițiile C-5, C-7 și C-9, semnale ale atomilor de carbon tetrasubstituiți în pozițiile C-4, C-8, C-10 și C-11.

Astfel, reieșind din norambreinolidă – materie primă ieftină și accesibilă, s-a elaborat o metodă eficientă de sinteză a acidului drimenoic. A fost stabilit că randamentul sumar în urma celor șase etape de reacție este de 55%.

2.1.2. Sinteza amidelor acidului izodrimenoic și albicanoic pornind de la acidul drimenoic

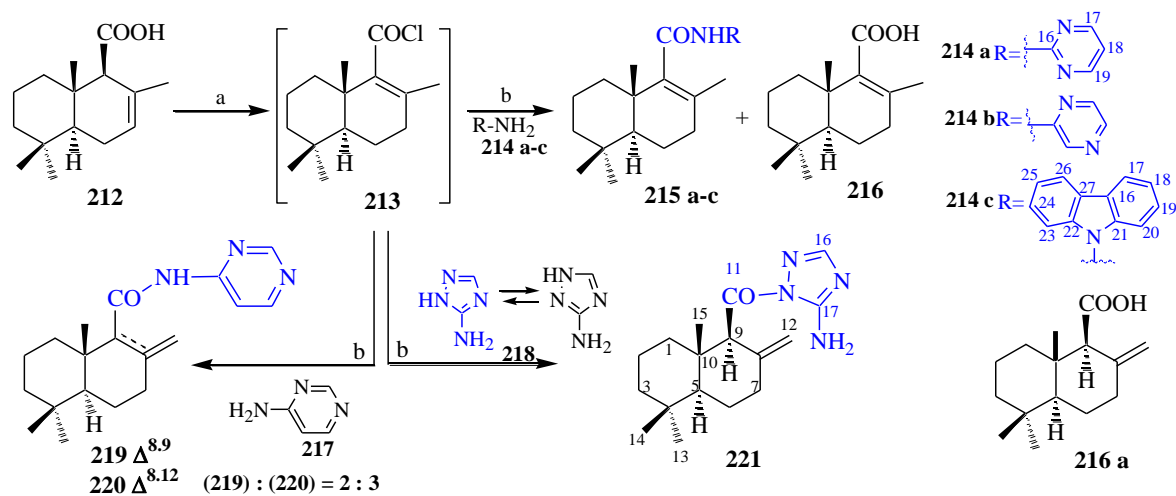
În scopul de a obține compuși noi cu conținut de azot, a fost realizată sinteza compușilor drimanici cu fragment pirimidinic, pirazinic (ce conțin 2 atomi de azot), a derivaților ce conțin ciclul 1,2,4-triazolului (cu 3 atomi de azot) și carbazolului (cu un atom de azot).

Heterociclurile diazinice, în special pirimidinele și pirazinele, manifestă un spectru vast de activitate biologică, inclusiv antibacteriană și antifungică [96, 97], antituberculoasă [98, 99], antiinflamatoare [100, 101], anti-HIV [102, 103], cardi tonică [104, 105], anticanceroasă [106, 107], analgezică [108, 109] etc.

Există numeroase date despre activitatea antivirală, antimicrobiană, antifungică, anticanceroasă, anticonvulsivă, antimalarică, antiinflamatoare a derivaților 1,2,4-triazolului [25], de asemenea și activitate antimicotică și antioxidantă a derivaților carbazolului [110-112]. Astfel, pentru a obține un potențial biologic cumulativ al structurii drimanice și homodrimanice cu fragment

heterociclic, a fost realizată sinteza compușilor drimanici cu fragment pirimidinic, pirazinic și a derivaților ce conțin ciclul 1,2,4-triazolului și carbazolului.

În continuarea cercetărilor noastre am decis să obținem amidele acidului izodrimenoic **215a-c**, **219** și acidului albicanoic **220**, **221** ce conțin heterociclurile menționate mai sus, pentru a fi testate la activitate biologică. La interacțiunea acidului drimenoic cu clorura de oxalil s-a obținut *in situ* cloranhidrida acidului izodrimenoic **213**, reacțiile căreia cu aminele heterociclice **214a-c**, **217**, **218** au dus la formarea amidelor acidului izodrimenoic **215a-c**, **219** și amidelor acidului albicanoic **220**, **221** [95, 113, 114].



Reagenți și condiții de reacție: a) $(\text{COCl})_2$, C_6H_6 , 20°C , 1 h, Δ , 1 h (95%); b) R-NH_2 (**214a-c**, **217**, **218**), CH_2Cl_2 , 20°C , 1 h - 48 h; Δ , 10 h - 25 h.

Fig. 2.2. Schema de sinteză a amidelor acidului izodrimenoic **215a-c**, **219** și albicanoic **220**, **221**

Din datele literaturii de specialitate cunoaștem că, anterior s-a obținut acidul izodrimenoic **216** și acidul albicanoic **216a** [115], de către un grup de cercetători greci, iar mai târziu acesta a fost izolat din *Diplophyllum serrulatum*, de către un grup de cercetători japonezi [116].

Trebuie de menționat faptul că, în condițiile reacției acidului drimenoic **212** 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 **213** cu 2-aminopirimidina **214a**, 2-aminopirazina **214b** și *N*-aminocarbazolul **214c** și obținerea amidelor acidului izodrimenoic **215a-c**. În reacția cloranhidridei intermediare cu 4-aminopirimidina **217** s-a format un amestec de amide **219** și **220** în raport de 2 : 3. Analiza datelor spectrale ale amidei acidului albicanoic a arătat că, 3-amino-1,2,4-triazolul a reacționat în formă tautomeră, iar amida **221** conține grupa amină și legătura dublă semiciclică C-8 – C-12. Mai mult decât atât, cu ajutorul cromatografiei pe coloană a produselor de reacție ale aminelor **214a-c**, **217** și **218** cu cloranhidrida **213**, obținută din acidul drimenoic **212**, în

același rând cu amidele **215a-c**, **219**, **220** și **221**, a fost izolat acidul izodrimenoic **216**. Structura acidului izodrimenoic **216** a fost confirmată din datele spectrelor IR, ^1H și ^{13}C RMN.

Condițiile de desfășurare a reacțiilor de acilare a acidului drimenoic cu aminele heterociclice (2-aminopirimidina, 2-aminopirazina, 4-aminopirimidina, *N*-aminocarbazolul și 3-amino-1,2,4-triazolul) și randamentele amidelor respective rezultate sunt redate în Tabelul 2.1.

Tabelul 2.1. Condițiile de desfășurare a reacțiilor cu aminele și randamentele produselor de reacție:
amidele **215a-c**, **219**, **220**, **221**

№	Amina	Produsul reacției (Amida)	Condițiile de reacție	Randamentul amidei, (%)
1	2-NH ₂ -pirimidina (214a)	215a	20°C, 48h; Δ, 10ч	29
2	2-NH ₂ -pirazina (214b)	215b	20°C, 20h	14
3	N-NH ₂ -carbazol (214c)	215c	20°C, 15h; Δ, 10h	49
4	4-NH ₂ -pirimidina (217)	Amestec de 219 și 220 , raport de 2:3	20°C, 24h	28
5	3-NH ₂ -1,2,4-triazol (218)	221	20°C, 1h; Δ, 25h	53

Structurile amidelor noi obținute au fost confirmate în baza datelor spectroscopiei IR, ^1H , ^{13}C și ^{15}N RMN, aplicații bidimensionale 2D-COSY, HMQC, HMBC, spectrelor de masă și analizei elementale.

În spectrul IR al 2-(izodrimenoilamino)-pirimidinei **215a** se evidențiază benzile de absorbție caracteristice grupelor CO, NH a grupării amidice și cele ale legăturilor duble din ciclul pirimidinic. Spectrul ^1H RMN conține semnalele singlet ce corespund grupelor metil din pozițiile C-12, C-13, C-14, C-15 (aspect confirmat de spectrul de corelație bidimensională 2D-COSY, corelație H-H), un semnal triplet al protonului din poziția H-18 corespunzător fragmentului pirimidinei. Un alt semnal în spectru este semnalul singlet lărgit ce aparține protonului grupei NH, două semnale dublet ale protonilor din poziția H-17 și H-19. Atribuirea semnalelor pentru atomii de carbon s-a efectuat în baza spectrelor bidimensionale H-C, utilizând atât corelația directă HMQC, cât și corelația la distanță HMBC, astfel, structura scheletului carbonic al acestei amide a fost confirmată și de spectrul ^{13}C RMN prin prezența semnalelor ce aparțin grupelor metil din pozițiile C-12, C-13, C-14,

C-15, grupelor metilen din pozițiile C-1, C-2, C-3, C-6, C-7, semnale ale atomilor de carbon trisubstituiți din poziția C-5, C-17, C-18, C-19 și cele ale atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-4, C-8, C-9, C-10, C-11, C-16.

În spectrul ^{15}N RMN apare semnalul ce aparține azotului grupei amidice NH la deplasarea chimică de 150 ppm și celelalte 2 semnale ale atomilor de N din structura pirimidinei, furnizând semnale la 263 și 266 ppm. Conform acestor date compusului i se poate atribui structura 2-(izodrimenoilamino)-pirimidinei **215a**.

Structura 2-(izodrimenoilamino)-pirazinei **215b** a fost demonstrată prin analiză spectrală: IR, ^1H și ^{13}C RMN, aplicații bidimensionale 2D-COSY, HMBC, HMQC, ^{15}N RMN (și corelații la distanță H-N). Astfel, spectrul IR al amidei evidențiază benzile caracteristice grupelor CO și NH a grupării amidice, precum și cele ale legăturilor duble din ciclul pirazinic. Spectrul ^1H RMN conține 4 semnalele singlet ce aparțin grupelor metil din pozițiile C-12, C-13, C-14, C-15, un semnal multiplu al protonului din poziția H-7, un semnal singlet lărgit al protonului grupei NH, două semnale dublet ale protonilor din poziția H-17, și H-19, și un semnal dublet de dublete ale protonului din poziția H-18. Structura scheletului carbonic al acestei amide a fost confirmată și de spectrul ^{13}C RMN prin prezența semnalelor ce aparțin grupelor metil din pozițiile C-12, C-13, C-14, C-15, grupelor metilen din pozițiile C-1, C-2, C-3, C-6, C-7 și a 4 semnale ale atomilor de carbon trisubstituiți din poziția C-5, C-17, C-18, C-19, de asemenea cele ale atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-4, C-8, C-9, C-10, C-11, C-16.

Spectrul ^{15}N RMN confirmă structura amidei **215b** prin prezența a două semnale ale deplasărilor chimice corespunzătoare celor trei atomi de azot. Astfel, atomul de azot din grupa amidică NH dă un semnal la 139 ppm, în timp ce, semnalul celor doi atomi de azot din structura pirazinei apare la 145 ppm. Așadar, structura chimică propusă pentru compusul dat a fost pe deplin elucidată și demonstrată.

Toate datele spectrelor IR și ^1H , ^{13}C RMN pentru compușii **215a**, **215b** sunt prezentate în Tabelele 2.2. și 2.3.

În urma reacției cu *N*-aminocarbazolul s-a obținut amida acestuia, structura sa a fost caracterizată din datele spectroscopiei: IR, ^1H și ^{13}C RMN. În spectrul IR se evidențiază benzile intensive caracteristice grupelor CO, NH a grupării amidice și cele ale scheletului de carbazol din structura amidei noi găsite. Spectrul ^1H RMN conține 4 semnale singlet ce aparțin grupelor metil din pozițiile C-12, C-13, C-14, C-15, urmate de un semnal dublet de dublete pentru protonul H-5, apoi

un semnal multiplu al protonilor din poziția H-7a și H-7b, un semnal singlet lărgit al protonului grupei NH, semnalele dublet de multiplete pentru protonii H-17, H-20 și H-23, H-26 și semnale triplet de multiplete ce corespund protonilor din pozițiile H-19, H-18, H-24, H-25 (Tabelul 2.2). Structura scheletului carbonic al *N*-(izodrimenoilamino)-carbazolului **215c** a fost confirmată și de spectrul ^{13}C RMN prin prezența semnalelor ce aparțin grupelor metil din pozițiile C-12, C-13, C-14, C-15, grupelor metilen din pozițiile C-1, C-2, C-3, C-6, C-7, semnalele atomilor de carbon trisubstituiți din poziția C-5 și semnalele carbonilor trisubstituiți din inelul carbazolului, semnale ale atomilor de carbon tetrasubstituiți ale carbazolului C-16, C-21, C-22, C-27, de asemenea cele ale scheletului drimanului din pozițiile C-4, C-8, C-9, C-10 și C-11 (Tabelul 2.3).

Spectrul ^{15}N RMN confirmă că, în structura amidei **215c** sunt prezenți cei doi atomi de azot. Pentru atomul de azot al fragmentului carbazolului se evidențiază o deplasare la 126 ppm și alta la 130 ppm pentru grupa NH- amidică.

Structura și configurația *N*-(izodrimenoilamino)-carbazolului **215c** a fost confirmată din datele analizei cu raze X pe monocristal (Figura 2.3).

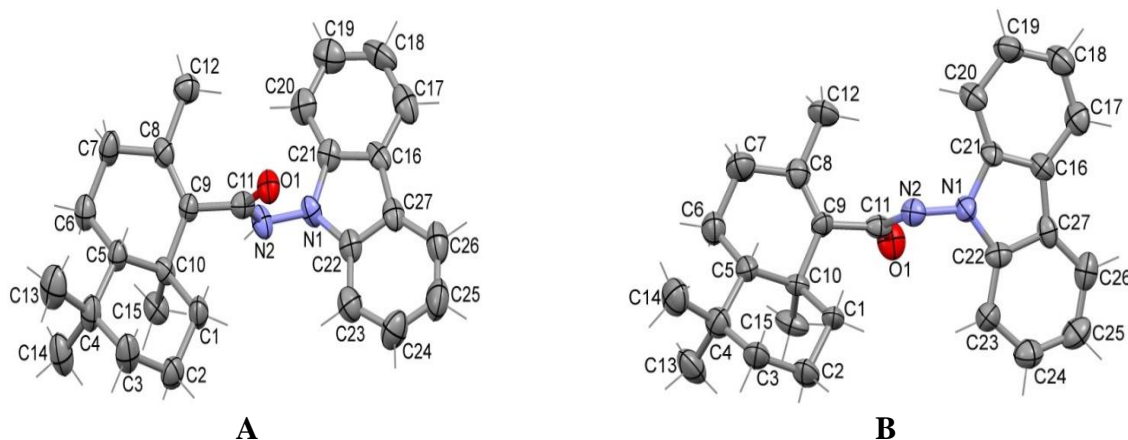


Fig. 2.3. Structura moleculară a compusului **215c** redată prin moleculele A și B care diferă prin conformația lor

Compusul dat se cristalizează într-un grup spațial monoclinic noncentrosimetric de tipul $P2_1$. În partea independentă a celulei unice a cristalului există patru molecule simetric independente **215c** (A, B, C și D). Conformațiile a trei molecule A, C și D sunt practic aceleași, în timp ce, conformația moleculei B diferă prin o altă orientare reciprocă a fragmentelor amidei și cel biciclic. Structura moleculară a moleculelor A și B diferă prin conformația lor, și este redată în Figura 2.3. Fragmentul plat al carbazolului formează cu restul amidic unghiuri diedre 78.59° în molecula A, 85.30° în B și 81.68° în C și ia valoarea de 69.89° în molecula B. Unghiurile de torsiune N2-C11-

C9-C8 ce determină orientarea reciprocă a fragmentelor amidic și biciclic sunt egale cu -96.37 , -80.53 , -81.35 și 88.15° în moleculele A, B, C și D, corespunzător. În fragmentul biciclic, inelele *trans*-conjugate iau conformația scaun 1C_4 . Geometria acestui fragment și configurația sa în moleculele simetric independente coincide și este apropiată cu cea a amidei $N-(\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoilamino)-carbazolului găsită și studiată anterior [117, 118].

În structura cristalină a compusului **215c** moleculele sunt unite în lanțuri infinite paralele cu axa cristalografică *a* prin legăturile de hidrogen N-H \cdots O între fragmentele amidice ale moleculelor învecinate, N2B-H \cdots O1A = 2.798(11)Å, N2D-H \cdots O1B = 2.727(11)Å, N2C-H \cdots O1D = 2.713(12) Å și N2A-H \cdots O1C = 2.720(11) Å, Figura 2.4.

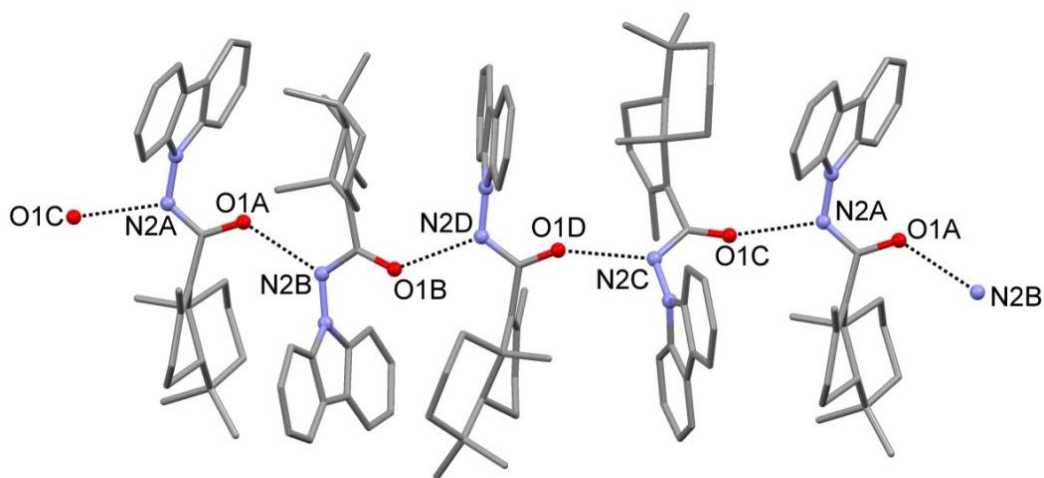


Fig. 2.4. Formarea lanțurilor în structura compusului **215c**

În reacția cloranhidridei intermediare **213** cu 4-aminopirimidina **217** se formează un amestec de amide **219** și **220** în raport de 2 : 3, cu randament satisfăcător. Structura lor reiese din datele spectrale: IR, ${}^1\text{H}$ și ${}^{13}\text{C}$ RMN (aplicații bidimensionale), ${}^{15}\text{N}$ RMN. Datele spectrului IR evidențiază benzile de absorbție caracteristice grupelor CO și NH din componența grupării amidice, și ale legăturilor duble din ciclul pirimidinic. Spectrul ${}^1\text{H}$ RMN al amidei **219** conține 4 semnale singlet ce aparțin grupelor metil din pozițiile C-12, C-13, C-14, C-15, un semnal multiplu atribuit protonului din poziția H-5, un dublet de dublete pentru protonul H-18, dubletul protonului H-19, H-17, un semnal singlet lărgit ce caracterizează protonul grupei NH. Structura chimică a scheletului carbonic propusă pentru **219** a fost confirmată și din datele spectrului ${}^{13}\text{C}$ RMN prin prezența semnalelor ce aparțin grupelor metil din pozițiile C-12, C-13, C-14, C-15, grupelor metilen din pozițiile C-1, C-2, C-3, C-6, C-7, urmate de semnale ce aparțin atomilor de carbon trisubstituiți din poziția C-5, C-17,

C-18, C-19, și cele ale atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-4, C-8, C-9, C-10, C-11, C-16.

În spectrul ^{15}N al amidelor **219** și **220** se evidențiază semnalele deplasărilor chimice ale fragmentelor grupelor amidice NH la 148 ppm și semnale ale atomului de azot din fragmentul pirimidinei la 253 și 278 ppm. Astfel în baza acestor date structurile chimice ale amidelor **219** și **220** au fost pe deplin definite și demonstrate.

Tabelul 2.3. Datele spectrelor ^{13}C RMN pentru amidele acidului izodrimenoic **215a-c**, **219** și amidele acidului albicanoic **220**, **220**

Numărul atomilor de carbon	Compușii					
	215a	215b	215c	219	220	221
1	37.36	37.36	37.73	36.85	39.18	38.70
2	18.53	18.72	18.83	18.79	18.90	18.55
3	41.73	41.73	41.61	41.75	42.06	41.64
4	33.20	33.26	33.20	33.20	33.40	33.29
5	50.68	50.75	50.48	50.40	54.82	54.42
6	18.65	18.52	18.50	23.67	23.29	23.32
7	32.11	32.16	32.32	32.40	36.37	36.22
8	130.84	131.73	132.98	133.29	143.74	143.48
9	142.03	141.90	138.82	138.21	64.97	60.12
10	37.38	37.40	36.91	36.70	40.08	40.53
11	168.50	169.42	169.10	174.72	171.84	173.59
12	20.67	20.81	21.39	21.19	109.0	108.68
13	33.26	33.24	33.22	33.18	33.55	33.14
14	21.47	21.51	21.54	21.78	21.51	21.53
15	20.78	20.93	21.03	20.57	14.44	14.80
16	157.34	148.04	121.57 (și C-27)	157.37	157.40	149.71
17	158.43	140.14	120.20 (și C-26)	158.64	158.50	157.13
18	116.57	141.89	120.34 (și C-25)	110.64	110.55	-
19	158.43	137.09	126.15 (și C-24)	158.75	158.57	-
20	-	-	108.85 (și C-23)	-	-	-
21			140.06 (și C-22)	-	-	-

Structura a 4-(albicanoilamino)-pirimidinei **220** s-a confirmat din următoarele date spectrale: spectrul ^1H RMN prin prezența semnalelor singlet caracterictice pentru grupele metil aflate la atomii de carbon din pozițiile C-13, C-14, C-15, unui semnal singlet lărgit al protonului grupei NH, semnale multiplu al protonilor caracterictici pentru H-5, H-7a H-12a, H-12b, dubletele protonilor H-19 și H-17, dublet de dublete al protonului H-18, dublet de dublete pentru protonul H-7b, și un semnal singlet pentru deplasarea chimică a protonului H-9. La fel, confirmarea structurii acestei amide, reiese prin determinarea deplasărilor chimice ale atomilor de carbon ai scheletului carbonic din spectrul ^{13}C RMN. Se evidențiază semnale pentru atomii de carbon din grupele metil din pozițiile C-13, C-14, C-15, metilen C-1, C-2, C-3, C-6, C-7, C-12, atomii de carbon trisubstituiți C-5, C-9, C-17, C-18, C-19 și tetrasubstituiți C-4, C-10, C-11, C-16 ce demonstrează pe deplin structura propusă de noi pentru acest compus (Tabelul 2.2 și 2.3).

Structura amidei **221** a fost confirmată spectral. După cum urmează în spectrul ^1H RMN se evidențiază semnale singlet pentru deplasările chimice ale protonilor ce aparțin grupelor metil C-13, C-14, C-15, patru semnale singlet pentru protonii din pozițiile H-9, H-12a, H-12b, H-16 și se identifică un semnal singlet lărgit pentru protonul grupei NH_2 . Structura scheletului carbonic al **221** a fost caracterizată și de datele spectrelor ^{13}C RMN prin prezența semnalelor deplasărilor chimice ce aparțin atomilor de carbon ale grupelor metil din pozițiile C-13, C-14, C-15, metilen C-1, C-2, C-3, C-6, C-7, C-12, semnalele atomilor de carbon trisubstituiți din poziția C-5, C-9, C-16, și tetrasubstituiți C-4, C-8, C-10, C-17.

În spectrul ^{15}N RMN a fost confirmată prezența atomilor de azot din structura moleculei amidei **221**. Se evidențiază un semnal al grupei aminice la 65 ppm și cel al deplasării chimice a atomilor de azot ce aparțin fragmentului triazolului la 213 ppm. Așadar, structura propusă pentru amida **221** a fost deplin demonstrată și i se atribuie structura chimică a 2-(albicanoil)-3-amino-1,2,4-triazolului **221**.

Astfel, în premieră au fost sintetizate amidele acidului izodrimenoic **215a-c**, **219** și ale acidului albicanoic **220**, **221** care conțin ciclurile pirimidinei, pirazinei, 1,2,4-triazolului și carbazolului, ce prezintă interes drept compuși cu potențial înalt de activitate biologică. Calea de reacție a acestora implică *N*-acilarea directă a diazinelor cu cloranhidrida acidului drimenoic.

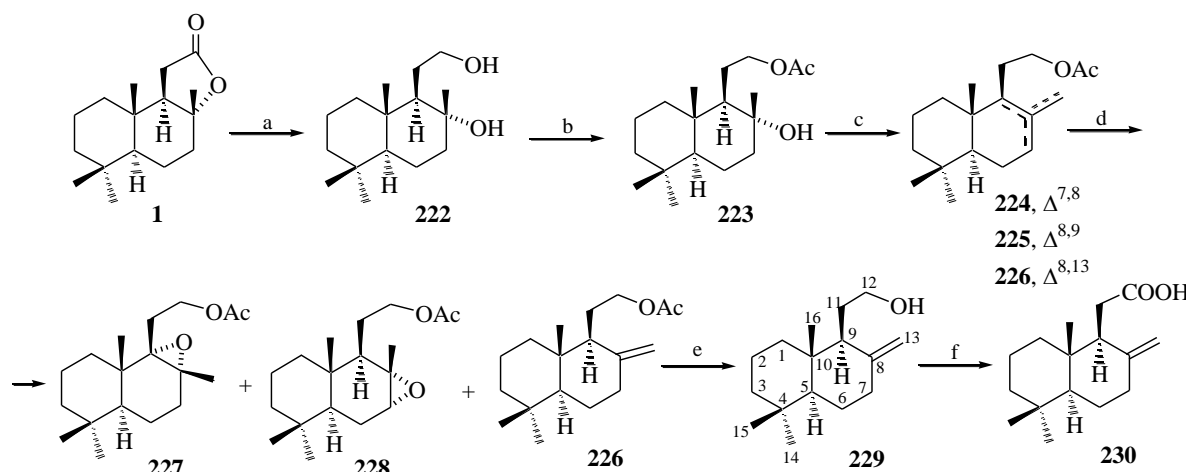
2.2. Sinteza acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic, a amidelor ce conțin ciclurile pirimidinice și pirazinice, 1,2,4-triazolului, carbazolului și compușilor cu fragment hidrazinic

Ca parte a cercetărilor în curs de desfășurare în domeniul sesquiterpenoidelor biologic active [25, 72, 119, 120] și diazinelor [80, 97, 121, 122], s-a decis de a sintetiza noi sesquiterpenoide homodrimanice conținând cicluri diazinice.

Cercetarea amidelor heterociclice ale terpenoidelor este un domeniu de cercetare foarte important, dat fiind faptul că amidele joacă un rol foarte important în organismele vii [123]. În datele literaturii de specialitate de până acum se cunosc date referitor la izolarea [18], activitatea biologică [123, 124] și semisinteza lactamilor terpenici (amide ciclice), dar nu există date referitor la reprezentanții aciclici. Reieșind din cele expuse mai sus, s-a decis studierea mai aprofundată a reacțiilor de sinteză a amidelor acizilor terpenici.

2.2.1. Sinteza acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic reieșind din norambreinolidă

Acidul $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic **230** a fost obținut din norambreinolida **1**. Norambreinolida **1** a fost transformată în monoacetatul biciclohomofarnesan-8 α ,12-diolului **223** în două etape conform metodei descrise [119, 125].



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) Jones reagent, $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, 20°C , 3 h (98%).

Fig. 2.5. Schema de sinteză a acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic **230**

Apoi a urmat deshidratarea monoacetatului **223** cu POCl_3 în piridină [119], în urma căreia s-a obținut amestec de izomeri nesaturați **224-226** în raport de 2 : 3 : 9 (conform datelor spectrale ^1H -RMN), care au fost epoxidați cu acid monoperoftalic (MPFA) formându-se amestecul de izomeri **226-228**. Acetatul **226** a fost separat din acest amestec cu ajutorul cromatografiei pe coloană. La

saponificarea compusului **226** cu soluție KOH de 10% în CH₃OH s-a format $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesen-12-olul **229**. Acest compus s-a supus oxidării cu reagent Jones în acetonă cu obținere de acid $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoid **230**. Randamentul sumar al acidului **230** obținut din norambreinolida **1** în 6 etape este de 60% (Figura 2.5) [110].

Datele spectrale ale alcoolului **229** și acidului **230** corespund celor din literatura de specialitate [126]. În spectrul IR al acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoid **230** se evidențiază benzile caracteristice grupelor >=CH_2 la 888, 1646, 3080 cm^{-1} și COOH la 1705, 2299, 2668 cm^{-1} . În spectrul ¹H RMN se observă prezența a 3 semnale singlet ale grupelor metil pentru atomii de carbon din pozițiile C-14, C-15, C-16, semnale singlet ale protonilor legăturii duble exociclice la H-13. Structura scheletului carbonic al acidului **230** a fost confirmată și de datele spectrului ¹³C RMN prin prezența semnalelor ce aparțin grupelor metil din pozițiile C-14, C-15, C-16, semnalele grupelor metilen din pozițiile C-1, C-2, C-3, C-6, C-7, C-11, C-13, semnale ale atomilor de carbon trisubstituiți în pozițiile C-5 și corespunzător C-9, semnale ale atomilor de carbon tetrasubstituiți în pozițiile C-4, C-10, C-12.

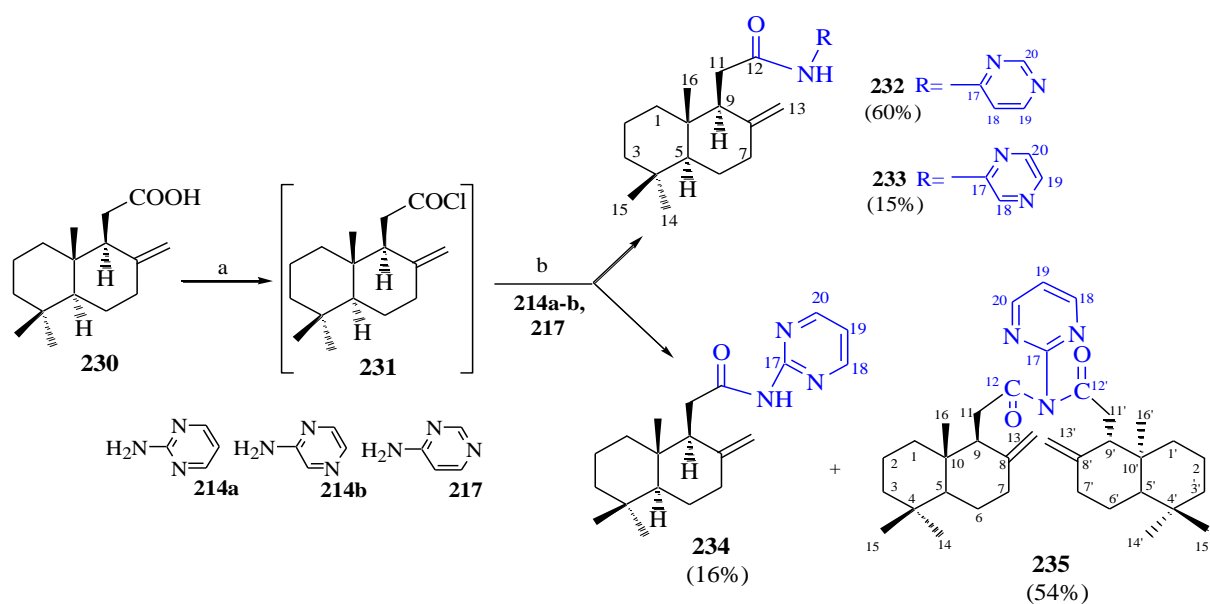
Astfel, reieșind din norambreinolida **1** accesibilă, a fost obținut acidul $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoid **230** care prezintă interes deosebit pentru cercetările ulterioare, în calitate de compus intermediar.

2.2.2. Sinteza amidelor acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoid

În continuarea lucrărilor noastre, în domeniul sesquiterpenoidelor drimanice ce conțin azot [25, 72, 120], cu potențiale aplicații practice, s-a realizat sinteza noilor sesquiterpenoide homodrimanice cu schelet diazinic [110, 111, 130-133]. La această etapă este prezentat studiul cuprinzător cu privire la sinteza unor sesquiterpenoide homodrimanice noi cu schelet diazinic [110, 111]. Aceasta este prima sinteză a sesquiterpenoidelor homodrimanice cu schelet diazinic (SHSD). În același timp, tindem să atragem atenția la o cale eficientă de *bis*-acilare a 2-aminopirimidinei. Aceste investigații sunt foarte importante datorită faptului că oferă posibilitatea de a extinde cunoștințele în studiul 4-aminopirimidinei, care este scheletul principal al citozinei și a derivaților acesteia. Studiarea unor implementări recente în vederea utilizării scheletului pirimidinic în scopuri terapeutice [127-129] au provocat alegerea pentru cercetările noastre ulterioare anume a heterociclorilor amino-pirimidinice.

Acidul biciclohomofarnesenico **230** a fost utilizat în calitate de precursor în sinteza compușilor noi. Pentru a obține amidele acidului biciclohomofarnesenico **232-234** au fost abordate două strategii. Folosind metoda I de sinteză, cloranhidrida acidului biciclohomofarnesenico (**231**, obținută *in situ* din acidul **230**) a fost tratată cu aminele corespunzătoare **214a-b** (2-aminopirimidina, 2-aminopirazina) și **217** (4-aminopirimidina), ceea ce a format produșii noi cu grupare amidică **232-235** (Figura 2.6) [110, 111].

În cazul 4-aminopirimidinei **217** și aminopirazinei **214b** au fost obținute numai monoacil amidele **232** și **233**.



Reagenți și condiții de reacție: a) $(\text{COCl})_2$, C_6H_6 , 20°C , 1 h, Δ , 1 h (95%); h) R-NH_2 (**214a,b**, **217**), CH_2Cl_2 , Δ , 15 h

Fig. 2.6. Metoda I. Schema reacției de obținere a sesquiterpenoidelor homodrimanice cu schelet diazinic **232-235**

La interacțiunea cloranhidridei acidului biciclohomofarnesenico **231** cu 4-aminopirimidina **217** a fost obținută 4-($\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarneseniloamino)-pirimidina **232** cu un randament de 69% (Figura 2.6). Structurile amidelor acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenico **232-235** au fost caracterizate din datele spectrelor IR, ^1H , ^{13}C și ^{15}N RMN și a spectrelor de masă.

Structura amidei **232** a fost confirmată prin analiza spectrală: IR, ^1H și ^{13}C RMN. În spectrul IR se evidențiază benzile de absorbție caracteristice grupelor >=CH_2 (993 , 3072 cm^{-1}), CO (1708 cm^{-1}), NH (3147 , 3210 cm^{-1}) din componența grupării amidice și ale legăturilor duble din ciclul pirimidinic $\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2$ (1160 , 1390 , 1510 , 1572 , 1645 cm^{-1}). În spectrul ^1H RMN sunt prezente 3 semnale singlet ce aparțin protonilor din componența grupelor metil din pozițiile C-14, C-15, C-16,

2 semnale singlet ale protonilor la C-13, 2 semnale dublet ale protonilor H-19 și H-18, semnalul singlet lărgit al protonului caracteristic grupei NH și semnalul singlet al protonului H-20 (Tabelul 2.4). În spectrul ^{13}C RMN sunt prezente semnalele ce aparțin atomilor de carbon ale grupelor metil din pozițiile C-14, C-15 și C-16, grupelor metilen din pozițiile C-1, C-2, C-3, C-6, C-7, C-11, se evidențiază semnalul grupei metilen din poziția C-13, semnalele atomilor de carbon trisubstituiți din poziția C-5, C-9, C-18, C-19, C-20 și cele ale atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-4, C-8, C-10, C-12 și C-17 (Tabelul 2.5).

Spectrul ^{15}N RMN confirmă structura compusului **232**, conform acestuia se evidențiază două semnale ale deplasărilor chimice ale celor trei atomi de azot din structura chimică a moleculei. Semnalele ce aparțin atomului de azot al grupei NH de la 142.0 ppm și semnale ale atomilor de azot $\text{N}_{(1)}$ și $\text{N}_{(3)}$ al ciclului pirimidinic de la 260.0 ppm. Aceste date pe deplin demonstrează structura propusă pentru amida **232**.

La interacțiunea cloranhidridei acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic **231** cu 2-aminopirazina **214b**, în condiții similare cu celelalte amine s-a sintetizat amida **233**. Structura amidei noi **233** a fost caracterizată cu ajutorul analizei spectrale: IR, ^1H , ^{13}C și ^{15}N RMN. Spectrul IR al acestei substanțe conține benzile vibrațiilor de valență caracteristice grupei >=CH_2 , al grupelor NH și CO din componența grupării amidice și ale legăturilor duble din ciclul pirazinic. Din spectrul ^1H RMN putem evidenția prezența a 3 semnale singlet ce aparțin protonilor celor 3 grupe metil în pozițiile C-14, C-15, C-16, la fel și semnalele dublet de dublete ale protonilor la C-11, un semnal singlet al protonului grupei NH, semnalele dublet ale protonilor H-19 și H-20. Structura scheletului carbonic al amidei **233** a fost confirmată de datele spectrului ^{13}C RMN, astfel, prezența semnalelor ce aparțin atomilor de carbon a grupelor metil din pozițiile C-14, C-15 și C-16, grupelor metilen din pozițiile C-1, C-2, C-3, C-6, C-7 și C-11 cu semnalele respective indicate în tabelul 2.5. Se observă evidențierea semnalului atomului de carbon al grupei metilen din poziția C-13, semnalele atomilor de carbon trisubstituiți din pozițiile C-5, C-9, C-18, C-19 și C-20 precum și, cele ale atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-4, C-8, C-10, C-12 și C-17.

Din datele spectrului ^{15}N RMN la fel putem să confirmăm structura amidei **233**, datorită faptului că, se evidențiază deplasările chimice ce aparțin azotului grupei NH ce furnizează semnal la 138.0 ppm și semnalele la 338 și 294 ppm caracteristice deplasărilor chimice ale atomilor de azot al ciclului pirazinic ($\text{N}_{(4)}$ și $\text{N}_{(1)}$). Deci, structura chimică a amidei studiate s-a determinat și poate fi cu certitudine atribuită pentru amida acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic **233**.

Tabelul 2.4. Datele spectrelor IR și ¹H RMN pentru amidele acidului Δ^{8,13}-biciclohomofarnesenoic **232-235**

Compusul	ν, cm ⁻¹	δ, ppm, J/Hz
232	3210, 3147 (NH amida), 3072, 993 (metilen semiciclică), 1708 (C=O amida), 1645, 1572, 1510, 1390, 1160 (ciclul pirimidinic)	0.73 (3H, s, CH ₃ -16), 0.82 (3H, s, CH ₃ -15), 0.90 (3H, s, CH ₃ -14), 1.85 – 1.1 (8H, m), 2.15 (1H, td, J= 13.0, 5.2, H _b -7), 2.43 (1H, ddd, J= 13.0, 4.2, 2.3 Hz, H _a -7), 2.48 (1H, dd, J= 10.3, 10.0 Hz, H-9), 2.48 (1H, dd, J=22.5, 10.3 Hz, H _b -11), 2.66 (1H, dd, J= 22.5, 10.0 Hz, H _a -11), 4.52 (1H, s, H _b -13), 4.83 (1H, s, H _a -13), 8.16 (1H, d, J= 8.0, H-19), 8.34 (1H, s lărgit, NH), 8.61 (1H, d, J= 4.0 Hz, H-18), 8.85 (1H, s, H-20)
233	3253, 3094 (NH amida), 3043, 894 (metilen semiciclică), 1719 (C=O, amida), 1697, 1544, 1417 (ciclul pirazinic)	0.74 (3H, s, CH ₃ -16), 0.83 (3H, s, CH ₃ -15), 0.90 (3H, s, CH ₃ -14), 1.80 – 1.15 (8H, m), 1.25 (1H, dd, J= 12.7, 2.6 Hz, H-5), 2.16 (1H, td, J=13.1, 5.2 Hz, H _b -7), 2.43 (1H, ddd, J= 13.1, 4.2, 2.3 Hz, H _a -7), 2.50 (1H, dd, J= 10.6, 8.8 Hz, H-9), 2.50 (1H, dd, J= 21.0, 10.6 Hz, H _b -11), 2.68 (1H, dd, J= 21.0, 8.8 Hz, H _a -11), 4.56 (1H, s, H _b -13), 4.84 (1H, s, H _a -13), 8.06 (1H, s lărgit, NH), 8.22 (1H, d, J= 4.0 Hz, H-19), 8.33 (1H, d, J= 4.0 Hz, H-20), 9.53 (1H, s, H-18)
234	3262, 3189, 3111 (NH amida), 3078, 892 (metilen semiciclică), 1725 (C=O, amida), 1649, 1574, 1435, 1155 (ciclul pirimidinic)	0.76 (3H, s, CH ₃ -16), 0.83 (3H, s, CH ₃ -15), 0.90 (3H, s, CH ₃ -14), 1.80–1.10 (8H, m), 1.26 (1H, dd, J = 12.6, 2.1 Hz, H-5), 2.15 (1H, td, J = 13.0, 4.0 Hz, H _b -7), 2.41 (1H, ddd, J = 13.0, 4.0, 2.4 Hz, H _a -7), 2.56 (1H, dd, J = 10.1, 3.7 Hz, H-9), 2.79 (1H, dd, J = 16.6, 3.7 Hz, H _b -11), 2.95 (1H, dd, J = 16.6, 10.1 Hz, H _a -11), 4.54 (1H, s, H _b -13), 4.79 (1H, s, H _a -13), 6.99 (1H, t, J = 4.9 Hz, H-19), 8.51 (1H, s lărgit, NH), 8.60 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-18, H-20)
235	3088, 897 (metilen semiciclică), 1704 (C=O, amida), 1644, 1567, 1460, 1410, 1162 (ciclul pirimidinic)	0.59 (6H, s, CH ₃ -16, CH ₃ -16'), 0.79 (6H, s, CH ₃ -15, CH ₃ -15'), 0.87 (6H, s, CH ₃ -14, CH ₃ -14'), 1.80–1.03 (16H, m), 1.18 (2H, dd, J = 12.5, 2.5 Hz, H-5, H-5'), 2.10 (2H, td, J = 13.0, 5.0, Hz, H _b -7, H _b -7'), 2.39 (2H, ddd, J = 13.0, 4.0, 2.3 Hz, H _a -7, H _a -7'), 2.49 (2H, dd, J = 10.0, 2.0 Hz, H-9, H-9'), 2.56 (2H, dd, 16.9, 10.2 Hz, H _b -11, H _b -11'), 2.72 (2H, dd, J = 16.9, 2.6 Hz, H _a -11, H _a -11'), 4.52 (2H, s, H _b -13, H _b -13'), 4.80 (2H, s, H _a -13, H _a -13'), 7.34 (1H, t, J = 4.9 Hz, H-19), 8.87 (2H, d, J = 4.9 Hz, H-18, H-20)

Continuând cercetările din această serie de obținere a amidelor acidului biciclohomofarnesenoic s-a observat că, interacțiunea cloranhidridei **231** și 2-aminopirimidina **214a** în afară de monoacilamida **234**, ca produs principal, s-a format *bis*-acilamida **235**, cu randamente de

16 % și respectiv 54 %. Structura amidelor noi **234** și **235** a fost caracterizată din datele spectroscopiei: IR, ^1H , ^{13}C și ^{15}N RMN. În spectrul IR al compusului **234** se evidențiază benzile caracteristice benzilor de absorbție ale grupelor >=CH_2 , NHCO și ale ciclului pirimidinic. Spectrul ^1H RMN conține 3 semnale ale deplasărilor chimice sub formă de singlet ce aparțin protonilor grupelor metil din pozițiile C-14, C-15, C-16, două semnale singlet ale protonilor la C-13, un semnal triplet al protonilor H-19, semnalul singlet lărgit al protonului grupei NH și un semnal dublet al protonilor H-18 și H-20. De asemenea, structura scheletului carbonic a fost confirmată de spectrul ^{13}C RMN cu prezența semnalelor caracteristice grupelor metil din pozițiile C-14, C-15, C-16, grupelor metilen din pozițiile C-1, C-2, C-3, C-6, C-7 și C-11, atragem atenția asupra semnalului evidențiat al grupei metilen din poziția exociclică C-13 la 106.51 ppm, semnale ale atomilor de carbon trisubstituiți din pozițiile C-5, C-9, C-18, C-19, și C-20, precum și cele ale atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-4, C-8, C-10, C-12, și C-17.

În spectrul ^{15}N RMN al amidei **234** se evidențiază semnalele ce aparțin celor trei atomi de azot: cel al grupei NH de la 146.00 ppm și doi ai azotului ciclului pirimidinic de la 263.00 ppm, deci structura chimică a acestui compus a fost pe deplin demonstrată și i se poate atribui structura amidei acidului *N*-(pirimidin-2-il)- $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic **234**.

În spectrul IR al amidei **235** se evidențiază benzile caracteristice vibrațiilor de valență a grupelor >=CH_2 , două grupe NH și două grupe CO din componența fragmentelor amidice și ale legăturilor duble din ciclul pirimidinic. Toate spectrele protonice și carbonice, în special numărul picurilor singlet sunt redată în strictă concordanță cu simetria compusului. Spectrul ^1H RMN conține semnalele singlet ce aparțin grupelor metil din pozițiile C-14 și C-14', C-15 și C-15', C-16 și C-16', semnalele singlet ale protonilor la C-13 și C-13', un semnal triplet al protonului H-19 și semnal dublet al protonilor H-18 și H-20 sunt redată în tabelul 2.4. Structura scheletului carbonic al 2-di-(biciclohomofarnesenoil)-aminopirimidinei **235** a fost confirmată și de spectrul ^{13}C RMN, datorită prezenței semnalelor ce aparțin grupelor metil din pozițiile C-14, C-15, C-16, grupelor metilen din pozițiile C-1, C-2, C-3, C-6, C-7 și C-11, se evidențiază, de asemenea prezența grupei metilen din poziția C-13, semnale ale atomilor de carbon trisubstituiți din pozițiile C-5, C-9, C-18, C-19 și C-20, precum și semnale caracteristice atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-4, C-8, C-10, C-12 și C-17 (Tabelul 2.5).

În spectrul ^{15}N RMN se evidențiază semnalul ce aparține deplasării chimice a doi atomi de azot din ciclul pirimidinic la 293.00 ppm. Conform datelor spectrale redate mai sus compusului nou obținut i se poate atribui structura chimică **235**.

Tabelul 2.5. Datele spectrelor ^{13}C RMN pentru amidele acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic **232-235**

Numărul atomilor de carbon	Compușii			
	232	233	234	235
1	39.08	39.06	39.01	39.03
2	19.24	19.25	19.35	19.25
3	41.91	41.93	42.12	42.05
4	33.53	33.56	33.53	33.49
5	55.14	55.14	55.21	55.12
6	23.98	24.00	24.13	23.97
7	37.55	37.59	37.67	37.54
8	148.91	149.01	149.27	148.92
9	52.18	52.31	52.27	51.90
10	39.16	39.19	39.24	38.90
11	33.87	33.47	33.56	34.38
12	172.49	171.49	172.64	175.22
13	106.70	106.71	106.51	106.41
14	33.55	33.56	33.57	33.56
15	21.71	21.71	21.77	21.73
16	14.65	14.65	14.75	14.63
17	157.03	148.12	157.70	159.95
18	158.40	137.10	158.32	159.34
19	110.29	141.87	116.14	120.20
20	158.19	140.06	158.32	159.34

Structura moleculară a *bis*-acilamidei **235** a fost dovedită fără echivoc, inclusiv, confirmată stereochemia acesteia în baza studiului cu raze X pe monocristal (Figura 2.7).

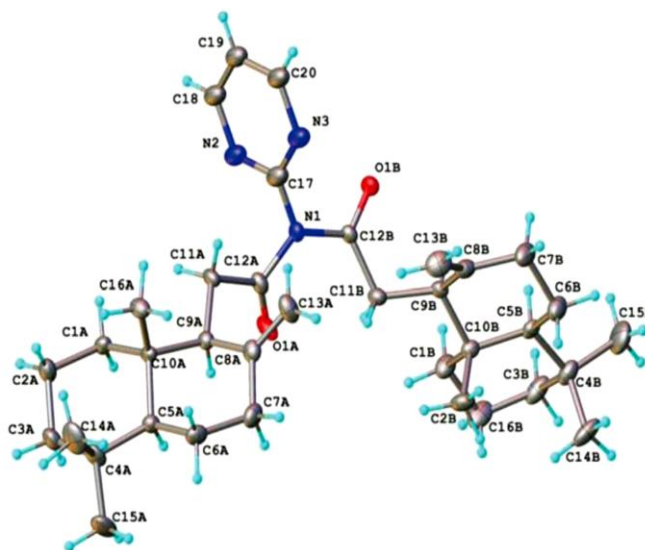


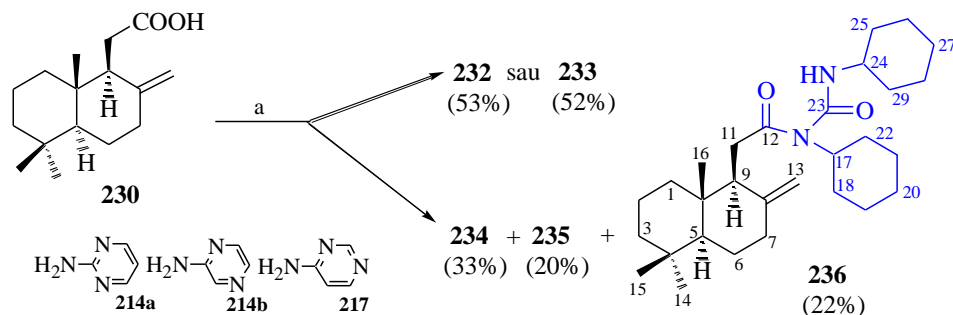
Fig. 2.7. Structura moleculară ce include numerotarea atomilor pentru amida **235**

Elipsoizii termici sunt prezentați cu probabilitate de 40%. Atomii de hidrogen sunt omiși pentru claritate. În figură este prezentată doar componenta principală a fragmentului pirimidinic. Valorile lungimilor de legătură și unghiurile de valență nu se abat de la valorile compușilor din această clasă.

Tabelul 2.6. Date cristalografice și parametri de fitare pentru structura compusului **235**

Formula empirică	$C_{36}H_{53}N_3O_2$	$D_{\text{calc}}/\text{mg}/\text{mm}^3$	1.113
Masa moleculară	559.81	μ/mm^{-1}	0.068
Temperatura /K	200.0(1)	Dimensiunea cristalelor / mm^3	$0.15 \times 0.1 \times 0.1$
Singonia	orthorhombic	$\Theta_{\text{min}}, \Theta_{\text{max}}(^{\circ})$	5.62 to 52
Grupul spațial	$P2_12_12_1$	Reflexele colectate	14547
$a/\text{Å}$	6.9890(6)	Reflexele independente	3747 [$R_{\text{int}}=0.0476$]
$b/\text{Å}$	14.1283(7)	Date/parametrii	3747/341
$c/\text{Å}$	33.8288(17)	GOF ^c	1.026
$V/\text{Å}^3$	3340.3(4)	R_1^a ($I > 2\sigma(I)$)	0.0737
Z	4	wR_2^b (all data)	0.1938

Cu scopul de a stabili dacă reacția de *bis*-acilare a cloranhidridei acidului biciclohomofarnesenoic **231** cu 2-aminopirimidina ar putea avea loc în orice condiții și pentru a mări randamentul reacției date, s-a efectuat reacția utilizând o altă cale de sinteză (metoda II, Figura 2.8).



Reagenți și condiții de reacție: a) R-NH₂, DCC, DMAP, CH₂Cl₂, 20°C, 5 h, Δ, 15 h

Fig. 2.8. Metoda II. Schema reacției de obținere a sesquiterpenoidelor homodrimanice cu ciclul diazinic **232-236**

Acidul **230** a fost tratat direct cu aminele c orespunzătoare **214a-b**, **217** în prezența dicitlocarbodiimidei (DCC) și 4-dimetilaminopiridinei (DMAP). Pe această cale sintetică, pe lângă amidele **232**, **233**, **234** și **235** scontate, a fost obținut un alt compus nou *N*-Δ^{8,13}-biciclohomofarnesenoi-*N,N'*-diclohexilureea **236**. În plus, situația devine și mai dificilă la formarea produsului secundar *N,N'*-diciclohexilureea **238**. Formarea compușilor **236** și **238** ar putea fi explicată prin intermediul următorului mecanism de reacție: după protonarea inițială a atomului de azot cu DCC, atacul nucleofilic al ionului carboxil generează intermediarul **237**. Urea substituită **236** a fost generată în urma procesului de regrupare a acestui compus, în timp ce *N,N'*-diciclohexilureea **238** a fost obținută ca produs secundar al interacțiunii intermediarului **237** cu aminele **214a-b**, **217** (Figura 2.9) [110, 111].

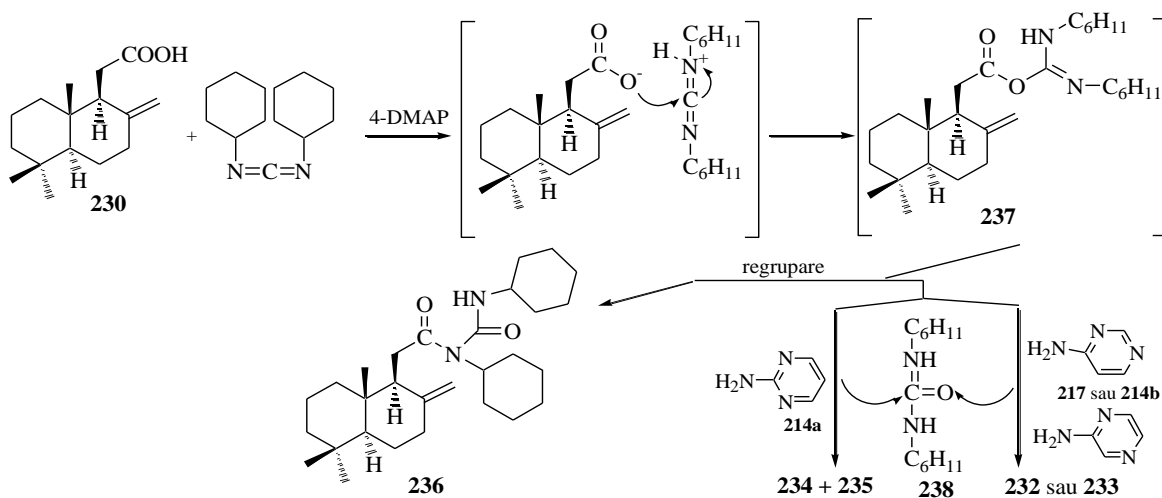


Fig. 2.9. Mecanismul reacției propus pentru sinteza sesquiterpenoidelor drimanice cu ciclul diazinic prin metoda II

Reagenții și condițiile reacției, timpul de reacție, randamentul compușilor noi obținuți sunt prezentate în tabelul 2.7.

Tabelul 2.7. Producții reacției de acilare ale aminelor **214a-b**, **217** cu acidul $\Delta^{8,13}$ -biciclohomonofarnesenoic

Aminele inițiale	Timpul de reacție (h)	Temperatura reacției (°C)	Randamentul amidelor 232-234 (%)	Randamentul diacilaminopirimidinei 235 (%)	Randamentul ureei 236 (%)
2-amino-pirimidina (214a)	Metoda I: acid (230), (COCl) ₂ , benzen; amina (214a), CH ₂ Cl ₂				
	15	40	16	54	—
	Metoda II: acid (230), DCC, 4-DMAP, CH ₂ Cl ₂ , amina (214a)				
	(a) 5	20	8	10	29
	(b) $\left. \begin{matrix} 5 \\ 15 \end{matrix} \right\}$	$\left. \begin{matrix} 20 \\ 40 \end{matrix} \right\}$	22	33	22
4-amino-pirimidina (217)	Metoda I: acid (230), (COCl) ₂ , benzen; amina (217), CH ₂ Cl ₂				
	2	40	60	—	—
	Metoda II: acid (230), DCC, 4-DMAP, CH ₂ Cl ₂ , amina (217)				
	10	20	53	—	20
aminopirazin a (214b)	Metoda I: acid (230), (COCl) ₂ , benzen; amina (214b), CH ₂ Cl ₂				
	5	40	15	—	—
	15	20	11	—	—
	Metoda II: acid (230), DCC, 4-DMAP, CH ₂ Cl ₂ , amina(214b)				
	(a) 10	20	50	—	12
(b) 28	20	52	—	17	

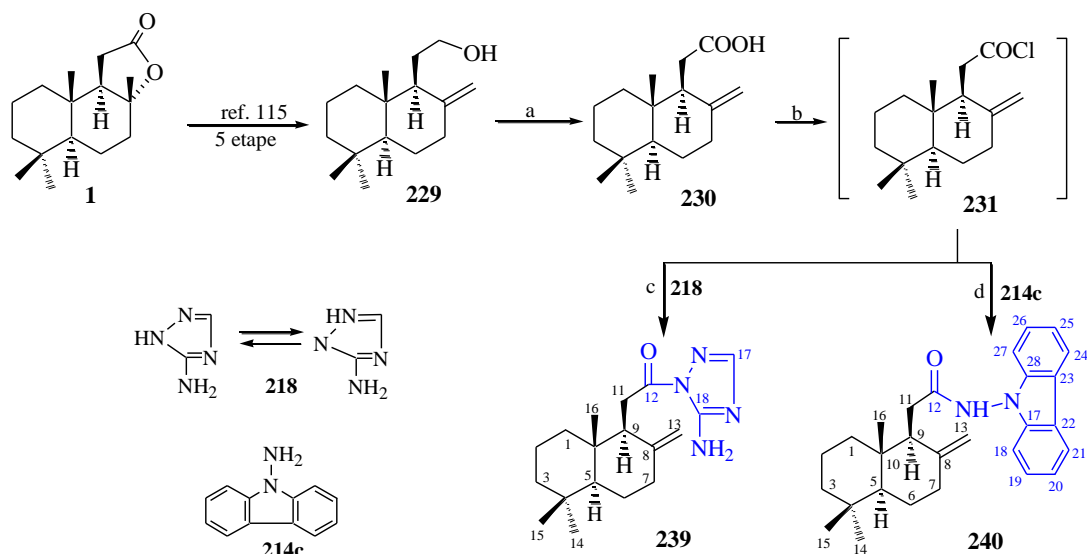
Astfel, s-a stabilit că, reacțiile efectuate prin metoda I, dau randamente semnificativ mai bune, comparativ cu metoda II, în care se observă formarea mai multor produse de reacție, ceea ce reduce eficacitatea acesteia.

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. Ca urmare, această grupă ar putea fi *bis*-acilată fără alte impedimente sterice. Structurile tuturor compușilor noi au fost confirmate prin analiza elementală și metode spectrale IR, ¹H și ¹³C RMN.

În continuarea cercetărilor noastre a fost realizată sinteza amidelor acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomonofarnesenoic **239** și **240**, ce includ ciclurile 1,2,4-triazolului și carbazolului [117, 118, 133].

Substanța inițială pentru sinteza amidelor **239** și **240**, acidul $\Delta^{8,13}$ -biciclohomonofarnesenoic **230**, după cum este descris în lucrarea [111] a fost obținut din norambreinolida **1** cu randament sumar de 60%. La interacțiunea acidului **230** cu (COCl)₂ s-a obținut *in situ* cloranhidrida **231**, în

rezultatul reacției careia cu 3-amino-1,2,4-triazolul **218** sau *N*-aminocarbazolul **214c** s-au format amidurile **239** și **240** cu randamente de 58% și 61%, corespunzător (Figura 2.10).



Reagenți și condiții de reacție: a) Reagent Jones, $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, 20°C , 3h (98%); b) $(\text{COCl})_2$, C_6H_6 , 20°C , 1h, Δ , 1h; c) Amina **218**, CH_2Cl_2 , 20°C , 3h (58%); d) Amina **214c**, CH_2Cl_2 , 20°C , 10h, Δ , 5h, (61%).

Fig. 2.10. Sinteza amidurilor acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenico ce conțin ciclurile 1,2,4-triazolului **239** și carbazolului **240**

Structurile și configurațiile amidurilor **239** și **240** au fost determinate în baza datelor spectrale IR, ^1H , ^{13}C și ^{15}N – RMN, analizei elementale și analiza prin difracție cu raze X pe monocristal.

În spectrul ^1H RMN al amidului **239** sunt prezente trei semnale caracteristice celor trei protoni singlet ale grupelor metili în regiunea 0.78, 0.89 și 0.91 ppm, semnalele singlet ale protonilor vinilici la 4.42 și 4.76 ppm, protonului triazolului la 7.47 ppm și semnalul singlet al protonilor grupei amino- în regiunea 6.64 ppm. Totuși, aceste date nu dau răspunsul deplin la întrebarea - la care atom de azot din triazolul **218** a avut loc cuplarea? Anume studiul difracției cu raze X pe monocristal a demonstrat că 3-amino-1,2,4-triazolul **218** a reacționat în formă tautomeră cu cloranhidrida acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenico **231** (Figura 2.11).

Aranjarea spațială a moleculelor în cristal a fost confirmată pe baza studiului difracției cu raze X pe monocristal [134]. Cristalele compusului, obținute în formă de solvat **239**· CH_3CN . În partea independentă a celulei elementare a cristalului sunt două molecule simetric independente **239** (A și B) cu chiralitate egală, unite în dimer N-H...N prin legături de hidrogen între fragmentele triazolice (Figura 2.11) Coplanaritatea fragmentelor triazolic și carbazolic se stabilizează în ambele molecule cu legătura intermoleculară de hidrogen N-H...O.

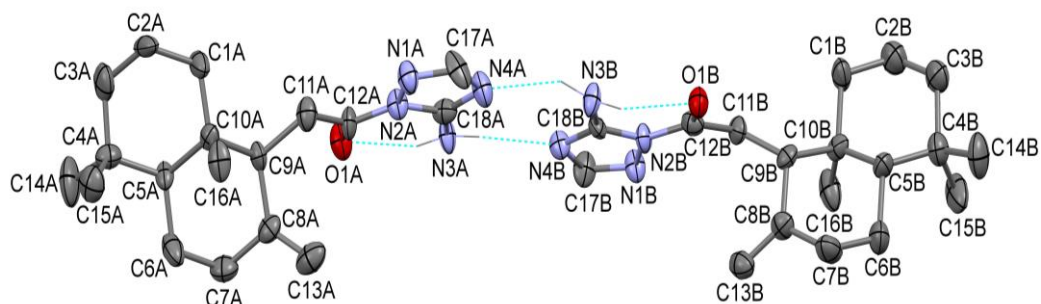


Fig. 2.11. Structura spațială a moleculei 2-($\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenol)-3-amino-1,2,4-triazolului (**239**·CH₃CN) și formarea dimerului în structura cristalină din contul legăturilor de H

În fragmentul biciclic inelele ce conțin 6 atomi cu *trans*-conjugare iau conformația scaun ¹C₄ [112]. Geometria acestui fragment în două molecule simetric independente coincide și este aproximativ la fel cu cele găsite în alte structuri asemănătoare [111]. Superpoziția moleculelor A și B, obținută la combinare cu metoda pătratelor mai mici ale poziției atomilor C-2, C-4, C-7 și C-9 a două molecule, arată diferența între conformații, cauzată de unghiurile de torsiune diferite C-9, C-11, C-12, O-1 în două molecule.

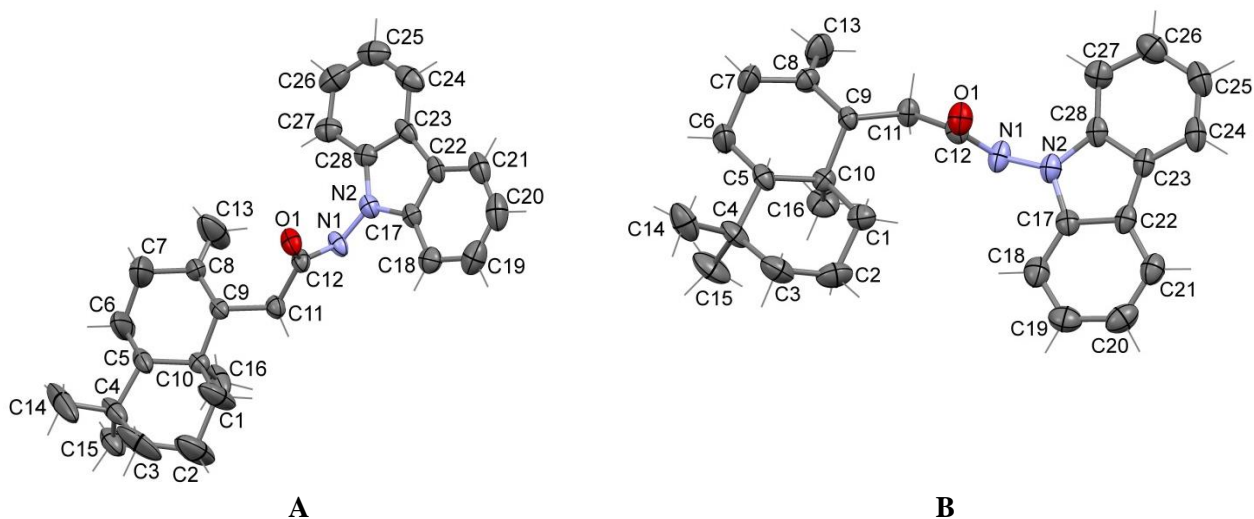


Fig. 2.12. Structurile spațiale ale moleculei N-($\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenolamino)-carbazolului **240**.

În celula elementară a cristalului compusului **240** sunt șase molecule simetric independente (A, B, C, D, E și F) cu aceeași chiralitate, dar conformație diferită. Fragmentele biciclice a șase molecule simetric independente în **240** au geometrie asemănătoare cu **239**·CH₃CN, în timp ce, orientarea fragmentelor biciclic și carbazolic se deosebesc semnificativ (Figura 2.12). Sunt prezentate moleculele A și F care diferă cel mai mult prin conformația lor.

În structura cristalină a compusului **240**, moleculele sunt asociate printr-o mulțime de legături de hidrogen N-H...O între fragmentele amidice ale moleculelor vecine (Figura 2.13).

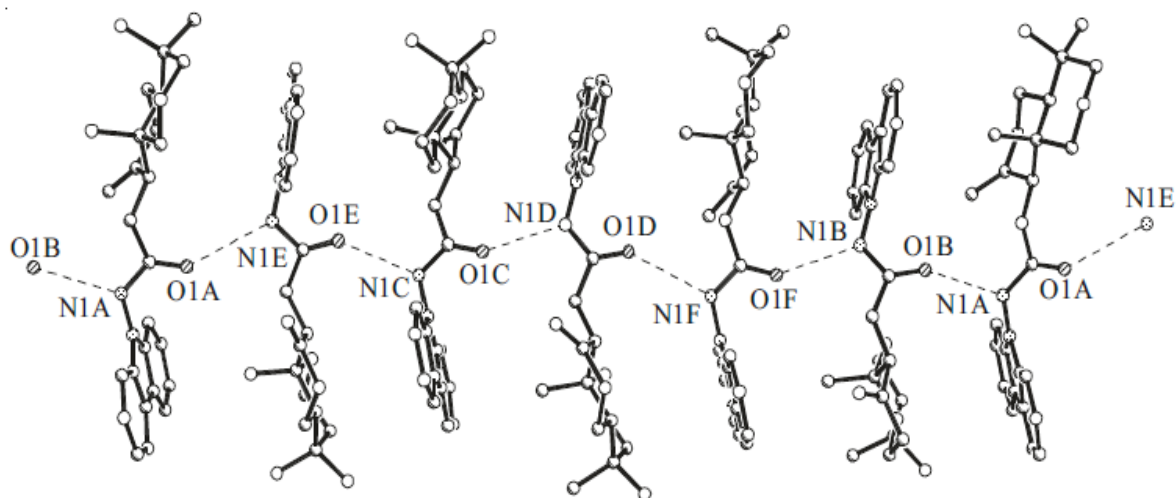


Fig. 2.13. Formarea stivelor (legăturilor interne N-H...O) în structura cristalină a compusului **240**

Tabelul 2.8. Datele cristalografice și caracteristicile experimentale pentru compușii **239** și **240**

Compușii	239 · CH ₃ CN	240	Compușii	239 · CH ₃ CN	240
<i>M</i>	285.19	414.57	<i>M</i>	285.19	414.57
Sistemul	Monoclinic	Triclinic	Regiunea Θ , grad	3.11-24.36	2.90-25.05
Grupa spațială	<i>P2</i> ₁	<i>P1</i>	Intervalele indecșilor de reflexie	-14 ≤ <i>h</i> ≤ 13, -8 ≤ <i>k</i> ≤ 6, -15 ≤ <i>l</i> ≤ 25	-12 ≤ <i>h</i> ≤ 13, -14 ≤ <i>k</i> ≤ 22, -20 ≤ <i>l</i> ≤ 22
Parametrii celulei elementare:			Numărul de reflexe înregistrate/independente (<i>R</i> _{int})	6932/3589 [R _{int} =0.1177]	21039/12626 [R _{int} =0.0325]
<i>a</i> , E	12.595 (2)	10.9223 (4)	Numărul de reflexe cu <i>I</i> > 2σ (<i>I</i>)	1214	7532
<i>b</i> , E	7.7295 (8)	18.8296 (9)	Numărul parametrilor concretizați	495	1711
<i>c</i> , E	21.666 (3)	18.9462 (7)	Completitudine ($\Theta=25.05^\circ$), %	94.7	99.3
α , grad	90	70.972 (4)	GOOF	1.002	1.003
β , grad	100.147 (13)	85.131 (3)	R factor (<i>I</i> > 2σ (<i>I</i>))	<i>R</i> ₁ = 0.0601, <i>wR</i> ₂ = 0.1031	<i>R</i> ₁ = 0.0666, <i>wR</i> ₂ = 0.1264
γ , grad	90	77.433 (4)	R factor pentru toată reflexia	<i>R</i> ₁ = 0.2419, <i>wR</i> ₂ = 0.1599	<i>R</i> ₁ = 0.1238, <i>wR</i> ₂ = 0.1501
<i>V</i> , E ³	2076.2 (4)	3595.0 (3)	$\Delta\rho_{max}, \Delta\rho_{min}$ eE ⁻³	0.165, -0.184	0.309, -0.255
<i>Z</i>	5	6			
ρ (calc.) g/cm ³	1.140	1.149			
μ , mm ⁻¹	0.073	0.069			
<i>F</i> (000)	772	1344			
Mărimea cristalului, mm	0.55 x 0.35 x 0.03	0.40 x 0.20 x 0.15			

Conformerii observați în structura cristalină a compusului **240** pot fi împărțiți în două grupe: A-D și E- F. În limitele fiecărei grupe moleculele au aceeași conformație, totuși conformația moleculelor din grupe diferite se deosebește semnificativ. Aceste deosebiri sunt cauzate de valorile unghiurilor de torsiune C8C9C11C12 și C9C11C12O1. Unghiul diedric între benzile fragmentelor amidic și carbazolic în moleculele A-F variază în limitele 77.2(2)° – 89.5(2)° (Tabelul 2.8).

Tabelul 2.9. Unghiurile de torsiune în structurile **239**·CH₃CN și **240**

Unghiul	239 ·CH ₃ CN		240					
	A	B	A	B	C	D	E	F
C8C9C11C12	65.6(11)	65.2(12)	67.8(7)	73.4(6)	75.3(7)	65.5(6)	151.2(5)	158.9(5)
C9C11C12O1	22.5(16)	40.1(15)	45.4(9)	45.3(7)	40.7(9)	44.6(8)	-37.6(8)	-43.9(8)
C11C12N1N2			-171.3(5)	170.1(5)	165.3(6)	171.7(5)	167.4(5)	170.4(5)
C12N1N2C17			86.7(7)	100.6(7)	95.5(7)	85.0(7)	91.6(7)	108.1(6)
C11C12N2N1	-1.0(15)	6.8(14)						

Tabelul 2.10. Parametrii geometrici ale legăturilor de hidrogen în **239**·CH₃CN și **240**

Contact D-H...A	Distanța, Å			Unghiul DHA, grad	Coordonatele atomilor A
	D-H	H...A	D...A		
	239 ·CH ₃ CN				
N3A-H...O1A	0.91 (9)	2.10 (9)	2.780 (11)	130 (8)	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>
N3A-H...N4B	0.90 (8)	2.15 (9)	3.039 (11)	171 (8)	<i>x</i> , <i>y</i> +1, <i>z</i>
N3A-H...N1B	0.91 (9)	2.68 (10)	3.103 (11)	110 (6)	- <i>x</i> +2, <i>y</i> +1/2, - <i>z</i> +1
N3B-H...O1B	1.00 (10)	2.19 (9)	2.766 (10)	115 (6)	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>
N3B-H...N4A	0.95 (9)	2.10 (9)	2.971 (11)	152 (8)	<i>x</i> , <i>y</i> -1, <i>z</i>
N3B-H...N1A	1.00 (10)	2.54 (9)	3.185 (12)	122 (6)	- <i>x</i> +1, <i>y</i> -1/2, - <i>z</i> +1
	240				
N1A-H1NA...O1B	0.89 (2)	2.26 (3)	3.114 (6)	161 (6)	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>
N1B-H1NB...O1F	0.87 (2)	2.06 (3)	2.905 (6)	166 (6)	<i>x</i> +1, <i>y</i> -1, <i>z</i>
N1C-H1NC...O1E	0.86 (2)	2.06 (2)	2.914 (6)	171 (6)	<i>x</i> +1, <i>y</i> , <i>z</i>
N1D-H1ND...O1C	0.89 (2)	2.22 (3)	3.073 (5)	159 (5)	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i> +1
N1E-H1NE...O1A	0.86 (2)	2.03 (3)	2.871 (6)	168 (6)	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>
N1F-H1NF...O1D	0.86 (2)	2.09 (3)	2.916 (6)	159 (6)	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>

La înregistrarea spectrelor ¹H și ¹³C RMN ale amidei **240** în CDCl₃ s-au detectat ambii conformeri *cis*- și *trans*-, iar la înregistrarea spectrelor în DMSO – doar conformerul *trans*-, care conform datelor analizei cu raze X se observă în monocristalele amidei **240**. În spectrul ¹H RMN al amidei **240** se evidențiază semnalele singlet a 3 grupe metil ce sunt amplasate în pozițiile C-15, C-14, C-16, semnale singlet caracteristice protonilor la H-13a și H-13b, de asemenea, un semnal

singlet se evidențiază pentru grupa NH. Pentru protonii din poziția H-5 α , H-11a și H-11b se evidențiază semnalele dublet de dublete, iar tripletul de dublete se evidențiază pentru protonul H-7 α , multiplet pentru H-7 β , dublet lărgit pentru protonul H-9 α , semnal triplet pentru protonii H-20 și H-25, H-19, H-26 și semnale dublet pentru protonii H-27, H-21 și H-24. Structura scheletului carbonic s-a dedus din datele spectrelor ^{13}C RMN prin evidențierea semnalelor caracteristice atomilor de carbon ale grupelor metil din pozițiile C-14, C-15, C-16, grupelor metilen din pozițiile C-1, C-2, C-3, C-6, C-7, C-11, C-13, atomilor de carbon trisubstituiți din pozițiile C-5, C-9, C-18, C-19, C-20, C-21, C-24, C-25, C-26, C-27 și ale atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-4, C-8, C-10, C-12, C-17, C-22, C-23, C-28.

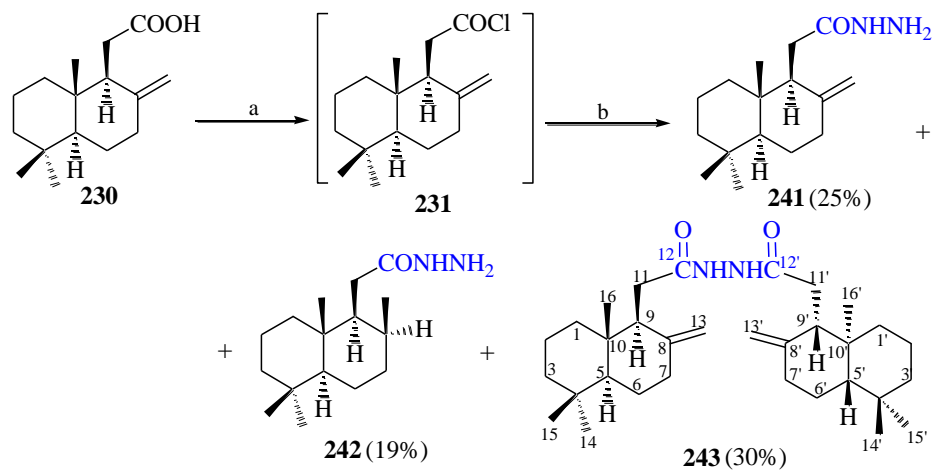
Datele spectrelor analizate sunt prezentate în Tabelele 2.4, 2.5 și demonstrează pe deplin structura chimică a *N*-($\Delta^{8,13}$ -biciclohomonofarnesenoilamino)-carbazolului **240**, iar din spectrul ^{15}N RMN identificăm semnalul caracteristic pentru azotul din fragmentul carbazolului la 128 ppm și semnalul caracteristic azotului de la grupa amidică NH la 130 ppm.

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 [110, 111]. Mecanismul de reacție include în sine *N*-acilarea diazinelor cu clorură de acil a sesquiterpenoidelor homodrimanice sau tratarea directă a acizilor cu aminele corespunzătoare în prezența dicitocarbodiimidei. Compușii noi sintetizați prezintă interes științific fiind produși funcționalizați ce conțin azot cu potențial înalt de activitate biologică.

2.2.3. Sinteza hidrazidelor acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomonofarnesenoic

Actualmente, sunt cunoscute puține date referitoare la sinteza și studiul compușilor terpenici cu fragmente hidrazidice, iar din cele existente se conturează importanța lor practică, datorată spectrului vast de activitate biologică manifestat [64]. Astfel, am decis să unim grupa funcțională hidrazidică cu fragmentul terpenic, și anume cel al acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomonofarnesenoic pentru a obține compuși cu un potențial biologic activ.

Interacțiunea cloranhidridei acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomonofarnesenoic **230** cu monohidratul de hidrazină în CH_2Cl_2 , concomitent cu hidrazida acesteia **241**, a format hidrazida **242** cu legătura dublă redusă și *N,N'*-di-($\Delta^{8,13}$ -biciclohomonofarnesenoil)-hidrazida **243**. Acești compuși au fost izolați în formă individuală cu utilizarea cromatografiei HPLC (Figura 2.14) [136].



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. 2.14. Obținerea hidrazidelor **241-243** acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohofarnesenicoic **230**

Structura și configurația tuturor hidrazidelor noi sintetizate au fost confirmate din datele spectrale IR, ^1H , ^{13}C și ^{15}N RMN și analiza elementală. Hidrazida **241** a fost separată din amestec și determinată structura conform datelor spectrale. Din datele spectrului IR se evidențiază benzile de absorbție caracteristice grupelor principale în molecula **241** și anume grupei NH_2 la 3294 , 3198 cm^{-1} și 1641 , 1616 cm^{-1} ale grupei CONH hidrazidice. În spectrul ^1H RMN se evidențiază 3 semnale singlet ale protonilor caracteristici grupelor metil din pozițiile C-14, C-15, C-16, semnale multiplet la 1.2 și respectiv 2.37 ppm pentru protonii din pozițiile H-5a și H-7b, semnal dublet de triplete la 2.10 ppm pentru protonul din poziția H-7a, dublet de dublete la 2.22 ppm pentru protonii din H-11a. De asemenea, s-au evidențiat semnale singlet lărgit la 3.88 ppm pentru protonii grupei NH_2 , la 4.47 și 4.79 ppm pentru protonii H-13a și H-13b și 7.04 ppm pentru protonul caracteristic grupei NH. Spectrul carbonic al compusului **241** de asemenea confirmă structura scheletului carbonic al compusului dat și corespunde hidrazidei acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohofarnesenicoic.

Pentru hidrazida acidului biciclohofarnesenicoic **242** din datele spectrului IR se evidențiază benzile de absorbție caracteristice grupelor NH_2 la 3287 , 3198 cm^{-1} și CONH la 1645 , 1616 cm^{-1} . În spectrul ^1H RMN se evidențiază 3 semnale singlet ale protonilor ce sunt caracteristici grupelor metil din pozițiile C-14, C-15, C-16, dubletul de la deplasarea chimică de 0.94 ppm al protonilor grupei metil din poziția C-13, un singlet lărgit la 3.90 și unul la 6.70 ppm caracteristici pentru protonii grupelor NH_2 și respectiv NH al hidrazidei. Din spectrul ^{13}C RMN a compusului **242** s-a determinat structura scheletului carbonic prin prezența tuturor semnalelor ce evidențiază deplasările chimice

caracteristice prezenței atomilor de carbon ce confirmă pozițiile lor în componența compusului, astfel, conturându-se în totalitate structura sa.

N,N'-di-($\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoil)-hidrazida **243** a fost caracterizată în baza datelor spectrale ce au evidențiat: din datele spectrului IR benzile de absorbție caracteristice grupelor NH-NH la 3440, 3258 cm^{-1} , CONH la 1645, 1616 cm^{-1} , $>\text{C}=\text{CH}_2$ la 2927, 1519, 902 cm^{-1} ; în spectrul ^1H RMN deplasările chimice ale protonilor grupelor metil prin 6 semnale singlet caracteristice la C-14, 14'; C-15, 15'; C-16, 16', semnale multiplu pentru H-5 α , 5' α , H-9, 9', H-11a, 11'a, H-11b, 11'b, singlete lărgite 4.51, 4.80, 8.40 ppm ale protonilor H-13, 13'a, H-13b, 13'b și doi protoni ai grupei NH al fragmentului hidrazidic. Din datele spectrului carbonic identificăm prezența semnalelor caracteristice atomilor de carbon ale celor 2 fragmente terpenice ale acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic unite de grupa NH-NH. În spectrul ^{15}N RMN se evidențiază semnalul deplasării chimice al grupei NH al fragmentului hidrazidic la 134 ppm, ceea ce ne permite de a confirma structura hidrazidei **243**.

Astfel, pentru prima dată a fost realizată sinteza hidrazidelor **241-243** pornind de la acidul $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic, pentru studierea activității biologice a acestora.

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

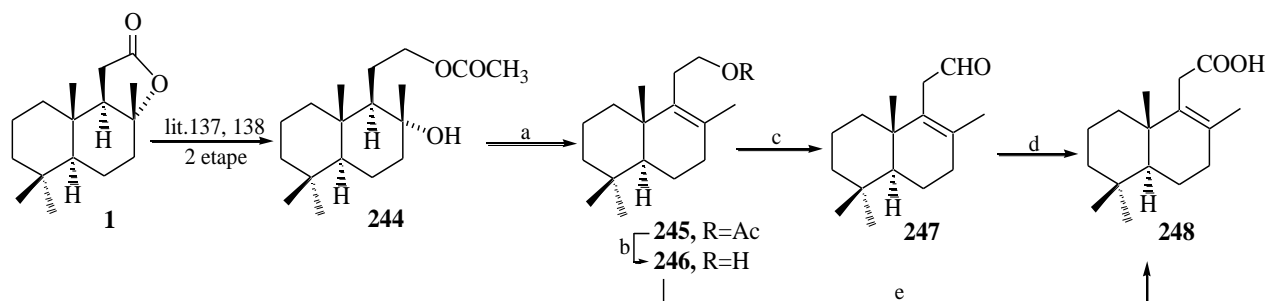
Analiza literaturii de specialitate mondiale demonstrează faptul că metaboliții naturali cu masă moleculară mică, printre care se numără și compușii terpenici (C-15 – C-20), se utilizează pe larg la elaborarea preparatelor medicamentoase noi [135]. În primul rând, drept bază pentru preparatul medicamentos se ia direct compusul natural. A doua posibilitate este bazată pe transformarea sintetică a metaboliților naturali. Aici pot fi incluse și lucrările de introducere în moleculele sintetice (cel mai des poliheterociclice), a grupelor farmacofore de molecule naturale care asigură majorarea lipofilității și capacității de a trece prin membrane a compușilor activi. Varianta a treia se bazează pe utilizarea farmacoforilor de origine naturală în sinteza totală. Iar, a patra variantă ține de utilizarea compușilor naturali în calitate de modele în designul structurilor sintetice. Aceste abordări sunt dezvoltate nu doar în cercetările științifice, ci se utilizează activ de producătorii medicamentelor în multe țări din întreaga lume [135].

În cazul studiului nostru, drept substrat terpenic a fost ales acidul $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenoic, obținut din norambreinolidă, pentru a fi supus ulterior unor transformări în scopul de a sintetiza compuși ce conțin azot pentru a putea studia activitatea

acestora, deoarece, cunoaștem potențialul pe care l-a manifestat izomerul aceluiași acid cu legătura dublă în poziția $\Delta^{8,13}$.

2.3.1. Sinteza acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohofarnesenoic reieșind din norambreinolidă

Acidul $\Delta^{8,9}$ -biciclohofarnesenoic **248** a fost sintetizat din norambreinolida **1** comercial accesibilă (6 etape) cu un randament total de 62%. Etapele cheie în această sinteză sunt oxidarea $\Delta^{8,9}$ -biciclohofarnesen-12-olului **246** cu P_2O_5 și DMSO în aldehida **247** și oxidarea în continuare a acesteia cu $NaClO_2$ până la acidul **248** [136].



Reagenți și condiții de reacție: a) $MeSO_3SiMe_3, CH_3CN, 20^\circ C, 5 h, 72\%$; b) $KOH, MeOH, 20^\circ C, 2 h, 99\%$; c) $DMSO, P_2O_5, CH_2Cl_2, 0^\circ C, 10 min, 20^\circ C, 45 min; Et_3N, 0^\circ C, 10 min, 20^\circ C, 45 min, 95\%$; d) $NaClO_2, NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O, 2-Me-2-butenă, t-BuOH, 20^\circ C, 2 h, 94\%$; e) reagent Jones, $(CH_3)_2CO, 0^\circ C, 48 h, 42\%$.

Fig. 2.15. Schema sintezei acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohofarnesenoic **248**

Trebuie remarcat faptul că oxidarea directă a alcoolului **246** cu reagent Jones a rezultat cu acidul **248**, randamentul fiind de doar 42%. Alcoolul **246** a fost obținut la deshidratarea monoacetatului sclardiolului **244** [137, 138] cu $MeSO_3SiMe_3$ în acetonitril cu formarea acetatului **245**, care ulterior a hidrolizat.

În spectrul 1H RMN al $\Delta^{8,9}$ -biciclohofarnesen-12-olului **246** observăm prezența a 4 semnale singlet ce aparțin grupelor metil din pozițiile C-13, C-14, C-15, C-16, semnale dublet de dublete ale protonilor ce aparțin H-5a, H-7a, semnale triplet de dublete pentru H-7b, H-11a, H-11b, H-12a, H-12b. În spectrul ^{13}C RMN avem confirmarea că, structura scheletului carbonic al compusului **246** corespunde $\Delta^{8,9}$ -biciclohofarnesen-12-olului, prin prezența semnalelor ce aparțin grupelor metil din pozițiile C-13, C-14, C-15, C-16, grupelor metilen din pozițiile C-1, C-2, C-3, C-6, C-7, C-11, C-12, semnalul atomului de carbon trisubstituit la C-5 și semnalelor atomilor de carbon tetrasubstituiți în pozițiile C-4, C-8, C-9, C-10.

Structura alhidei **247** a fost demonstrată prin analiza spectrală: IR, 1H RMN și ^{13}C RMN. În spectrul IR al acesteia, se observă prezența grupei aldehydice CHO la 1723 cm^{-1} . În spectrul 1H RMN se evidențiază 4 semnale singlet caracteristice protonilor grupelor metil din pozițiile C-13, C-

14, C-15, C-16, semnalul multiplu caracteristic pentru protonul H-5 α , tripletul pentru H-12 (protonul grupei CHO). Structura scheletului carbonic al $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesen-12-ului **247** a fost confirmată și de spectrul ^{13}C RMN, prin prezența semnalelor ce sunt caracteristice grupelor metil din pozițiile C-13, C-14, C-15, C-16, grupelor metilen din pozițiile C-1, C-2, C-3, C-6, C-7, C-11, semnal al atomului de carbon trisubstituit la C-5 și semnale ale atomilor de carbon tetrasubstituiți în pozițiile C-4, C-8, C-9, C-10, C-12.

Pentru a confirma structura acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesen-12-ului **248** s-au efectuat de asemenea un șir de analize spectrale. În spectrul IR se conțin benzi caracteristice grupei carboxilice 2670, 1703 (COOH). În spectrul ^1H RMN se observă prezența a 4 semnale singlet ale grupelor metil pentru atomii de carbon din pozițiile C-13, C-14, C-15, C-16, semnale dublet ale protonilor H-11a și H-11b, dublet de dublete ale protonilor H-5a, H-7a, H-7b, un semnal singlet lărgit al protonului grupei OH. Structura scheletului carbonic al acidului a fost confirmată și de datele spectrului ^{13}C RMN prin prezența semnalelor ce aparțin grupelor metil din pozițiile C-13, C-14, C-15, C-16, grupelor metilen din pozițiile C-1, C-2, C-3, C-6, C-7, C-11, semnal al atomului de carbon trisubstituit la C-5, semnale ale atomilor de carbon tetrasubstituiți în pozițiile C-4, C-8, C-9, C-10, C-12.

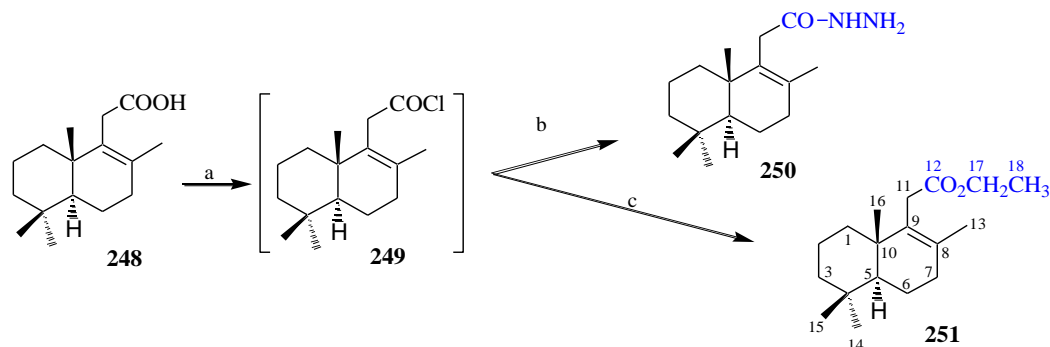
În urma acestor transformări a fost elaborată o metodă eficientă de obținere a acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesen-12-ului, intermediar valoros în sinteza compușilor ce conțin azot.

2.3.2. Sinteza hidrazidei acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesen-12-ului

Este cunoscut din literatura de specialitate [3, 4] că, unele azine și hidrazide manifestă activitate biologică înaltă și variată, inclusiv antibacteriană și antituberculoasă. Așadar, prezintă interes continuu introducerea fragmentelor azinice, hidrazidice și dihidrazidice în moleculele compușilor terpenici potențial bioactivi pentru a intensifica potențialul acestora.

În reacția acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesen-12-ului **248** cu $(\text{COCl})_2$ s-a obținut *in situ* cloranhidrida **249**, reacția căreia cu $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ în clorură de metilen a dus la formarea hidrazidei **250**. Realizând această reacție în etanol, în calitate de produs principal s-a obținut esterul etilic al acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesen-12-ului **251** cu un randament de 55% (Figura 2.16) [136, 139, 140].

Structura și configurația tuturor compușilor noi sintetizați au fost confirmate din datele spectrale IR, ^1H , ^{13}C și ^{15}N RMN și analiza elementală.



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, 65%; 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%.

Fig. 2.16. Schema de sinteză a hidrazidei acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenicoic

Din datele spectrului IR se evidențiază benzile semnalelor caracteristice deplasărilor de valență ale grupelor principale în molecula hidrazidei **250** și anume NH_2 la 3425 , 3291 cm^{-1} , iar CO-NH la 1655 , 1626 cm^{-1} . În spectrul protonic al hidrazidei **250** se evidențiază 4 semnale singlet ce sunt caracteristice protonilor grupelor metil ale C-13, 14, 15, 16, 3 semnale dublet al protonului H-5a, H-11a și 11b, multiplet pentru protonii din pozițiile H-7a, H-7b și semnale singlet lărgit ale protonilor grupelor NH și NH_2 . Datele tuturor spectrelor analizate pentru compusul **250** demonstrează pe deplin că, îi poate fi atribuită structura hidrazidei acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenicoic [136].

Esterul etilic al acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenicoic **251** este produsul rezultat în urma aceleiași reacții cu monohidrat de hidrazină la fel primei sinteze, însă în cazul dat s-a utilizat în calitate de solvent etanolul. Structura eterului **251** a fost elucidată în baza datelor spectrale analizate, după cum urmează în spectrul IR s-au evidențiat semnale la 1738 , 1154 cm^{-1} pentru deplasările de valență ale grupei COOEt a eterului; în spectrul ^1H RMN s-au evidențiat semnale singlet ale protonilor caracteristici grupelor metil la C-13, C-14, C-15, triplet al protonilor din poziția C-18, dublet al protonilor din poziția H-11a, H-11b, multiplet a doi protoni din poziția H-17. În spectrul ^{13}C RMN sunt evidențiate semnale ale deplasărilor chimice caracteristice atomilor de carbon ce aparțin grupelor metil din pozițiile C-13, C-14, C-15, C-16, C-18, grupelor metilen din pozițiile C-1, C-2, C-3, C-6, C-7, C-11, C-17, ale atomului de carbon trisubstituit din C-5, tetrasubstituiți din C-4, C-8, C-9, C-10, C-12. Astfel, din datele spectrelor RMN a fost posibilă confirmarea structurii eterului nou obținut.

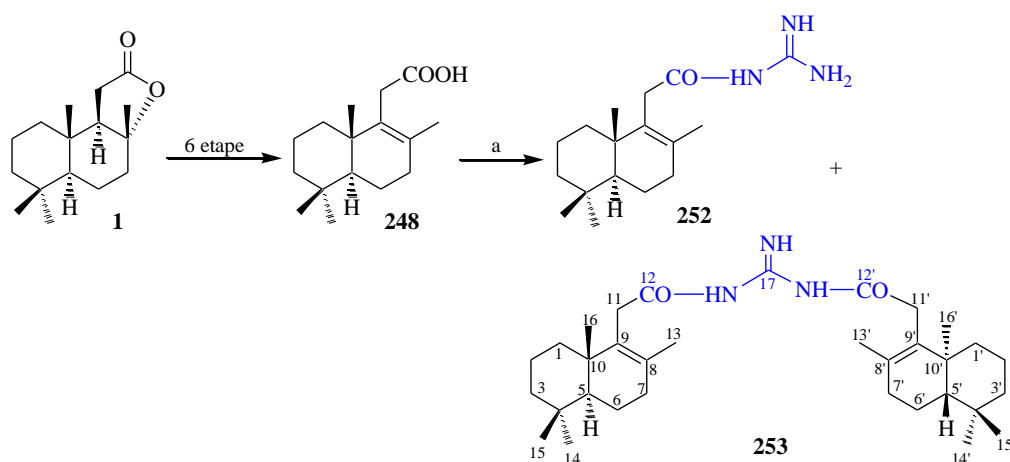
Așadar, în urma reacției acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenicoic cu monohidratul de hidrazină a fost obținută hidrazida acestuia, compus nou cu un potențial de bioactivitate promițător.

2.3.3. Sinteza guanidelor acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenoic

Este cunoscut că sunt publicate puține date despre sinteza compușilor terpenici cu fragment guanidinic. În una dintre lucrările autorilor cilieni [54] se relatează despre sinteza 11-guanidinodrimenei **151** din drimenol **135**. Datele testărilor activității antifungice asupra culturilor de *Candida albicans* ale acestui compus au demonstrat faptul că este activ la concentrație minimă inhibitorie (CMI) de 32 $\mu\text{g/mL}$. Ulterior în lucrarea [55] a fost descrisă sinteza guanidino-retinoidului **153** din acidul all-*trans*-retinoic, folosind în calitate de agent de activare a acidului carboxilic, *N,N*-carbonildiimidazolul (CDI). Mai târziu, s-a sintetizat *E,E*-farnesoil-guanidina **158**, actinofida **157** și o serie de analogi ai acestora pentru a fi supuse unui screening biologic. Dintre compușii obținuți de cercetători și care au fost supuși testărilor la bioactivitate, derivatul sintetic *N,N*-difarnesoilguanidina **159** a prezentat cea mai intensă activitate anticanceră [48].

Din datele literaturii de specialitate se știe că compușii ce conțin fragmentul guanidinic pot fi sintetizați: din amine [54] și din acizi [48, 55].

În cele ce urmează este descrisă sinteza derivaților cu fragment guanidinic ale acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenoic **248**, reieșind din norambreinolidă [141]. Acidul **248** a fost activat cu CDI în DMF, apoi s-a adăugat soluție de guanidină în DMF la temperatura camerei. Ca rezultat au fost obținute *N*-($\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenoil)-guanidina **252** și *N,N'*-di-($\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenoil)-guanidina **253** (Figura 2.17).



Reagenți și condiții de reacție: a) CDI, 20°C, 1 h, apoi adăugare la soluția de guanidină în DMF – dioxan (1 : 1), obținută din guanidină ·HCl și t-BuOK, și agitare, 20°C, 28 h, sub Ar.

Fig. 2.18. Schema de reacție pentru obținerea derivaților guanidnici ai acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenoic

Datele spectrelor ^1H și ^{13}C RMN, IR și spectrele de masă cu rezoluție înaltă (HR-EI-MS) ale compușilor **252**, **253** confirmă structura acestor guanidine noi.

În urma cromatografiei pe coloană eluând cu amestec de CHCl_3 - CH_3OH (9 : 1) s-a obținut guanidina **252** care conform spectrului IR prezintă semnale caracteristice vibrațiilor de valență ale grupelor funcționale ce fac parte din structura guanidinei și anume: C-NH, C=NH, NH_2 . În spectrul ^1H RMN al monoacilguanidinei **252** se evidențiază 4 semnale singlet pentru protonii grupelor metil din pozițiile C-13, C-14, C-15, C-16, singlet lărgit pentru protonii de la 2 NH și NH_2 , semnal multiplu pentru protonii din poziția H-7, dublet pentru cei din H-11. În spectrul ^{13}C RMN s-a confirmat atât structura scheletului carbonic pentru compusul **252**, cât și prezența fragmentului guanidinic. La 184.1 ppm se evidențiază semnalul caracteristic pentru grupa C=O și la 162.5 ppm se evidențiază semnalul caracteristic pentru carbonul de la C=NH.

Eluarea cu amestec de CHCl_3 - CH_3OH (19 : 1) a făcut posibilă separarea diacilguanidinei **253**, în spectrul IR al căreia se evidențiază benzile de absorbție caracteristice vibrațiilor de valență ale grupelor 2 CO-NH, C=NH. În spectrul ^1H RMN se evidențiază semnale singlet ale protonilor grupelor C=NH, 2NH, semnale singlet ale protonilor grupelor metil CH_3 -13, CH_3 -13', CH_3 -16, CH_3 -16', CH_3 -14, CH_3 -14', CH_3 -15, CH_3 -15', semnale dublet ale protonilor H-11, H-11', multiplu ale protonilor H-7, H-7'. În spectrul ^{13}C RMN se evidențiază semnalele tuturor atomilor de carbon ce fac parte din structura compusului guanidinic, de asemenea, este demonstrată structura acestui compus datorită semnalelor deplasărilor chimice la 176.4 ppm caracteristice pentru cele două grupe C=O și la 154.4 ppm pentru C=NH al fragmentului guanidinic. Așadar, conform datelor spectrale analizate, compusului nou i se poate atribui structura diacilguanidinei **253**.

Astfel, pentru prima dată pornind de la acidul $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenoid **248** 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

A fost utilizată o serie vastă de metode fizico-chimice de cercetare și de caracterizare structurală și spectrală individuală a compușilor noi sintetizați. Punctele de topire au fost determinate la aparatul "Boetius", unghiurile de rotație specifică $[\alpha]_D$ au fost determinate la polarimetrul Jasco P-2000 în CHCl_3 . Spectrele IR au fost înregistrate la spectrofotometrul "Perkin Elmer Spectrum100 FT-IR". Spectrele ^1H , ^{13}C și ^{15}N RMN au fost înregistrate la spectrometrul "Avance III Bruker 400" (400, 100 și 40 MHz) în CDCl_3 sau $\text{DMSO} - d_6$, deplasările chimice sunt reprezentate δ , în ppm față de semnalele CHCl_3 în calitate de standard intern (semnale la δ 7.24 și 77.00 ppm, corespunzător), sau semnalele DMSO (la δ 2.50 și 39.50 ppm) în spectrele ^1H , ^{13}C și

față de TMS în spectrele ^{15}N . Atribuirea semnalelor în spectrele ^{13}C RMN s-a realizat cu utilizarea programelor DEPT, $^1\text{H}/\text{H}$ COSY – 45, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HMQC și HMBC, iar în spectrele ^{15}N RMN – programul $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ HMBC. Monitorizarea procesului reacțiilor s-a realizat cu ajutorul cromatografiei în strat subțire (CSS) pe plăci Silufol, dezvoltate pe vapori de I_2 . Pentru cromatografiere pe coloană s-a utilizat silicagel L 100/400 μm sau silicagel 60 Fluka. Componenta produselor de reacții au fost determinate și spectrele de masă înregistrate la cromatograful AGILENT 7890A cu detector MS de masă cvadrupol MSD 5975C VL și coloană capilară HP-5MS (30 m/0.25 μm). Spectrele de masă de rezoluție înaltă (HR-EI-MS) au fost înregistrate la spectrometrul AEI MS 902 (EI 70 eV). Extractele au fost uscate pe MgSO_4 anhidru. Solvenții din extracte și amestecurile reactante au fost distilați la presiune joasă. Substanțele și reagenții chimici utilizați sunt comercial accesibili și au fost utilizați fără purificare suplimentară. Toți solvenții au fost purificați prin tehnici standarte și uscați înainte de utilizare. Datele analizei elementale ale tuturor compușilor corespund celor calculate.

Obținerea drimenalului (211). La soluția 0.75 g (3.37 mmol) de drimenol **135** în 30 mL CH_2Cl_2 s-a adăugat la răcire pe baie de gheață 1.5 mL (1.65 g, 21.1 mmol) de DMSO absolut și 3.15 g (22.2 mmol) P_2O_5 , s-a agitat 10 min, apoi s-a continuat agitarea la temperatura camerei timp de 30 min. După care amestecul reactant din nou s-a răcit pe baia de gheață, s-a adăugat Et_3N (1.8 mL, 1.29 g, 12.8 mmol), s-a lăsat timp de 10 min, apoi s-a agitat la temperatura de 20°C 30 min, după care s-a picurat 7.5 mL H_2O și 7.5 mL HCl (5%) la răcire pe baie de gheață. Peste 10 min s-a scos amestecul reactant din baia de gheață și s-a extras cu CH_2Cl_2 (3 x 75 mL). Extractul s-a spălat cu apă (3 x 25 mL), uscat și solventul evaporat din extract. Reziduul s-a uscat în exicator cu vid pe P_2O_5 și s-a obținut 0.73 g (99%) de produs, care conform datelor analizei GC-MS conține 98% aldehydă **211**, datele spectrale ale aldehydei corespund în totalitate cu cele din literatura de specialitate [43]. Spectrul IR (CHCl_3 , ν , cm^{-1}): 840, 1665 ($>\text{C}=\text{C}<_{\text{H}}$), 1715, 2720 (CHO). Spectrul ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, δ , ppm): 0.87 (3H, s, CH_3 -13), 0.91 (3H, s, CH_3 -14), 1.06 (3H, s, CH_3 -15), 1.61 (3H, s lărgit, CH_3 -12), 5.69 (1H, m, H-7), 9.69 (1H, d, $J=5.0$, CHO). Spectrul ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 14.83 (C-15), 18.64 (C-2), 21.33 (C-14), 21.96 (C-12), 23.59 (C-6), 33.34 (C-13), 33.39 (C-4), 36.18 (C-10), 40.29 (C-1), 42.05 (C-3), 49.32 (C-9), 61.98 (C-5), 124.64 (C-7), 128.67 (C-8), 179.16 (C-11).

Obținerea acidului drimenoic (212). La soluția aldehydei **211** 0.74 g (3.37 mmol) în 74 mL *t*-BuOH și 16.5 mL 2-metil-but-2-enă s-a picurat la agitare soluția a 3.72 g (23.8 mmol)

NaH₂PO₄·2H₂O și 3.64 g (40.3 mmol) NaClO₂ în 33 mL de H₂O, după care s-a agitat la 20°C 3 ore. Apoi solventul s-a evaporat din mediul reactant la presiune joasă, la acest reziduu s-a adăugat 78 mL apă și s-a extras cu eter dietilic (3 x 115 mL). Extractul s-a spălat cu apă (3 x 35 mL), uscat, eterul evaporat și s-a obținut 0.71 g (90%) de produs, conform datelor analizei GC-MS acesta conține 98% de acid drimenoic **212**. C₁₅H₂₄O₂. Cristale albe, p.t. 92-93°C (din hexan), [α]_D 16.4° (c 2.4, CHCl₃). Din datele literaturii de specialitate: p.t. 82-83°C. [α]_D +18.8° (c 0.23, CHCl₃) [144]. Spectrul IR (CHCl₃, ν, cm⁻¹): 1705, 2634 (COOH). Spectrul ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 0.88 (3H, s, CH₃-14), 0.92 (3H, s, CH₃-13), 0.99 (3H, s, CH₃-15), 1.68 (3H, s, CH₃-12), 2.92 (1H, s lărgit, H-9), 5.57 (1H, s lărgit, H-7). Spectrul ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 14.83 (C-15), 18.64 (C-2), 21.33 (C-14), 21.96 (C-12), 23.59 (C-6), 33.34 (C-13), 33.39 (C-4), 36.18 (C-10), 40.29 (C-1), 42.05 (C-3), 49.32 (C-9), 61.98 (C-5), 124.64 (C-7), 128.67 (C-8), 179.16 (C-11). Spectrul de masă (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.}, %): 236 (M⁺, 9.1), 175 (3.5), 137 (6.4), 124 (56), 109 (100), 91 (18), 81 (14), 79 (11), 69 (12), 55 (11), 41 (14).

Obținerea 2-(izodrimenoilamino)-pirimidinei (215a). La soluția 100 mg (0.42 mmol) de acid drimenoic **212** în 2 mL de benzen (abs.) s-a adăugat soluția (COCl)₂ (0.4 mL, 0.58 g, 4.58 mmol) în 1 mL de benzen. Apoi amestecul de reacție a fost agitat 1 oră la temperatura 20°C și refluxat 1 oră. Benzenul și excesul de (COCl)₂ s-a eliminat la presiune joasă, la reziduu s-au adăugat 5 mL CH₂Cl₂ și 60 mg (0.63 mmol) 2-NH₂-pirimidină **214a**, s-a agitat la 20°C 48 ore și s-a refluxat 10 ore. Precipitatul format s-a filtrat, spălat cu CH₂Cl₂, solventul din filtrat evaporat, reziduu (207 mg) la dizolvare în 10 mL de eter dietilic s-a cristalizat. Precipitatul cristalin s-a filtrat și spălat cu eter. Filtratul eteric s-a diluat cu eter până la volumul de 50 mL, spălat cu soluție de NaHCO₃ (5 x 5 mL), apă (3 x 5 mL), uscat, eterul s-a evaporat și s-a obținut un reziduu (99 mg) care a fost cromatografiat pe coloană cu silicagel. Stratul bazico-apos s-a acidulat cu acid clorhidric de 10% și s-a extras cu eter (3 x 10 mL). Extractul s-a spălat cu apă (3 x 3 mL), uscat, eterul evaporat și s-a obținut un reziduu (14 mg) care s-a cristalizat din hexan. Datele spectrale ale acestui produs corespund pentru structura acidului izodrimenoic **216**. C₁₅H₂₄O₂. Cristale albe, p.t. 130-132°C. [α]_D 91.9° (c 2.4, CHCl₃). Spectrul IR (CHCl₃, ν, cm⁻¹): 1682, 2634 (COOH). Spectrul ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 0.86 (3H, s, CH₃-14), 0.89 (3H, s, CH₃-13), 1.17 (1H, dd, J= 13.0, 2.3, H-5), 1.22 (3H, s, CH₃-15), 1.73 (3H, s, CH₃-12), 2.12 (2H, m, H-7a, H-7b), 11.00 (1H, s lărgit, CO₂H). Spectrul ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 18.44 (C-6), 18.75 (C-2), 20.41 (C-15), 21.07 (C-12), 21.49 (C-14), 32.44 (C-7), 33.19 (C-4, 13), 36.70 (C-1, 10), 41.69 (C-3), 50.41 (C-5), 134.26 (C-8), 137.13

(C-9), 176.22 (C-11). Spectrul de masă (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} , %): 236 (M^+ , 39), 221 (88), 203 (100), 191 (34), 175 (35), 165 (14), 151 (92), 147 (24), 139 (70), 125 (64), 123 (62), 115 (12), 109 (39), 107 (47), 105 (49), 95 (36), 91 (70), 81 (38), 79 (44), 69 (51), 55 (36), 43 (25), 41 (55), 39 (18).

Cu ajutorul cromatografiei pe coloană cu silicagel a reziduului (99 mg) s-a obținut o porțiune suplimentară de acid izodrimenoic **216** (19 mg) (eluent: eter de petrol – eter dietilic (4:1)) și 39 mg amida **215a** (29%) (eluent: eter dietilic). Amida **215a**. $C_{19}H_{27}N_3O$. Cristale albe, p.t. 75-76°C (din hexan), $[\alpha]_D$ 83.5° (c 2.4, $CHCl_3$). Spectrul ^{15}N RMN (40 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 150 (NH), 263, 266 (2 N pirimidina). Spectrul de masă (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} , %): 313 (M^+ , 43), 298 (76), 285 (1.3), 270 (4.8), 256 (1.0), 242 (13), 219 (45), 203 (47), 188 (60), 175 (100), 162 (20), 149 (17), 135 (19), 121 (21), 119 (23), 109 (25), 105 (30), 96 (60), 91 (38), 79 (31), 69 (16), 55 (17), 41 (23).

Obținerea 2-(izodrimenoilamino)-pirazinei (215b). Amida **215b** (18 mg, 14%) a fost obținută din acidul drimenoic **212** (100 mg) și 2-aminopirazina **214b** (60 mg, 0.63 mmol) conform metodei descrise mai sus pentru reacția cu 2-NH₂-pirimidina **214a**. În afară de amida **215b** a fost izolat de asemenea și acidul izodrimenoic **216** (20 mg). Amida **215b**. $C_{19}H_{27}N_3O$. Cristale albe, p.t. 190-191°C (din hexan), $[\alpha]_D$ 68° (c 0.67, $CHCl_3$). Spectrul ^{15}N RMN (40 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 139 (NH), 145 (N al pirazinei). Spectrul de masă (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} , %): 313 (M^+ , 10), 298 (3.7), 285 (0.5), 270 (0.2), 219 (100), 203 (4.6), 188 (1.5), 175 (13), 161 (1.5), 149 (4.3), 135 (12), 121 (14), 109 (18), 91 (14), 79 (11), 69 (8.1), 55 (7.7), 41 (9.3).

Obținerea N-(izodrimenoilamino)-carbazolului (215c). Amida **215c** (83 mg, 49%) și acidul izodrimenoic (20 mg) au fost obținute în reacția acidului drimenoic **212** (100 mg) cu N-aminocarbazolul **214c** (157 mg, 0.86 mmol) care a fost realizată astfel cum este descris mai sus pentru reacția cu 2-NH₂-pirimidina **214a**. Amida **215c**. $C_{27}H_{32}N_2O$. Cristale albe, p.t. 303-304°C (din CH_3CN), $[\alpha]_D$ 29° (c 3.73, $CHCl_3$). Spectrul ^{15}N RMN (40 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 126 (N al carbazolului), 130 (NH). Spectrul de masă (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} , %): 400 (M^+ , 6.1), 331 (1.2), 281 (4.5), 252 (3.2), 291 (100), 207 (25), 190 (5.3), 182 (10), 167 (42), 135 (11), 121 (9.9), 109 (15), 91 (8.8), 69 (9.3), 55 (6.9), 41 (6.9).

Datele experimentale ale analizei cu raze X pe monocristal. Datele experimentelor de difracțiune a cristalelor compusului **215c** au fost obținute la un difractometru *Xcalibur E*, la temperatura camerei (293° K), (ω - scanare, MoK_{α} -iradiere, $\lambda=0.71073\text{\AA}$, monocromator de grafit). Tabloul de difracțiune se observă numai până la unghiurile $2\theta \leq 47.5^\circ$. Petele de difracție sunt difuze și caracterizează mosaicitatea înaltă a cristalelor. Parametrii celulei elementare monoclinale:

$a=18.716(2)\text{\AA}$, $b=9.5540(8)\text{\AA}$, $c=27.734(3)\text{\AA}$, $\beta=108.705(13)^\circ$, $V=4697.3(9)\text{\AA}^3$ sunt concretizate la 2687 reflecții, grupa spațială $P2_1$, $Z=8$ pentru $C_{27}H_{32}N_2O$, $\rho_{\text{(calc)}}=1.133\text{ g/cm}^3$, $\mu=0.068\text{ mm}^{-1}$. Structura s-a calculat prin metoda directă și concretizată MNK pe baza apropierei matricelor întregi F^2 cu utilizarea complexului de programe SHELX-97 [134]. Atomii fără hidrogen ai structurii au fost concretizați de apropierea anizotropă. Pozițiile atomilor de hidrogen pe lângă atomii de N au fost găsiți diferite sinteze Fourier și concretizate izotopic. Pozițiile celorlalți atomi de H au fost calculate geometric și concretizate izotopic în modelul ”corpului rigid”, cu $UH = 1.2 U_{\text{equiv}}$. atomii de C. Structurile concretizate (1083 parametri) s-a efectuat la 14177 [$R(\text{int}) = 0.0648$] reflecții independente, până la $R1 = 0.0787$, $wR2 = 0.1143$ pentru 6332 de reflecții cu $I > 2\sigma(I)$, $GOF=1.002$, Valoarea maximă și minimă a densității electronice reziduale a sintezei diferențelor este 0.167 și -0.166 $e\cdot\text{\AA}^{-3}$. Parametrii parametrici și termici ai structurii **215c** s-au depus la Cambridge Structural Data Bank (№1579883; deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Obținerea 4-(izodrimenoilamino)-pirimidinei (219) și 4-(albicanoilamino)-pirimidinei (220).

Amestecul amidelor **219** și **220** (raportul de 2 : 3, din datele spectrelor ^1H RMN) (37 mg, 28%) a fost obținut din acidul drimenoic **212** (100 mg) și 4-aminopirimidina **217** (60 mg, 0.63 mmol), la fel cum e descris mai sus pentru reacția cu 2-NH₂-pirimidina **214a**. Amestecul amidelor **219** și **220**. $C_{19}H_{27}N_3O$. $[\alpha]_D^{18}$ (c 2.53, CHCl_3). Spectrul ^{15}N RMN (40 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 148 (NH), 253, 278 (N al pirimidinei). Amida **219**. Spectrul de masă (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} , %): 313 (M^+ , 23), 298 (18), 218 (71), 203 (14), 188 (43), 175 (100), 161 (7), 147 (12), 135 (12), 122 (71), 109 (62), 105 (29), 96 (63), 91 (37), 79 (35), 67 (18), 55 (18), 41 (23). Amida **220**. Spectrul de masă (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} , %): 313 (M^+ , 28), 285 (16), 244 (2.6), 218 (31), 203 (34), 188 (42), 177 (100), 175 (85), 161 (22), 150 (27), 137 (25), 122 (50), 109 (16), 107 (25), 96 (96), 91 (36), 81 (23), 79 (49), 69 (22), 55 (24), 41 (33).

Obținerea 2-(albicanoil)-3-amino-1,2,4-triazolului (221). Amida **221** (68 mg, 53%) și acidul izodrimenoic **216** (30 mg) au fost obținute din acidul drimenoic **212** (100 mg) și 3-NH₂-1,2,4-triazolul **218** (53 mg, 0.63 mmol), astfel, cum este descris mai sus pentru reacția cu 2-NH₂-pirimidina **214a**. Amida **221**. $C_{17}H_{26}N_4O$. Cristale albe, p.t. 124-125°C (din hexan), $[\alpha]_D^{18}$ 115.8° (c 1.87, CHCl_3). Spectrul ^{15}N RMN (40 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 65 (NH₂), 213 (N al triazolului). Spectrul de masă (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} , %): 302 (M^+ , 4), 220 (16), 219 (100), 203 (5), 191 (2), 175 (2), 161 (1), 149 (4), 135 (10), 121 (11), 109 (17), 91 (12), 79 (8), 69 (7), 55 (7), 41 (8).

Obținerea alcoolului (229). La soluția amestecului de izomeri **224-226** (4.77 g, 17.1 mmol), obținut din monoacetatul diolului **223** așa cum s-a descris în [119], în 30 mL de eter dietilic s-a adăugat cu picătura soluție de MPFA 35 mL (3.57 g, 19.6 mmol) în eter la 0°C și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură timp de 5 ore. Apoi precipitatul a fost filtrat și spălat cu eter. Filtratul a fost spălat cu soluție de NaOH (10%) și apă, uscat și evaporat sub presiune redusă. Produsul brut rezultat (4.86 g) a fost cromatografiat pe coloană cu silicagel (146 g), și s-a eluat cu soluție de acetat de etil în eter petroleic (2%), s-a obținut 3.21 g de 12-acetoxi- $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesen-12-ol (**226**) (65% din monoacetatul **223**) [119]. La acetatul **226** (3.16 g, 11.3 mmol) s-a adăugat soluție de KOH (3.37 g, 60 mmol) în 85 mL de metanol și s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Apoi, metanolul s-a evaporat sub presiune redusă la un volum de aproximativ 10 mL și s-au adăugat la amestecul de reacție 100 mL de apă, și 100 mL de eter dietilic. Totul a fost agitat și stratul organic separat. Faza apoasă s-a extras cu eter dietilic. Extractele combinate de eter au fost spălate cu apă, uscate și evaporate la sec pentru a se obține 2,66 g (98%) de $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesen-12-ol (**229**), compus cristalin cu punct de topire scăzut, precum este raportat anterior în literatura de specialitate [126]. Monoacetatul **223**. Spectrul IR (CHCl_3 , ν , cm^{-1}): 1032, 3468 (OH); 1245, 1737 (OAc). Spectrul ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, δ , ppm): 0.79 (6H, s, CH_3 -14 și CH_3 -15); 0.87 (3H, s, CH_3 -16); 0.92 (1H, dd, $J=0.5$, 12, H-5); 1.07-1.81 (2H, m, H-13); 1.16 (3H, s, CH_3 -13); 1.90 (1H, d, $J=4$, 16, H-9); 2.05 (3H, s, COCH_3); 4.13 (2H, m, H-12). Spectrul ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 15.31 (C-16), 18.40 (C-2), 20.48 (C-6), 21.47 (C-11), 33.27 (C-4), 33.38 (C-14), 38.75 (C-10), 39.60 (C-1), 41.88 (C-3), 44.39 (C-7), 56.07 (C-5), 58.03 (C-9), 66.62 (C-12), 73.56 (C-8). Alcoolul **229**. Spectrul IR (CHCl_3 , ν , cm^{-1}): 887, 1643, 3079 ($>=\text{CH}_2$), 1046, 3300 (OH). Spectrul ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, δ , ppm): 0.70 (3H, s, CH_3 -16), 0.81 (3H, s, CH_3 -15), 0.88 (3H, s, CH_3 -14), 4.55 (1H, s, H-13), 4.83 (1H, s, H-13). Spectrul ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 14.49 (C-16), 19.38 (C-2), 21.70 (C-15), 24.38 (C-6), 27.09 (C-11), 33.59 (C-14), 33.60 (C-4), 38.25 (C-7), 39.07 (C-1), 39.41 (C-10), 42.15 (C-3), 52.87 (C-9), 55.52 (C-5), 62.52 (C-12), 106.38 (C-13), 148.86 (C-8).

Oxidarea alcoolului (229) cu reagent Jones. La soluția alcoolului **229** (1.0 g, 4.23 mmol) în 25 mL acetonă s-a adăugat prin picurare soluție de reagent Jones (5 mL, 1.34 M) la 20°C. După ce a fost agitat timp de 3 ore la temperatura camerei, s-a adăugat apă și s-a extras cu eter dietilic. Extractul s-a spălat cu apă, s-a uscat și s-a evaporat, obținându-se un compus cristalin cu punct scăzut de topire (1.04 g, 98%), datele spectrelor IR, ^1H și ^{13}C RMN ale căreia corespund complet pentru

acidul $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic **230** [126]. Spectrul IR (CHCl_3 , ν , cm^{-1}): 888, 1646, 3080 (>=CH_2), 1705, 2299, 2668 (COOH). Spectrul ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, δ , ppm): 0.71 (3H, s, CH_3 –16), 0.83 (3H,s, CH_3 –15), 0.91 (3H, s, CH_3 –14), 4.55 (1H, s, H–13), 4.80 (1H, s, H–13). Spectrul ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 14.38 (C-16), 19.25 (C-2), 21.72 (C-15), 23.96 (C-6), 30.59 (C-11), 33.51 (C-4), 33.55 (C-14), 37.52 (C-7), 38.91 (C-10), 38.99 (C-1), 42.03 (C-3), 52.44 (C-9), 55.10 (C-5), 106.47 (C-13), 148.82 (C-8), 179.18 (C-12).

Reacția acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic (**230**) cu 2-aminopirimidina (**214a**).

Metoda A. La soluția de acid **230** (200 mg, 0.80 mmol) în 4 mL de benzen absolut s-a adăugat soluție de $(\text{COCl})_2$ (0.8 mL, 1.16 g, 9.17 mmol) în 2 mL de benzen (abs.) Apoi amestecul reactant a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră și s-a refluxat timp de 1 oră. Benzenul și excesul de $(\text{COCl})_2$ s-au evaporat sub presiune redusă. La reziduu s-a adăugat 8 mL de diclorometan și 2-aminopirimidina **214a** (120 mg, 1.26 mmol), și amestecul rezultat a fost refluxat cu agitare timp de 15 ore. Precipitatul format s-a filtrat, spălat cu diclorometan și filtratul a fost concentrate până la sec. Reziduul (279 mg) a fost dizolvat în 3 mL de cloroform și cromatografiat pe coloană cu silicagel (8.4 g). Prin eluarea treptată cu cloroform s-au obținut 120 mg (54%) de 2-di- $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoilaminopirimidină **235**, 80 mg de amestec ce conține 2 compuși și 10 mg de amidă **234**. Acest amestec a fost recromatografiat pe silicagel (4 g), iar eluarea cu amestec de eter dietilic în eter petroleic de 20% a dat 9 mg (4.5%) de acid **230** nereacționat. Eluarea cu amestec de eter dietilic în eter petroleic 60% s-a obținut 32 mg de amidă **234**. Un randament total al amidei **234** este de 42 mg (16%).

Metoda B. Soluția alcătuită din DCC (215 mg, 1.04 mmol), 4-DMAP (100 mg, 0.82 mmol), 2-aminopirimidina **214a** (80 mg, 0.84 mmol) și acidul **230** (100 mg, 0.40 mmol) în 4 mL de diclorometan a fost agitată la temperatura camerei timp de 5 ore și refluxat cu agitare timp de 15 ore. Precipitatul a fost filtrat, spălat cu diclorometan și filtratul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul (440 mg) a fost dizolvat în 5 mL de cloroform și cromatografiat pe silicagel (13.2 g). Eluția cu cloroform a dat mai întâi 85 mg de amestec de aminopirimidină **235** și ureea **236**. Pentru separarea acestor compuși, amestecul a fost extras cu eter de petrol. Precipitatul nedizolvat al aminopirimidinei **235** (37 mg, 33%) a fost filtrat, spălat cu eter de petrol. Reziduul cristalin după evaporarea filtratului a fost recristalizat din acetonitril și s-a obținut 40 mg (22%) de uree **236**. Eluarea cu cloroform a dat 75 mg de amestec de amidă **234** și dicitlohexiluree **238**. Acest amestec a fost extras cu eter dietilic. Precipitatul nedizolvat al ureei **238** (30 mg) a fost separat și filtratul eteric

a fost concentrat până la sec. Reziduul cristalin obținut a fost recristalizat din acetonitril și s-a obținut 30 mg (22%) de amidă **234**.

2-($\Delta^{8,13}$ -Biciclohomo-farnesenoilamino)-pirimidina (234). Cristale albe; p.t. 149–150 °C. $[\alpha]_D^{26}$ –14.8° (*c* 0.6, CHCl₃). Spectrul ¹⁵N RMN (40.5 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 263 (N al ciclului pirimidinic), 146 (NH al amidei). Spectrul de masă (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel}, %): 328 (M⁺, 48), 312 (22), 232 (57), 217 (14), 204 (12), 191 (82), 175 (6), 163 (7), 150 (11), 137 (58), 124 (14), 122 (16), 96 (100), 81 (8), 69 (8).

2-Bis- $\Delta^{8,13}$ -biciclohomo-farnesenoilaminopirimidina (235). Cristale albe; p.t. 205–206 °C. $[\alpha]_D^{26}$ 27.78° (*c* 0.33, CHCl₃). Spectrul ¹⁵N RMN (40.5 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 293 (N al ciclului pirimidinic); Spectrul de masă (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel}, %): 560 (M⁺, 3), 545 (2), 531 (1), 356 (6), 342 (2), 329 (18), 328 (100), 327 (39), 312 (13), 294 (3), 232 (16), 217 (2), 204 (2), 191 (13), 137 (14), 124 (6), 122 (6), 96 (14), 81 (4), 69 (4).

Datele experimentale ale analizei cu raze X pe monocristal. Studiul s-a efectuat utilizând difractometrul Oxford-Diffraction XCALIBUR E CCD cu monochromator de grafit, radiația MoK α . Structura amidei **235** a fost determinată prin metoda directă și precizată prin metoda celor mai mici pătrate în baza F² în cadrul complexului de program SHELXL-97. Integrarea intensităților reflexelor Roentgen și precizarea parametrilor celulei elementare a fost efectuată conform programului "CrysAlis package of Oxford Diffraction". Atomii de bază ai structurii compusului **235** au fost precizați cu aproximație anizotropică. Toți atomii din fragmentul pirimidinic au fost localizați având elipsoizi termici mari, astfel încât modelele desordonate în combinație cu metodele accesibile din SHELXL-97 (PART, DFIX, AFIX, EADP și SADI) au fost folosite pentru o ajustare mai bună a densității electronice [134]. Acest fragment al structurii a fost stabilit în două poziții cu probabilitatea de 42% și 58%, cu toate acestea, a fost posibil de utilizat procedeul anizotropic atât pentru component principal, cât și cel secundar. Atomii de hidrogen de pe lângă atomii de carbon au fost calculați teoretic și precizați izotopic în modelul rigid. Datele cristalografice ale compusului cristalin **235** sunt depozitate în Centrul de Date Cristalografice din Cambridge, și este alocat numărul CCDC 893824. Copie a acestor date poate fi găsită în aplicația CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK (fax: +44(1223)336033 sau email: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

N- $\Delta^{8,13}$ -Biciclohomo-farnesenoil-N,N'-diclohexilurea (236). Cristale albe; p.t. 166–167 °C. $[\alpha]_D^{26}$ 11.9° (*c* 1.34, CHCl₃). Spectrul ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 14.81 (C-16), 19.29 (C-2), 21.73 (C-15), 24.05 (C-6), 24.73 (C-26 și C-28), 25.40 (C-20), 25.48 (C-27), 26.25 (C-19 și C-21),

30.69 (C-18), 31.22 (C-22), 31.55 (C-11), 32.80 (C-25 și C-29), 33.50 (C-4), 33.56 (C-14), 37.68 (C-7), 39.02 (C-10), 39.09 (C-1), 42.04 (C-3), 49.13(C-24), 49.86 (C-17), 52.09 (C-9), 55.15 (C-5), 105.97 (C-13), 149.45 (C-8), 154.32 (C-23), 172.51 (C-12). Spectrul de masă (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} , %): 457 (M^+ , 38), 441 (27), 375 (4), 360 (13), 346 (3), 332 (100), 316 (40), 232 (28), 225 (17), 223 (8), 196 (11), 191 (14), 175 (3), 154 (4), 141 (12), 126 (8), 121 (2), 98 (16), 97 (6), 83 (36), 69 (8). Analiza elementală. Calculat pentru $C_{29}H_{48}N_2O_2$: C 76.27; H 10.59; N 6.13. Găsit: C 76.41; H 10.85; N 6.31.

Reacția acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic (230) cu 4-aminopirimidina (217).

Metoda A. Urmând aceeași procedură descrisă pentru reacția acidului **230** și 2-aminopirimidina **214a**, amida **232** (156 mg, 60%) a fost sintetizată din acidul **230** (200 mg) și amina **217** (120 mg).

Metoda B. În reacția acidului **230** (105 mg) cu 4-aminopirimidina **217** (86 mg) realizate precum este descris mai sus pentru reacția cu 2-aminopirimidina **214a**, au fost obținute amida **232** (73 mg, 53%) și ureea **238** (39 mg, 20%).

4-($\Delta^{8,13}$ -Biciclohomofarnesenoilamino)-pirimidina (232). Cristale de culoare albă, p.t. 132-133°C. $[\alpha]_D^{27}$ -32.7° (c 3.6, $CHCl_3$). Spectrul ^{15}N RMN (40.5 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 280 și 260 ($N_{(3)}$ și $N_{(1)}$ ale ciclului pirimidinic), 142 (NH amida). Spectrul de masă (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} , %): 328 (M^+ , 100), 312 (9), 232 (7), 217 (2), 204 (4), 191 (16), 175 (2), 163 (2), 150 (3), 137 (9), 124 (11), 122 (3), 96 (23), 81 (2), 69 (1).

Reacția acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic (230) cu aminopirazina (214b).

Metoda A. Amida **233** (10 mg, 15%) a fost obținută în reacția acidului **230** (50 mg) cu aminopirazina **214b** (30 mg) care, s-a efectuat așa cum s-a descris mai sus pentru reacția cu 2-aminopirimidina **214a**.

Metoda B. Amida **233** (68 mg, 52%) și ureea **238** (31 mg, 17%) au fost sintetizate în urma reacției acidului **230** (100 mg) cu aminopirazina **214b** (80 mg) care, s-a realizat urmând procedura descrisă pentru reacția acidului **230** cu 2-aminopirimidina **214a**.

2- $\Delta^{8,13}$ -Biciclohomofarnesenoilaminopirazina (233). Cristale albe, p.t. 265-266°C. Spectrul ^{15}N RMN (40.5 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 338 și 294 ($N_{(4)}$ și $N_{(1)}$ al ciclului pirazinic), 138 (NH amida). Spectrul de masă (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} , %): 328 (M^+ , 100), 312 (28), 294 (4), 232 (66), 217 (17), 204 (17), 176 (4), 163 (5), 150 (18), 124 (20), 96 (58), 81 (12), 69 (9).

Obținerea 2-($\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoil)-3-amino-1,2,4-triazolului (239). La soluția 115 mg (0.46 mmol) acid biciclohomofarnesenoic **230** în 2.5 mL de benzen (abs.) s-a adăugat soluție $(COCl)_2$ (0.5 mL, 0.73 g, 5.75 mmol) în 1.5 mL benzen (abs.). Apoi, amestecul reactant a fost agitat

1 oră la 20°C și refluxat 1 oră. Benzenul și excesul de (COCl)₂ a fost eliminat la presiune redusă. La reziduu s-a adăugat 4.5 mL CH₂Cl₂ și 60 mg (0.71 mmol) de 3-amino-1,2,4-triazol **218** și agitat la 20°C 3 ore. Sedimentul format a fost filtrat, spălat cu CH₂Cl₂ și distilat filtratul. Reziduu (152 mg) s-a dizolvat în 1.5 mL CHCl₃ și cromatografiat pe coloană cu silicagel (4.5 g). Cu cloroform s-a eluat 49 mg amestec de acid biciclohomofarnesenoic **230** inițial și amida **239**, apoi (53 mg) de amidă **239**. La recristalizarea amestecului de acid **230** și amidă **239** din CH₃CN s-au obținut încă 10 mg de amidă. Filtratul după separarea cristalelor de amidă s-a evaporat, iar reziduu (39 mg) a fost cromatografiat pe coloană cu silicagel (1.2 g). Cu amestec de eter petroleic - eter dietilic (4 : 1) s-a eluat 7 mg (6 %) de acid **230**, iar cu amestec de eter petroleic - eter dietilic (1 : 1) s-a eluat de pe coloană 22 mg de amidă **239**. Randamentul total al amidei **239**: 85 mg (58 %). C₁₈H₂₈N₄O. Cristale albe, p.t. 144 – 145°C (din CH₃CN), [α]_D²⁴ – 39.6° (c 0.67, CHCl₃). Spectrul ¹⁵N RMN (40 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 212 (N₍₁₎ și N₍₂₎ al ciclului triazolic, 208 (N₍₄₎ al ciclului triazolic), 62 (NH₂).

Obținerea N-(Δ^{8,13}-bicyclohomofarnesenoilamino)-carbazolului (240). La soluția 102 mg (0.41 mmol) de acid biciclohomofarnesenoic **230** în 2 mL de benzen (abs.) s-a adăugat soluție (COCl)₂ (0.4 mL, 0.58 g, 4.58 mmol) în 1 mL de benzen abs. Apoi, amestecul de reacție a fost agitat 1 oră la 20°C și refluxat 1 oră. Benzenul și excesul de (COCl)₂ s-au eliminat la presiune redusă. La reziduu s-a adăugat 10 mL CH₂Cl₂ și 150 mg (0.82 mmol) de N-aminocarbazol **214c**, s-a agitat la 20°C 10 ore și refluxat 5 ore. Sedimentul format a fost filtrat și spălat cu CH₂Cl₂, filtratul fiind distilat. Reziduu (215 mg) s-a cristalizat la dizolvarea în 15 mL eter petroleic. Sedimentul cristalin a fost filtrat, spălat cu eter petroleic și s-a obținut 152 mg de amestec al amidei **240** și N-aminocarbazolul inițial **214c**. La cristalizarea acestui amestec din CH₃CN s-a obținut 104 mg (61 %) de amidă **240**. C₂₈H₃₄N₂O. Cristale albe, p.t. 276 – 277°C (din CH₃CN), [α]_D²² 8.97° (c 0.73, CHCl₃). Spectrul ¹⁵N RMN (40 MHz, DMSO – d₆, δ, ppm): 128 (N al carbazolului), 130 (NH).

Datele experimentale ale analizei cu raze X pe monocristal al compușilor 239 și 240. Seturile de date pentru cristalele compușilor **239**·CH₃CN și **240** au fost obținute la un difractometru Xcalibur E la temperatura camerei (293° K) (ω-scanarea, Mo Kα-radiație, λ = 0.71073 Å, monocromator de grafit). Parametrii celulelor elementare pentru **239**·CH₃CN și **240** au fost rafinate pe întreg setul de date experimentale. Structurile au fost descifrate prin metode directe și concretizate prin metoda patratelor specific în varianta matricelor întregi anisotrope pentru atomii ce nu conțin hidrogen conform programului SHELX-97 [134]. Pozițiile atomilor de H pe lângă atomii de N au fost găsite din sintezele diferite Fourier și concretizate isotropic. Pozițiile celorlalți atomi de H au fost calculate

geometric și concretizate isotropic folosind modelul "corpului rigid" cu $U(H) = 1.2U_{echiv.}$ ale atomilor de carbon. Tabelul 2.8 prezintă datele cristalografice și experimentale caracteristice pentru structurile **239** și **240**. Tabelul 2.9 unghiurile de torsiune. În tabelul 2.10 sunt enumerați parametrii geometrici ai legăturilor de hidrogen. Parametrii de poziție și termici ai structurilor **239** și **240** au fost depozitate în Centrul de Date Cristalografic Cambridge (corespunzător N. 1043203 și 1043204; deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Reacția acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic (230) cu $N_2H_4 \cdot H_2O$. La soluția 100 mg (0.40 mmol) acid **230** în 2 mL benzen (abs.) s-a adăugat soluție de 0.4 mL (0.58 g, 4.58 mmol) $(COCl)_2$ în 1 mL benzen, agitat 1 oră la 20°C și refluxat 1 oră. Benzenul și excesul de $(COCl)_2$ s-a înlăturat la presiune joasă. La reziduu s-a adăugat 2 mL CH_2Cl_2 , 1 mL $N_2H_4 \cdot H_2O$, s-a agitat 10 ore la temperatura camerei și refluxat 10 ore. Amestecul reactant s-a diluat cu 2 mL CH_2Cl_2 , s-a izolat excesul de $N_2H_4 \cdot H_2O$, iar stratul organic s-a spălat cu apă (3 x 1 mL), uscat, solventul s-a evaporat și s-a obținut 107 mg produs brut care a fost cromatografiat pe coloană cu silicagel (3.2 g). S-a eluat cu cloroform 30 mg (30%) de produs care a fost recrystalizat din CH_3OH și s-a obținut 25 mg dehidrazină disubstituită **243**. Apoi s-a eluat de pe coloană amestecul hidrazidelor **241** și **242**, (46 mg, 43%) (raport, 1.5 : 1, din datele 1H RMN și analiza GC-MS) (eluent $CHCl_3 - CH_3OH$, 99 : 1). Amestecul compușilor **241** și **242** a fost separat cu ajutorul HPLC (coloană semipreparativă μ BondapakTM C_{18} 10 μ m 125 Å, $CH_3OH - H_2O$ (9:1), P 0.38 psi, viteza 1 mL/min), din 15 mg amestec al compușilor **241** și **242** s-a obținut 5.2 mg (4.9%) de hidrazidă **241** și 5 mg (4.7%) de hidrazidă **242**.

Hidrazida acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic (241). $C_{16}H_{28}N_2O$. $[\alpha]_D^{17} -15.8^\circ$ (c 0.31, $CHCl_3$). Spectrul IR (ν , cm^{-1}): 3294, 3198 (NH_2), 1641, 1616 (CONH), 2923, 1532, 904 (metilena semiciclică). Spectrul 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm, J/Hz): 0.69 (3H, s, CH_3 -16), 0.81 (3H, s, CH_3 -15), 0.89 (3H, s, CH_3 -14), 1.2* (1H, m, H-5 α), 2.10 (1H, dt, J=12.9, 5.2, H-7a), 2.22 (1H, dd, J=15.9, 10.8, H-11a), 2.37* (1H, m, H-7b), 2.39* (1H, m, H-11b), 3.88 (2H, s. lărgit, NH_2), 4.47 (1H, s. lărgit, H-13a), 4.79 (1H, s. lărgit, H-13b), 7.04 (1H, s. lărgit, NH). Spectrul ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 14.52 (C-16), 19.27 (C-2), 21.70 (C-15), 24.06 (C-6), 30.44 (C-11), 33.54 (C-4), 33.56 (C-14), 37.67 (C-7), 38.91 (C-1), 39.19 (C-10), 41.96 (C-3), 52.09 (C-9), 55.12 (C-5), 106.48 (C-13), 149.19 (C-8), 174.01 (C-12). Spectrul ^{15}N RMN (40 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 128 (NH). Spectrul de masă (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} , %): 264 (M^+ , 12), 249 (94), 233 (48), 217 (28), 190 (95), 175

(47), 163 (24), 137 (64), 129 (25), 123 (52), 121 (72), 119 (49), 113 (84), 109 (65), 95 (84), 91 (87), 81 (89), 69 (83), 55 (72), 41 (100).

Hidrazida acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic (242). $C_{16}H_{30}N_2O$. $[\alpha]_D^{17}$ 6.40° (c 0.30, $CHCl_3$). Spectrul IR (ν , cm^{-1}): 3287, 3198 (NH_2), 1645, 1616 (CONH). Spectrul 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm, J/Hz): 0.81 (3H, s, CH_3 -15), 0.84 (3H, s, CH_3 -16), 0.86 (3H, s, CH_3 -14), 0.94 (3H, d, J=7.1, CH_3 -13), 0.98* (1H, m, H-5 α), 1.60* (2H, m, H-7a, H-7b), 1.82* (2H, m, H-8 α , H-9 α), 2.01 (1H, dd, J=14.2, 9.7, H-11a), 2.32 (1H, dd, J=14.2, 3.9, H-11b), 3.90 (2H, s. lărgit, NH_2), 6.70 (1H, s. lărgit, NH). Spectrul ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 15.88 (C-13), 16.54 (C-16), 17.40 (C-6), 18.38 (C-2), 21.54 (C-15), 31.27 (C-8), 32.72 (C-11), 33.34 (C-4), 33.45 (C-14), 34.44 (C-7), 38.13 (C-10), 39.39 (C-1), 42.04 (C-3), 50.41 (C-9), 56.45 (C-5), 174.51 (C-12). Spectrul ^{15}N RMN (40 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 128 (NH). Spectrul de masă (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} , %): 266 (M^+ , 0.9), 264 (2), 251 (6), 249 (6), 235 (7), 217 (7), 193 (13), 177 (9), 163 (3), 149 (4), 137 (22), 123 (33), 109 (33), 95 (33), 81 (36), 74 (100), 69 (34), 55 (35), 41 (36).

N,N' -di-($\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoil)-hidrazida (243). Cristale albe, p.t. 273-274 °C (din MeOH), $[\alpha]_D^{16}$ -3.83° (c 0.12, $CHCl_3$). Spectrul IR (ν , cm^{-1}): 3440, 3258 (NH-NH), 1645, 1616 (CONH), 2927, 1519, 902 (metilena semiciclică). Spectrul 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm, J/Hz): 0.70 (6H, s, CH_3 -16, CH_3 -16'), 0.81 (6H, s, CH_3 -15, CH_3 -15'), 0.88 (6H, s, CH_3 -14, CH_3 -14'), 1.21* (2H, m, H-5 α , H-5' α), 2.40* (2H, m, H-9, H-9'), 2.40* (4H, m, H-11a, H-11'a; H-11b, H-11'b), 4.51 (2H, s. lărgit, H-13a, H-13'a), 4.80 (2H, s. lărgit, H-13b, H-13'b), 8.40 (2H, s. lărgit, 2NH). Spectrul ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 14.54 (C-16), 19.30 (C-2), 21.72 (C-15), 24.08 (C-6), 30.32 (C-11), 33.34 (C-4), 33.56 (C-14), 37.66 (C-7), 38.98 (C-1), 39.25 (C-10), 42.03 (C-3), 52.00 (C-9), 55.16 (C-5), 106.75 (C-13), 148.92 (C-8), 169.52 (C-12). Spectrul ^{15}N RMN (40 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 134 (NH). HR-EI-MS: Găsit, 497.4108. $C_{32}H_{52}N_2O_2$. Calculat, 496.7750.

Obținerea acetatului de $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesen-12-il (245). La soluția 2 g (6.75 mmol) de monoacetat al sclaradiolului **244** [137, 138] în 18 mL CH_3CN (abs.) s-a adăugat 5.3 mL (5.78 g, 34.3 mmol) Me_3SiSO_3Me și s-a agitat 5 ore la 20°C. Apoi la amestecul reactant s-a adăugat 100 mL de apă și 300 mL de eter dietilic, s-a agitat, stratul apos s-a separat, iar cel eteric – spălat cu soluție de $NaHCO_3$ (3 x 30 mL), cu apă (3 x 30 mL), uscat, eterul evaporat și s-a obținut 1.6 g (85%) amestec de izomeri cu legături duble $\Delta^{8,9}$, $\Delta^{7,8}$ și $\Delta^{8,13}$ în raport 85 : 11 : 2 (datele spectrelor 1H RMN și analizei GC-MS). Amestecul de izomeri (1 g) a fost cromatografiat pe coloană cu silicagel (100 g). Cu amestec de EP – eter dietilic (98.5 : 1.5) s-au eluat 0.8 g de izomer cu legătura dublă în

poziția C-8 – C-9 (**245**). Datele spectrelor IR, ^1H , ^{13}C – RMN și spectrelor de masă ale acestui compus corespund în totalitate cu cele publicate în [142].

Obținerea $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesen-12-olului (246**).** La 0.46 g (16.5 mmol) de acetat **245** s-a adăugat soluția 0.46 g (82.0 mmol) KOH în 14 mL MeOH și agitat 2 ore la 20°C. Apoi metanolul s-a evaporat la presiune joasă, la reziduu s-au adăugat 25 mL de apă și 50 mL de eter dietilic, s-a agitat, stratul eteric s-a separat, iar cel apos – extras cu eter dietilic (3 x 15 mL). Extractul eteric unificat s-a spălat cu apă (5 x 10 mL), uscat, eterul evaporat și s-au obținut 386 mg (99 %) de alcool **246**. $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{16}$ 95.2° (c 1.39, CHCl_3). Spectrul IR (CHCl_3 , ν , cm^{-1}): 3306, 1036, 1019 (OH). Spectrul ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, δ , ppm): 0.83 (3H, s, CH_3 -15), 0.88 (3H, s, CH_3 -14), 0.95 (3H, s, CH_3 -16), 1.09 (1H, dd, $J=12.6, 6.1$, H-5 α), 1.61 (3H, c, CH_3 -13), 1.96 (1H, dd, $J=17.7, 6.5$, H-7a), 2.05 (1H, td, $J=17.7, 10.9, 7.0$, H-7b), 2.24 (1H, td, $J=13.3, 9.7, 6.2$, H-11a), 2.39 (1H, td, $J=13.3, 9.8, 6.9$, H-11b), 3.59 (1H, td, $J=16.5, 9.7, 6.2$, H-12a), 3.62 (1H, td, $J=16.5, 9.8, 6.9$, H-12b). Spectrul ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 19.00 (C-2), 19.02 (C-6), 19.94 (C-13), 20.09 (C-16), 21.70 (C-15), 31.50 (C-11), 33.32 (C-14), 33.34 (C-4), 33.66 (C-7), 37.15 (C-1), 38.68 (C-10), 41.73 (C-3), 51.69 (C-5), 62.64 (C-12), 128.56 (C-8), 136.19 (C-9). Spectrul de masă (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} , %): 236 (M^+ , 40), 221 (63), 203 (26), 191 (97), 177 (42), 163 (34), 151 (41), 135 (43), 121 (85), 107 (88), 95 (100), 79 (61), 69 (55), 55 (54), 41 (69).

Obținerea $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesen-12-alului (247**).** La soluția 0.24 g (1.01 mmol) de alcool **246** în 10 mL CH_2Cl_2 s-a adăugat la agitare și răcire pe baie de gheață 0.6 mL (0.66 g, 8.45 mmol) DMSO (abs.) și 0.97 g (6.83 mmol) P_2O_5 . Peste 10 min s-a scos balonul de reacție din gheață și s-a continuat agitarea la temperatura camerei timp de 45 min. Apoi s-a adăugat 0.72 mL (0.52 g, 5.14 mmol) Et_3N la răcire pe baie de gheață, s-a agitat 10 min pe baia de gheață și 45 min la temperatura camerei, după care s-a picurat 3 mL H_2O și 3 mL acid clorhidric de 5%, cu răcire pe gheață, apoi s-a extras cu CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). Extractul s-a spălat cu apă (2 x 8 mL), uscat, iar solventul s-a evaporat și obținut 0.23 g de produs care conform analizei GC-MS conține 95% de aldehydă **247**. $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{16}$ 138.6° (c 1.40, CHCl_3). Spectrul IR (ν , cm^{-1}): 1723 (CHO). Spectrul ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm, J/Hz): 0.84 (3H, s, CH_3 -15), 0.90 (3H, s, CH_3 -14), 0.94 (3H, s, CH_3 -16), 1.55 (3H, s, CH_3 -13), 1.19* (1H, m, H-5 α), 3.05, 3.11 (fiecare 1H, sistema AB-, $J=17.1$, H-11a, H-11b), 9.53 (1H, t, $J=2.3$, H-12). Spectrul ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 18.89 (C-2, C-6), 19.77 (C-16), 19.93 (C-13), 21.58 (C-15), 33.19 (C-14), 33.29 (C-4), 33.86 (C-7), 37.22 (C-1), 38.46 (C-10), 41.49 (C-3), 43.18 (C-11), 51.70 (C-5), 131.25 (C-8), 132.15 (C-9), 201.43 (C-12). Spectrul de

masă (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} , %): 234 (M^+ , 17), 219 (32), 201 (43), 190 (95), 175 (100), 163 (23), 149 (50), 133 (21), 123 (43), 105 (60), 91 (55), 79 (36), 69 (39), 55 (35), 41 (47).

Obținerea acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenoic (248). La soluția 0.23 g (0.98 mmol) de aldehydă **216** în 23 mL *t*-C₄H₉OH și 5 mL 2-metil-but-2-enă s-a adăugat la agitare timp de 10 min soluția 1.13 g (12.5 mmol) NaClO₂ și 1.15 g (7.37 mmol) NaH₂PO₄·2H₂O în 10 mL de apă. Apoi s-a agitat 2 ore la 20°C, solvenții s-au evaporat din amestecul reactant la presiune joasă, la reziduu s-a adăugat 25 mL de apă, s-a acidulat cu acid clorhidric de 10% și extras cu eter dietilic (3 x 50 mL). Extractul eteric s-a spălat cu apă (3 x 15 mL), uscat, eterul evaporat și s-a obținut 0.24 g de produs care conform datelor analizei GC-MS, conține 97% de acid **248**. C₁₆H₂₆O₂. [α]_D¹⁷ 70.2° (c 1.44, CHCl₃). Spectrul IR (ν , cm⁻¹): 2670, 1703 (COOH). Spectrul ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ , ppm, J/Hz): 0.83 (3H, s, CH₃-15), 0.89 (3H, s, CH₃-14), 0.93 (3H, s, CH₃-16), 1.21 (1H, dd, J=12.6, 1.90, H-5 α), 1.59 (3H, s, CH₃-13), 2.02 (1H, dd, J=18.6, 6.2, H-7a), 2.13 (1H, dd, J=18.6, 11.3, H-7b), 3.01 (1H, d, J=17.3, H-11a), 3.14 (1H, d, J=17.3, H-11b), 9.58 (1H, s. lărgit, OH). Spectrul ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 18.86 (C-2), 18.89 (C-6), 19.73 (C-16), 20.10 (C-13), 21.61 (C-15), 32.94 (C-11), 33.13 (C-14), 33.27 (C-4), 33.56 (C-7), 36.26 (C-1), 38.58 (C-10), 41.48 (C-3), 51.38 (C-5), 130.78 (C-8), 133.42 (C-9), 178.85 (C-12). Spectrul de masă (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} , %): 250 (M^+ , 35), 235 (66), 190 (100), 175 (96), 165 (79), 153 (27), 139 (67), 119 (77), 105 (77), 91 (72), 79 (46), 69 (42), 55 (39), 41 (66).

Obținerea hidrazidei acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenoic (250). La soluția 100 mg (0.40 mmol) acid **248** în 2 mL benzen (abs.) s-a adăugat 0.4 mL (0.58 g, 4.58 mmol) (COCl)₂ în 1 mL benzen, s-a agitat la 20°C 1 oră și refluxat 1 oră. Benzenul și excesul de (COCl)₂ s-a înlăturat la presiune joasă. La reziduu s-au adăugat 2 mL CH₂Cl₂ și 1 mL N₂H₄·H₂O, agitat 2 ore la 20°C și refluxat 7 ore. Amestecul reactant s-a diluat cu 2 mL CH₂Cl₂, s-a separat excesul de N₂H₄·H₂O, stratul organic s-a spălat cu apă (3 x 1 mL), uscat, solventul s-a evaporat și s-au obținut 89 mg de produs, din care prin cromatografie pe coloană cu silicagel (2.7 g), s-a obținut 76 mg (65%) de hidrazidă **250** (eluent CHCl₃ – CH₃OH (49:1)). C₁₆H₂₈N₂O. [α]_D²⁰ 22.1° (c 1.3, CHCl₃). Spectrul IR (ν , cm⁻¹): 3425, 3291 (NH₂), 1655, 1626 (CO-NH). Spectrul ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ , ppm, J/Hz): 0.83 (3H, s, CH₃-15), 0.90 (3H, s, CH₃-14), 0.94 (3H, s, CH₃-16), 0.95* -1.80* (8H, m), 1.14 (1H, dd, J=21.0, 12.7, H-5 α), 1.59 (3H, s, CH₃-13), 2.07 (2H, m, H-7a, H-7b), 2.94 (1H, d, J=17.4, H-11a), 3.09 (1H, d, J=17.4, H-11b), 3.86 (2H, s. lărgit, NH₂), 7.03 (1H, s. lărgit, NH). Spectrul ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 18.74 (C-2), 18.77 (C-6), 19.84 (C-16), 20.15 (C-13), 21.58 (C-15), 33.19 (C-14),

33.32 (C-4), 33.50 (C-7), 34.37 (C-11), 36.01 (C-1), 38.80 (C-10), 41.47 (C-3), 51.87 (C-5), 131.68 (C-7), 134.73 (C-8), 172.16 (C-12). Spectrul ^{15}N RMN (40 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 127 (NH). Spectrul de masă (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} , %): 264 (M^+ , 23), 249 (31), 232 (38), 190 (100), 175 (81), 163 (50), 149 (35), 135 (31), 121 (50), 105 (59), 91 (52), 69 (41), 55 (39), 41 (47).

Obținerea esterului etilic al acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenoic (251). La soluția 100 mg (0.40 mmol) acid **248** în 2 mL benzen (abs.) s-a adăugat soluție 0.4 mL (0.58 g, 4.58 mmol) $(\text{COCl})_2$ în 1 mL benzen, s-a agitat la temperatura de 20°C 1 oră și s-a refluxat 1 oră. Benzenul și excesul de $(\text{COCl})_2$ s-a înlăturat la presiune joasă, apoi la reziduu s-a adăugat 2 mL etanol (abs.), 1 mL (1.03 g, 20.5 mmol) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ și agitat la 20°C 7 ore. Apoi s-a diluat amestecul reactant cu 10 mL H_2O și extras cu etilacetat (3 x 15 mL). Extractul s-a spălat cu apă (3 x 5 mL), uscat, iar etilacetatul evaporat și s-a obținut 97 mg de produs, care a fost cromatografiat pe coloană cu silicagel (2,9 g). Cu amestec de eter petroleic – eter dietilic (19:1) s-a eluat 60 mg (55%) de eter dietilic **251**. $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2$. $[\alpha]_{\text{D}}^{17}$ 79.8° (c 1.41, CHCl_3). Spectrul IR (ν , cm^{-1}): 1738, 1154 (CO_2Et). Spectrul ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm, J/Hz): 0.83 (3H, s, CH_3 -15), 0.89 (3H, s, CH_3 -14), 0.93 (3H, s, CH_3 -16), 1.25 (3H, t, $J=7.3$, CH_3 -18), 1.57 (3H, s, CH_3 -13), 2.95 (1H, d, $J=16.8$, H-11a), 3.07 (1H, d, $J=16.8$, H-11b), 4.12 (2H, m, (2 x H-17)). Spectrul ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 14.24 (C-18), 18.93 (C-2), 18.94 (C-6), 19.74 (C-16), 20.07 (C-13), 21.63 (C-15), 33.13 (C-11), 33.17 (C-14), 33.27 (C-4), 33.61 (C-7), 36.28 (C-1), 38.54 (C-10), 41.54 (C-3), 51.39 (C-5), 60.30 (C-17), 130.14 (C-8), 133.92 (C-9), 172.96 (C-12). Spectrul de masă (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} , %): 278 (M^+ , 18), 263 (25), 217 (10), 205 (14), 190 (100), 175 (91), 163 (28), 147 (16), 133 (22), 119 (42), 105 (46), 91 (34), 79 (21), 55 (21), 41 (27).

***N*-Carbamimidoil-2-((8aS)-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)-acetamida (252) și (S)-*N,N'*-(iminometilene)-bis-(2-((8aS)-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)-acetamida (253).**

Clorhidratul de guanidină (131 mg, 1.37 mmol) a fost dizolvat în 3.6 mL amestec de DMF-dioxan anhidru (1 : 1) și s-a tratat cu terț-butoxid de potasiu (160 mg, 1.43 mmol) în atmosferă de argon. Acest amestec a fost agitat la 50°C timp de 1 oră și s-a răcit apoi până la temperatura camerei. În mod separat acidul $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenoic **248** (170 mg, 0.68 mmol), s-a dizolvat în 3.5 mL DMF (abs.), apoi a fost activat cu adăugarea CDI (132 mg, 0.81 mmol) pe porțiuni, la temperatura camerei. După ce a fost agitat timp de o oră, acidul activat a fost adăugat prin picurare la soluția guanidinei și amestecul reactant a fost agitat timp de 28 ore la temperatura camerei. Reacția a fost

stopată prin adăugarea apei reci (0°C, 15 mL) și apoi extrasă cu EtOAc (3 x 25 mL). Extractul a fost spălat cu soluție de NaCl (2 x 8 mL), uscat, și evaporat sub presiune redusă pentru a fi obținut produsul brut (180 mg), care a fost cromatografiat pe coloană cu silicagel (4.8 g). Eluarea cu CHCl₃ a dat acidul inițial nereacționat **248** (69 mg), care poate fi utilizat în mod repetat în experimentul următor.

Eluarea cu amestecul de cloroform-metanol (19 : 1) a dat diacilguanidina **253** (16 mg, 9%) sub formă de cristale de culoare albă (Et₂O), p.t. 71-72 °C. $[\alpha]_D^{17} + 19.4^\circ$ (c 0.74, CHCl₃). Spectrul IR (CHCl₃, ν , cm⁻¹): 3120, 2989, 2926, 2866, 1702, 1602, 1531, 1482, 1439, 1394, 1378, 1327, 1256, 1094, 1062, 930, 824, 747, 661. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ , ppm): 0.81 (6H, s, CH₃-15, CH₃-15'), 0.86 (6H, s, CH₃-14, CH₃-14'), 0.89 (6H, s, CH₃-16, CH₃-16'), 1.53 (6H, s, CH₃-13, CH₃-13'), 2.02 (4H, m, H-7, CH₃-7'), 3.16 (2H, d, 17.8 Hz, H-11, CH₃-11') și 3.24 (2H, d, 17.8 Hz), 7.11 (2H, s, 2x NH), 7.70 (1H, s, C=NH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ , ppm): 18.8 (C-2, C-2'), 18.9 (C-6, C-6'), 19.8 (C-16, C-16'), 20.2 (C-13, C-13'), 21.5 (C-15, C-15'), 33.0 (C-14, C-14'), 33.2 (C-4, C-4'), 33.5 (C-7, C-7'), 36.1 (C-11, C-11'), 36.4 (C-1, C-1'), 38.5 (C-10, C-10'), 41.5 (C-3, C-3'), 51.3 (C-5, C-5'), 121.9 (C-8, C-8'), 135.1 (C-9, C-9'), 154.4 (C=NH), 176.4 (2 x (C=O)). HR-EI-MS m/z (pos): găsit 291.2381. C₃₃H₅₃N₃O₂. Calculat 523.8006. Analiza elementală: calculat pentru C₃₃H₅₃N₃O₂: C, 75.67; H, 10.20; N, 8.02. Găsit: C, 75.57; H, 10.01; N, 7.78.

Eluarea cu amestec de CHCl₃-CH₃OH (9 : 1) a dat monoacilguanidina **252** (64 mg, 32%) substanță solidă de culoare albă (CH₃CN), p.t. 149-151 °C. $[\alpha]_D^{17} + 60.6^\circ$ (c 1.73, CHCl₃). IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3413, 3363, 3057, 2942, 2922, 2868, 1657, 1599, 1584, 1520, 1456, 1356, 1268, 757. Spectrul ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz, δ , ppm): 0.80 (3H, s, CH₃-15), 0.87 (6H, s, CH₃-14, 16), 1.47 (3H, s, CH₃-13), 1.97 (2H, m, H-7), 2.83 (1H, d, 16.6 Hz, H-11) și 2.92 (1H, d, 16.6 Hz H-11), 7.07 (4H, s lărgit, 2NH și NH₂). Spectrul ¹³C RMN (DMSO-d₆, 100 MHz, δ , ppm): 19.0 (C-2), 19.2 (C-6), 20.2 (C-13), 20.5 (C-16), 21.9 (C-15), 33.4 (C-4), 33.6 (C-14), 33.7 (C-7), 36.1 (C-1), 38.5 (C-10), 39.5 (C-11), 41.8 (C-3), 51.5 (C-5), 127.2 (C-8), 136.9 (C-9), 162.5 (C=NH), 184.1 (C=O). HR-EI-MS m/z (pos): găsit 291.2383. C₁₇H₂₉N₃O. Calculat 291.4356. Analiza elementală: calculat pentru C₁₇H₂₉N₃O: C, 70.06; H, 10.03; N, 14.45. Găsit: C, 69.81; H, 9.73; N, 14.18.

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 surse naturale a terpenoidelor ce conțin azot, care posedă activitate biologică semnificativă [143-152]. Printre alte numeroase activități biologice, sesquiterpenoidele naturale, semisintetice sau sintetice s-au dovedit a avea activitate antimicrobiană bună [153].

Recent, au fost raportate rezultate reușite privind identificarea compușilor noi antimicrobieni care conțin ciclul diazinic în calitate de fragment farmacofor [79, 80]. Pentru a încerca de a crește potențialul compușilor cu proprietăți antimicrobiene, s-a decis de a combina efectul biologic al terpenoidelor și al diazinelor, intenționând să se obțină substanțe cu o activitate mai bună, tolerați bine de organism, având toxicitate scăzută și efectele secundare minime (Figura 2.19).

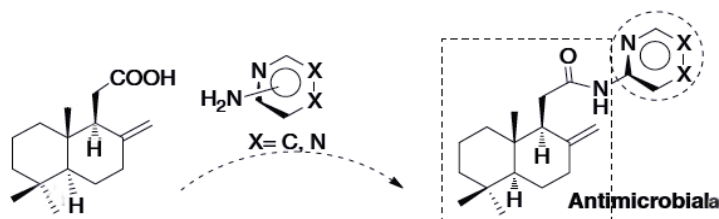


Fig. 2.19. Designul fragmentelor în clasa derivaților SHSD (sesquiterpenoidă homodrimanică cu schelet diazinic)

În acest scop, cinci dintre compușii noi sintetizați derivați ai acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic **230**, au fost testați la 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*).

Screeningul preliminar a fost efectuat pe testul de difuzie prin agar [126], folosind substanța nutritivă agar mediu (agar Mueller-Hinton pentru teste antibacteriene și agar Sabouraud pentru teste antifungice). Ampicilina, cloramfenicolul și nistatina au fost utilizate ca medicamente de referință.

Tabelul 2.11 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 [111].

Tabelul 2.11. Activitatea antimicrobiană a derivaților SHSD **232-236**

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>
232	15	18	10	7	12	0	0	0	0
233	15	0	10	0	0	0	0	0	0
234	14	19	12	7	10	0	0	0	0
235	10	0	0	0	0	10	0	0	0
236	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

După cum se vede în Tabelul 2.11, toți compușii testați au activitate antibacteriană bună împotriva tulpinilor Gram-pozitive *S. aureus* și *B. cereus*. Dacă comparăm activitatea sesquiterpenoidelor homodrimanice cu schelet diazinic **232-234**, cu cea a sesquiterpenoidelor homodrimanice fără schelet diazinic **236**, am putea observa o creștere spectaculoasă a activității antibacteriene a compușilor SHSD, influența scheletului diazinic fiind sigură. În timp ce, compușii SHSD au o bună activitate împotriva a cinci tulpini bacteriene (*S. aureus*, *S. lutea*, *B. cereus*, *B. subtilis*, *E. coli*), sesquiterpenoida homodrimanică fără schelet de diazină **236**, manifestă activitate împotriva a numai două bacterii Gram-pozitive (*S. aureus* și *B. cereus*). În seria SHSD **232-235** am observat că, derivații pirimidinici **232**, **234** au o activitate mai bună decât derivatul pirazinic **233** și că, monoacil-amidele **232-234** au de asemenea o mai bună activitate comparativ cu *bis*-acilamida **235**. Așa cum se arată în Tabelul 2.11, nici unul dintre compușii testați nu are activitate antifungică.

Activitățile antibacteriene și antifungice ale compușilor noi au fost evaluate prin testul de difuzie cu agar [111]. Suspensia microbiană (turbiditate 0,5 McFarland standard) a fost amestecată (raportul 1/10) cu agar nutrient (agar Mueller-Hinton pentru teste antibacteriene, respectiv agar Sabouraud pentru teste antifungice). Cilindrii de oțel inoxidabil steril (cu diametrul interior de 5 mm și înălțimea de 10 mm) aplicat pe suprafața de agar în ceșcuțe Petri. Fiecare compus (10 mg / mL în dimetilsulfoxid, 0,1 mL) a fost adăugat într-un nou cilindru. După 24 h de incubare la 30 °C pentru bacterii și 48 de ore de incubare la 28 °C pentru ciuperci, a fost măsurat diametrul zonei de inhibare (mm) (Tabelul 2.11). Ampicilina (25 lg / disc), cloramfenicol (30 lg / disc), și Nistatina (100 lg /

disc) au fost achiziționate de la Himedia (Mumbai, India) și au fost utilizate ca medicamente de referință pentru teste antibacteriene și antifungice. Toate experimentele s-au efectuat în triplicat; rezultatele au fost exprimate ca diametrul zonelor de inhibare (mm).

Triazinele, obținute în baza 1,2,4-triazolului, manifestă un spectru larg de bioactivitate: antivirală, antimicrobiană, antifungică, antitumorală, anticonvulsivă, antimalarică și antiinflamatoare [87]. De asemenea sunt cunoscute date că derivații carbazolului manifestă activitate antimicotică și antitumorală [88, 89].

După cum arată datele obținute în urma analizei bioactivității amidelor acidului biciclohomofarnesenoid, ce conțin ciclurile pirimidinei și pirazinei, acestea manifestă activitate antibacteriană destul de bună [111], de aceea au fost continuate cercetările în vederea sintezei amidelor acidului $\Delta^{8,13}$ -bicyclohomofarnesenoid **239** și **240** ce conțin fragmente farmacofore, ciclurile 1,2,4-triazolului și carbazolului, pentru a uni potențialul biologic activ al structurii homodrimanice cu cel al heterociclurilor corespunzătoare [118].

Căutarea surselor noi de antioxidanți naturali care pot fi utilizate în profilaxia și tratamentul diferitor maladii umane, rămâne a fi o tendință actuală a cercetărilor moderne. Literatura de specialitate, descrie tendința din ultimul timp în vederea sintezei substanțelor cu proprietăți antioxidante și atrage atenția, ca alternativă a sintezei chimice.

Studiul dat, descrie rezultatele originale ale cercetării ce ține de posibilitatea modificării proprietății antioxidante a biomasei de *Nostoc linckia* prin acțiunea compușilor chimici obținuți. Proprietățile amidelor noi obținute **239**, **240** cu schelet hibrid terpenic și azaheterociclic prezintă interes pentru biotehnologie în calitate de stimulatori a 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) [154, 155].

Acești compuși, **239** și **240**, 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 2.12 [118].

Tabelul 2.12. Activitatea antioxidantă a extractului etanolic de 70% (1 μg / mL) din biomasa *Nostoc linckia* obținută din stimularea chimică

Compușii	Concentrația compușilor, g/L	Activitatea antioxidantă, % Inhibarea DPPH
Proba de control	-	28.03 \pm 0.72
239	0.050	60.14 \pm 1.09
	0.060	67.44 \pm 1.15
	0.100	59.16 \pm 2.04
240	0.050	64.35 \pm 0.98
	0.060	76.41 \pm 1.69
	0.100	71.24 \pm 1.48

După cum reiese din tabel, este evidentă creșterea activității antioxidante a extractului etanolic de 70% alcool etilic cu concentrația 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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.

Datele obținute în urma testărilor la activitate antioxidantă și metoda de obținere a acestor compuși au fost brevetate [154, 155]. Invenția se referă la revendicarea metodei de sinteză a compușilor bioactivi, cu schelet hibrid terpenic și azaheterociclic, precum și la un procedeu de cultivare a cianobacteriei *Nostoc linckia* cu utilizarea acestuia. Procedeu de cultivare a cianobacteriei este realizat pe un mediu nutritiv ce conține, macroelemente g/L: KNO_3 – 0.51; K_2HPO_4 – 0.45; NaHCO_3 – 0.05; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 0.1; CaCl_2 – 0.11; microelemente, mg/L: $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 0.0005; MnSO_4 – 0.002; H_3BC_3 – 0.0085; $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ – 0.00009; EDTA – 0.00475; compușii **239** și **240** 0.060 ... 0.062 și apă distilată până la 1L, la temperatura de 23...25°C și iluminarea de 2000...3000 lx. Rezultatul obținut în urma cultivării constă în majorarea activității antioxidante a biomasei de cianobacterie studiată.

Cercetând activitatea biologică *in vitro* a amidelor **232-236** ce conțin ciclurile pirimidinei și pirazinei, pornind de la acidul $\Delta^{8,13}$ -biciclohomonofarnesenoid **230**, s-a demonstrat că acești compuși manifestă activitate antibacteriană pronunțată. Din datele testelor activității antioxidante, s-a constatat că amidele **239**, **240** acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomonofarnesenoid care conțin ciclurile 1,2,4-triazolului și carbazolului prezintă interes pentru biotehnologie în calitate de stimulatori ai activității antioxidante a biomasei cianobacteriei *Nostoc linckia*.

2.6. Concluzii la capitolul 2

1. În premieră au fost elaborate metode eficiente de obținere a acizilor drimenoic și biciclohomofarnesenoici, intermediari valoroși în sinteza compușilor ce contin azot.

2. Pentru prima dată au fost sintetizate amidele acidului izodrimenoic **215a-c**, **219** și amidele acidului albicanoic **220**, **221** care conțin ciclurile pirimidinei, pirazinei, 1,2,4-triazolului și carbazolului, și prezintă interes în calitate de compuși cu potențială activitate biologică. Reacția acestora implică *N*-acilarea directă a diazinelor, cu cloranhidrida acidului drimenoic. S-a stabilit că, în condițiile reacției acidului drimenoic cu clorura de oxalil are loc izomerizarea legăturii duble C-7 – C-8, ceea ce duce la obținerea amidelor acidului izodrimenoic și amidelor acidului albicanoic. S-a constatat că, în cazul 3-amino-1,2,4-triazolului, amina a reacționat cu cloranhidrida acidului izodrimenoic în formă tautomeră, iar amida obținută conține grupa NH₂- și legătura dublă semiciclică.

3. În premieră au fost sintetizate amidele acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic **232-235**, **239** și **240** care conțin ciclurile pirimidinei, pirazinei, 1,2,4-triazolului și carbazolului. Pentru sinteza acestora au fost abordate două strategii, conform primei, cloranhidrida acidului biciclohomofarnesenoic a fost tratată cu aminele respective, cea de-a doua metodă presupunând tratarea directă a acidului cu aminele corespunzătoare în prezența dicitlocarbodiimidei. S-a stabilit că, în cazul 2-aminopirimidinei, în afară de monoacil-amidă, ca produs principal se formează *bis*-acilamida. Acest fenomen este datorat amplasării grupei aminice între cei doi atomi de azot a inelului pirimidinic care are un efect electronic inductiv, în urma căruia se activează grupa amino.

4. Determinarea activității biologice *in vitro* a amidelor acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenoic **232-235** ce conțin ciclurile pirimidinei și pirazinei a dovedit că, acești compuși manifestă activitate antibacteriană pronunțată împotriva a șase tulpini de bacterii Gram- pozitive și Gram-negative, respectiv a trei tulpini fungice. Amidele **239** și **240** care conțin ciclurile 1,2,4-triazolului și carbazolului manifestă activitate antioxidantă față de biomasa de *Nostoc linckia*.

5. Pentru prima dată s-a realizat sinteza hidrazidelor acizilor biciclohomofarnesenoici, compuși cu potențial înalt de activitate biologică.

6. Reieșind din acidul $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenoic s-a efectuat sinteza a 2 derivați guanidinici **252** și **253**, în urma testărilor s-a stabilit că, guanidina **252** manifestă un nivel foarte

înalt de activitate antiproliferativă și citotoxică, atât față de fibroplastomele normale MRC5, cât și celulelor de adenocarcinoma de colon.

7. Structura compușilor obținuți a fost demonstrată fără echivoc prin analize elementale și spectrale, precum și prin intermediul analizei cu raze X pe monocristal.

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

Multe sesquiterpenoide drimanice manifestă un spectru larg de activitate biologică [1, 39]. Sinteza și studiul activității biologice ale compușilor drimanici cu conținut de azot, prezintă interes științific deosebit, deoarece introducerea unuia sau câtorva atomi de azot în moleculă, de cele mai dese ori presupune mărirea activității biologice comparativ cu cea inițială. Așadar, fragmentele farmacofore atașate pe molecula terpenică vor menține actuale aceste cercetări.

După cum a fost relatat și în sinteza datelor din literatura de specialitate, 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 [47-49, 56].

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. Pentru 7-ceto- și 7-hidroxilabdanoide sunt relevante proprietățile antibacteriene, antifungice și citotoxice [156]. 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 grupa amină și obținerea produsului guanidinic al 8 α -hidroxi-11-dihomodriman-12-aminei din norambreinolidă

Conform datelor literaturii de specialitate, până în prezent au fost sintetizate un număr mic de amine drimanice. Urones și col. [40] au obținut aminodiolul **254** și derivații acestuia, iar Barrero și col. [45] – aminoalcoolul **255** și derivații acestuia. Mai târziu a fost efectuată sinteza drim-7-en-11-aminei **139** reieșind din drimenolul **135** [41].

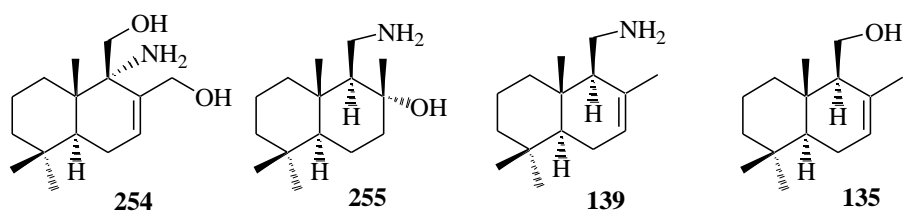
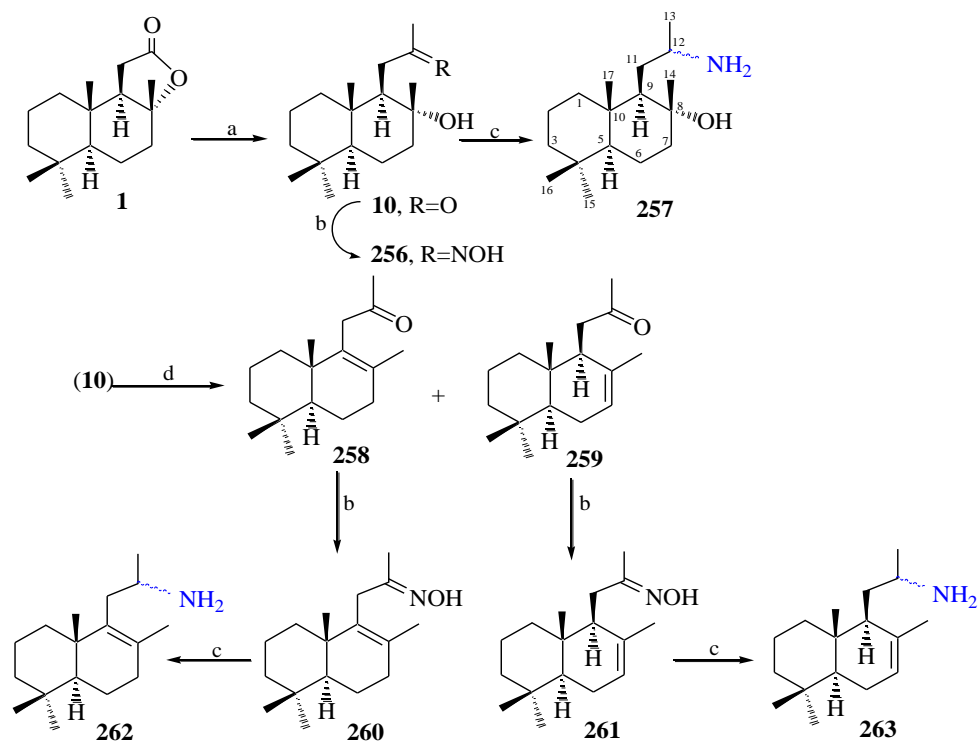


Fig. 3.1. Derivați ai aminelor drimanice

3.1.1. Sinteza sesquiterpenoidelor 11-dihomodriman-12-aminice din norambreinolidă

Continuând cercetările în domeniul sintezei sesquiterpenoidelor drimanice și homodrimanice ce conțin azot [41], a fost obținut un șir de sesquiterpenoide ce conțin grupa $-NH_2$ [157, 158]. Pornind de la norambreinolida **1** comercial accesibilă a fost obținută 8 α -hidroxi-11-dihomodriman-12-ona **10** și produsele deshidratării acestei cetone cu legătură dublă în poziția C-7 – C-8 **259** și C-8 – C-9 **258**. Oximele acestor cetone **260**, **261** au fost reduse cu $LiAlH_4$ la aminele corespunzătoare (Figura 3.2).



Reagenți și condiții de reacție: a) CH_3Li , Et_2O , $20^\circ C$, 15 min, 65%; b) $NH_2OH \cdot HCl$, $EtOH/Py$ (1:1), $20^\circ C$, 24 h, 97-99%; c) $LiAlH_4$, THF, $65^\circ C$, 10 h, 53-58%; d) Amberlist-15, CH_2Cl_2 , $20^\circ C$, 20 h, 95%.

Fig. 3.2. Sinteza sesquiterpenoidelor 11-dihomodriman-12-aminice din norambreinolidă

Etapa cheie în sinteza aminelor dihomodrimanice **257**, **262**, **263** din norambreinolida **1** este reacția de reducere a oximelor **256**, **260** și **261** cu $LiAlH_4$ în tetrahidrofuran.

Hidroxicetona **10** a fost obținută pornind de la norambreinolida **1**, la fel cum este descris în lucrarea recentă [26]. Cetona a fost în continuare deshidratată cu ajutorul "Amberlist – 15" cu formarea amestecului de cetone nesaturate **258** și **259** care au fost separate prin cromatografie pe coloană cu silicagel. În rezultat au fost obținute cetonele **258** și **259**, în mod individual, cu randamente de 67% și 28%. Cetonele **10**, **258** și **259** au fost oximate la acțiunea cu $NH_2OH \cdot HCl$ în amestec de etanol și piridină. Conform datelor CSS, spectrelor 1H , ^{13}C și ^{15}N RMN oximele acestor

cetone reprezintă amestecuri de *Z*- și *E*- izomeri, iar în reacția de reducere cu LiAlH_4 s-au utilizat în formă de ambii izomeri, deoarece este cunoscut că izomerul *Z*- în soluție ușor se transformă în izomerul *E*- [11, 159]. Datele spectrale ale oximei **256** sunt redată anterior [72], iar a cetonei **258** și oximei **260** în lucrarea [25]. Cetona **259** a fost obținută pentru prima dată în 1967 [160] la interacțiunea hidroxicetonei **10** cu complexul $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$ cu randament de 7% și nu s-a caracterizat spectral. Oxima **261** a acestei cetone mai devreme nu a fost descrisă. După cum vedem din datele spectrelor ^1H și ^{13}C RMN, aminele **257**, **262** și **263** au fost obținute sub formă de amestec a doi epimeri la C-12. În cazul aminoalcoolului **257** amestecul epimerilor nu a fost posibil de separat, iar epimerii aminelor **262** și **263** au fost izolați din amestecuri în formă individuală cu ajutorul cromatografiei pe coloană. Așadar, datele spectrale obținute pentru precursorii aminelor în totalitate corespund celor din literatura de specialitate.

Structura cetonei **259** a fost demonstrată din datele spectrelor IR, ^1H , ^{13}C RMN. Astfel, în spectrul ^1H RMN al 11-dihomodrim-7-en-12-onei **259**, se evidențiază semnalele singlet caracteristice protonilor ce aparțin grupelor metil din pozițiile C-13, C-15, C-16, C-17, de asemenea, se evidențiază semnalul multiplu al protonilor grupei metil din poziția C-14, semnalele dublet de dublete ale protonilor din C-5, C-11, semnale singlet lărgit pentru pozițiile protonilor la H-7 și H-9. Structura scheletului carbonic al compusului **259** a fost confirmată și din datele spectrului ^{13}C RMN prin prezența semnalelor ce aparțin atomilor de carbon al grupelor metil din pozițiile C-13, C-14, C-15, C-16, C-17, grupelor metilen din pozițiile C-1, C-2, C-3, C-6, C-11, semnalele atomilor de carbon trisubstituiți din poziție C-5, C-7, C-9, și cele ale atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-4, C-8, C-10, C-12. Toate aceste date spectrale corespund pentru structura chimică a acestei cetone și sunt redată în tabelul 3.1 și 3.2.

Din spectrele caracterizate pentru oximele noi obținute putem demonstra structura izomerului *Z*- al oximei **261**: spectrul IR evidențiază semnalele vibrațiilor de valență la 956 cm^{-1} pentru grupa (N-O), 1652 cm^{-1} pentru grupa (C=N), 3233 cm^{-1} pentru grupa (OH). În spectrul ^1H RMN se evidențiază semnalele singlet ale deplasărilor chimice pentru protonii caracteristici grupelor metil din pozițiile C-13, C-15, C-16, C-17, triplet de dublete al protonilor la C-1 α , C-3 α , singlet lărgit pentru protonii grupei metil din poziția C-14, ai protonilor la H-7 și al protonului caracteristic grupei OH, semnalele multiplu ai protonilor H-1 β , H-6, H-2 α , H-3 β . Structura scheletului carbonic al compusului **261** a fost confirmată din datele spectrului ^{13}C RMN prin evidențierea semnalelor ce aparțin grupelor metil din pozițiile C-13, C-14, C-15, C-16, C-17, grupelor metilen din pozițiile C-1,

C-2, C-3, C-6, C-11, semnalele atomilor de carbon trisubstituiți din poziție C-5, C-7, C-9 și cele ale atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-4, C-8, C-10, C-12 (Tabelele 3.1 și 3.2).

Spectrul ^{15}N RMN al oximei **261** prezintă semnalul ce confirmă prezența atomului de azot al oximei =N-OH la deplasare chimică de 339 ppm.

Tabelul 3.1. Datele spectrelor IR și ^1H RMN pentru compușii **260**, **262**

Compusul		ν , cm^{-1}	δ , ppm, J/Hz
259		1721 (C=O).	0.76 (3H, s, CH_3 -17), 0.86 (3H, s, CH_3 -15), 0.88 (3H, s, CH_3 -16), 1.03 (1H, td, $J=12.8, 3.8$, H-1 α), 1.17 (1H, td, $J=13.2, 4.3$, H-3 α), 1.30 (1H, dd, $J=12.0, 4.8$, H-5 α), 1.40 (1H, dm, $J=13.2$, H-3 β), 1.42* (1H, dm, H-2 α), 1.46 (3H, m, CH_3 -14), 1.52 (1H, dt, $J=13.4, 3.1$, H-2 β), 1.62 (1H, d largit, $J=12.8$, H-1 β), 1.84 (1H, tm, $J=14.7$, H-6 α), 2.0 (1H, dm, $J=17.6$, H-6 β), 2.20 (3H, s, CH_3 -13), 2.35 (1H, dd, $J=17.8, 2.5$, H-11a), 2.43 (1H, dd, $J=17.8, 8.8$, H-11b), 2.61 (1H, s. largit, H-9), 5.41 (1H, s. largit, H-7) (*suprapunerea semnalelor).
261	izomer <i>E</i> -	952 (N-O), 1682 (C=N), 3237 (OH).	0.79 (3H, s, CH_3 -17), 0.87 (3H, s, CH_3 -15), 0.89 (3H, s, CH_3 -16), 1.01 (1H, td, $J=13.0, 3.6$, H-1 α), 1.18 (1H, td, $J=13.8, 4.9$, H-3 α), 1.24 (1H, dd, $J=12.0, 4.8$, H-5 α), 1.41 (1H, d. largit, $J=13.8$, H-3 β), 1.45*-1.52* (1H, m, H-2 α), 1.54 (1H, dt, $J=13.0, 2.6$, H-2 β), 1.60 (3H, s. largit, CH_3 -14), 1.85* (2H, d. largit, $J=13.8$, H-1 β și H-6 α), 1.91 (3H, s, CH_3 -13), 1.98 (1H, d. largit, $J=17.3$, H-6 β), 2.14 (1H, dd, $J=15.0, 8.9$, H-11a), 2.24 (1H, s. largit, H-9), 2.32 (1H, dd, $J=15.0, 2.2$, H-11b), 5.42 (1H, s. largit, H-7), 8.68 (1H, s. largit, OH).
	izomer <i>Z</i> -	956 (N-O), 1652 (C=N), 3233 (OH).	0.82 (3H, s, CH_3 -17), 0.87 (3H, s, CH_3 -15), 0.90 (3H, s, CH_3 -16), 1.00 (1H, td, $J=13.0, 3.9$, H-1 α), 1.18 (1H, td, $J=13.3, 4.3$, H-3 α), 1.24 (1H, dd, $J=11.8, 5.0$, H-5 α), 1.42* (1H, dm, H-3 β), 1.43*-1.50* (1H, m, H-2 α), 1.55 (1H, dt, $J=13.6, 3.1$, H-2 β), 1.60 (3H, s. largit, CH_3 -14), 1.80*-2.00* (2H, m, 2x(H-6)), 1.85*(1H, m, H-1 β), 1.91 (3H, s, CH_3 -13), 2.01 (1H, dd, $J=15.4, 2.9$, H-11b), 2.20 (1H, dm, $J=9.8, 8.9$, H-9), 2.85 (1H, dd, $J=15.4, 9.8$, H-11a), 5.42 (1H, s. largit, H-7), 7.95 (1H, s. largit, OH).

Pentru izomerul *E*- al oximei **261** în spectrul IR au fost evidențiate benzile de absorbție la 952 cm^{-1} caracteristice pentru grupa (N-O), 1682 cm^{-1} pentru grupa (C=N) și 3237 cm^{-1} pentru grupa (OH). În spectrul ^1H RMN se evidențiază semnale ale protonilor ce sunt caracteristici grupei metil, singletele caracteristice protonilor atomilor de carbon din pozițiile C-13, C-15, C-16, C-17, trei semnale singlet largit ale deplasărilor chimice caracteristice pentru grupele metil la C-14, pentru protonii H-7, H-9 și al grupei hidroxil; două triplete de dublete ale protonilor din pozițiile H-1 α , H-

3 α , trei semnale dublet de dublete ale H-5 α , H-11a, H-11b; patru semnale dublet lărgit caracteristice H-1 β , H-3 β , H-6 α , H-6 β și un multiplet pentru protonul din H-2 α . Structura scheletului carbonic al E- izomerului compusului **261** a fost confirmată și din datele spectrului ^{13}C RMN prin elucidarea semnalelor deplasărilor chimice ce aparțin grupelor metil din pozițiile C-13, C-14, C-15, C-16, C-17, grupelor metilen din pozițiile C-1, C-2, C-3, C-6, C-11, semnalele atomilor de carbon trisubstituiți din poziția C-5, C-7, C-9, și cele ale atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-4, C-8, C-10, C-12 (Tabelele 3.1 și 3.2). Spectrul ^{15}N RMN prezintă semnalul ce determină prezența atomului de azot ce aparține fragmentului =N-OH al oximei la deplasare chimică de 342 ppm.

Tabelul 3.2. Datele spectrelor ^{13}C RMN pentru compușii **259**, **261**

Compusul		δ , ppm
259		14.20 (C-17), 18.75 (C-2), 21.77 (C-14), 21.81 (C-16), 23.73 (C-6), 30.19 (C-13), 32.92 (C-4), 33.14 (C-15), 35.74 (C-10), 39.13 (C-1), 41.96 (C-11), 42.10 (C-3), 48.71 (C-9), 49.72 (C-5), 122.55 (C-7), 133.73 (C-8), 209.03 (C-12).
261	Izomerul E-	13.56 (C-17), 13.83 (C-13), 18.86 (C-2), 21.94 (C-16), 22.54 (C-14), 23.69 (C-6), 33.03 (C-4), 33.23 (C-15), 34.14 (C-11), 36.52 (C-10), 39.42 (C-1), 42.17 (C-3), 49.96 (C-9), 50.08 (C-5), 122.80 (C-7), 134.70 (C-8), 159.34 (C-12)
	Izomerul Z-	13.64 (C-17), 18.89 (C-2), 19.52 (C-13), 21.24 (C-14), 21.93 (C-16), 23.70 (C-6), 26.11 (C-11), 33.04 (C-4), 33.25 (C-15), 36.67 (C-10), 39.40 (C-1), 42.18 (C-3), 50.24 (C-5), 50.40 (C-9), 122.62 (C-7), 134.65 (C-8), 160.22 (C-12)

În urma reducerii oximelor **256**, **260** și **261** cu LiAlH_4 în tetrahidrofuran au fost obținute aminele corespunzătoare. Structurile aminelor homodrimanice noi sintetizate **257**, **262** și **263** au fost determinate cu ajutorul metodelor fizico-chimice de analiză. Conform datelor spectrale pentru compusul **257** din spectrul ^1H RMN este identificat drept un amestec epimeric de amine în raport de 2 : 1, care nu poate fi separat cromatografic, dar fiind posibilă caracterizarea separată a acestora. Structura izomerilor a fost determinată din datele spectrelor obținute pentru compusul **257**, așadar pentru izomerul majoritar avem evidențierea semnalelor singlet ale deplasărilor chimice ce aparțin protonilor grupelor metilice la C-14, C-15, C-16, C-17, un dublet de dublete pentru protonul H-5, două cvartete de multiplete pentru protonii H-9, H-12, semnale singlet lărgit pentru protonii metilului C-13 și protonii grupei NH_2 . Structura scheletului carbonic al compusului **257** a fost confirmată din datele spectrului ^{13}C RMN prin elucidarea semnalelor ce aparțin grupelor metil din

pozițiile C-13, C-14, C-15, C-16, C-17, grupelor metilen din pozițiile C-1, C-2, C-3, C-6, C-7, C-11, semnalele atomilor de carbon trisubstituiți din poziție C-5, C-9, C-12, cele ale atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-4, C-8, C-10. Pentru izomerul minoritar se evidențiază semnalele singlet ale deplasărilor chimice ce aparțin grupelor metilice de la C-14, C-15, C-16, C-17, un dublet de dublete pentru protonul H-5, două cvartete de multiplete pentru protonii H-9, H-12, semnalele singlet lărgit pentru protonii metilului C-13 și protonii grupei NH₂. Structura scheletului carbonic al compusului **257** a fost confirmată din datele spectrului ¹³C RMN prin elucidarea semnalelor deplasărilor chimice ce aparțin atomilor de carbon ale grupelor metil din pozițiile C-13, C-14, C-15, C-16, C-17, grupelor metilen din pozițiile C-1, C-2, C-3, C-6, C-7, C-11, semnalele atomilor de carbon trisubstituiți din poziție C-5, C-9, C-12, cele ale atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-4, C-8, C-10. Aceste date pe deplin caracterizează structura aminei **257**.

În spectrul ¹H RMN al aminei dihomodrimanice **263** sunt evidențiate semnale singlet ale deplasărilor chimice a protonilor grupelor metil la C-14, 15, 16, 17, dublet al protonilor metilului C-13, dublet de dublete al H-5 α , semnalele multiplu al H-11a, H-11b, H-12, și al grupei NH₂ și sunt prezente sub formă de doi epimeri la C-12. Datorită spectrului carbonic putem elucidă pe deplin structura acesteia, semnalele ce aparțin grupelor metil din pozițiile C-13, C-14, C-15, C-16, C-17, grupelor metilen din pozițiile C-1, C-2, C-3, C-6, C-7, C-11, semnalele atomilor de carbon trisubstituiți din poziție C-5, C-12, cele ale atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-4, C-8, C-9, C-10.

În spectrul ¹⁵N RMN se evidențiază un pic caracteristic grupei NH₂ ce dă semnal la 40 ppm pentru izomerul majoritar, iar pentru cel minoritar la 46 ppm, ceea ce duce la o elucidare deplină a acestei structuri.

În spectrul ¹H RMN al aminei dihomodrimanice **263** sunt evidențiate deplasările chimice caracteristice semnalelor singlet ale protonilor grupelor metil la C-15, 16, 17, dublet la C-13, multiplu al H-5 α , H-11a, H-11b, H-12, H-9 α , grupa NH₂, triplet de multiplete al H-6a, dublet de multiplete al H-6b, singlet lărgit pentru H-7, metilul C-14 pentru izomerul majoritar. În urma analizei minuțioasă a spectrelor putem caracteriza și izomerul minoritar datorită evidențierii semnalelor singlet la C-15, C-16, C-17, dublet al protonilor grupei metil C-13, multiplu al H-5 α , H-11a, H-11b, H-12, H-9 α , grupa NH₂, triplet de multiplete H-6a, dublet de multiplete H-6b, singlet lărgit la C-14, și protonul H-7. Spectrul ¹³C RMN caracterizează structura scheletului carbonic ambilor izomeri prin semnalele deplasărilor chimice ce aparțin atomilor de carbon ai grupelor metil

din pozițiile C-13, C-14, C-15, C-16, C-17, grupelor metilen din pozițiile C-1, C-2, C-3, C-6, C-11, semnalele atomilor de carbon trisubstituiți din poziție C-5, C-7, C-9, C-12, cele ale atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-4, C-8, C-10.

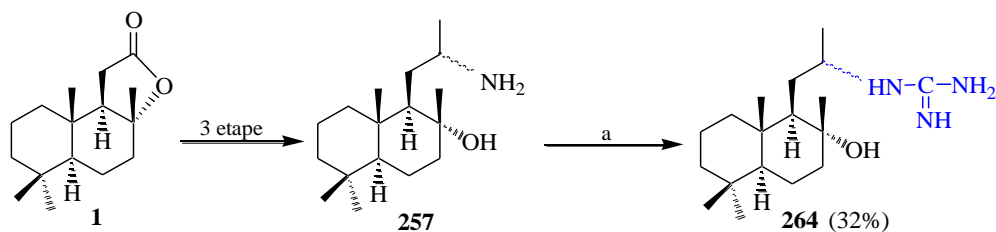
În spectrul ^{15}N RMN se evidențiază picuri pronunțate ale deplasărilor chimice caracteristice grupei NH_2 la 40 ppm pentru izomerul majoritar și 48 ppm pentru izomerul minoritar al acestei amine, ceea ce confirmă pe deplin structura acesteia.

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

3.1.2. Obținerea derivatului guanidinic al 8 α -hidroxi-11-dihomodriman-12-aminei

Am relatat anterior că guanidinele pot fi obținute nu doar din acizi, ci și din amine [48]. Ca materie primă pentru sinteza derivaților guanidinici a servit amina **257**. Aceasta a fost sintetizată din norambreinolida **1** așa cum este descris mai sus [158].

Ca rezultat al reacției aminei **257** cu hidrogencianamida de sodiu în soluție de etanol : apă (5 : 1), care apoi a fost neutralizată cu acid acetic, s-a obținut compusul guanidinic **264** cu randament de 32 % (Figura 3.3) [161].



Reagenți și condiții de reacție: a) $\text{NH}(\text{Na})\text{CN}$, AcOH ; $\text{EtOH} - \text{H}_2\text{O}$ (5 : 1), 20°C , 48 h.

Fig. 3.3. Schema reacției de obținere a derivatului guanidinic al 8 α -hidroxi-11-dihomodriman-12-aminei

Structura guanidinei **264** a fost confirmată din datele spectrelor ^1H și ^{13}C RMN, spectrului IR și spectrelor de masă cu rezoluție înaltă (HR-EI-MS).

Spectrul IR evidențiază benzile de absorbție intensive caracteristice grupelor NH_2 , $\text{C}=\text{N}$ și OH din structura guanidinei. În spectrul ^1H și ^{13}C RMN se evidențiază 4 semnale singlet ale deplasărilor chimice ce demonstrează prezența protonilor grupelor metil în pozițiile C-14, C-15, C-16, C-17, semnale multiplu care sunt caracteristice protonilor grupei NH și cei din pozițiile H-12,

H-5, semnal dublet ale protonilor grupei metil în poziția C-13, semnale singlet lărgit ale grupei NH₂ și ale grupei C=NH. Datorită spectrului ¹³C RMN putem caracteriza structura scheletului carbonic al guanidinei **264** prin prezența semnalelor ce aparțin grupelor metil din pozițiile C-13, C-14, C-15, C-16, C-17, grupelor metilen din pozițiile C-1, C-2, C-3, C-6, C-7, C-11, ale atomilor de carbon trisubstituiți din pozițiile C-5, C-9, C-12, tetrasubstituiți din pozițiile C-4, C-8, C-10 și atomul de carbon al grupei guanidinice C=NH cu semnalul deplasării chimice la 160.1 ppm.

În urma transformărilor realizate pentru prima dată a fost sintetizat derivatul guanidinic al 8α-hidroxi-11-dihomodriman-12-aminei **264**.

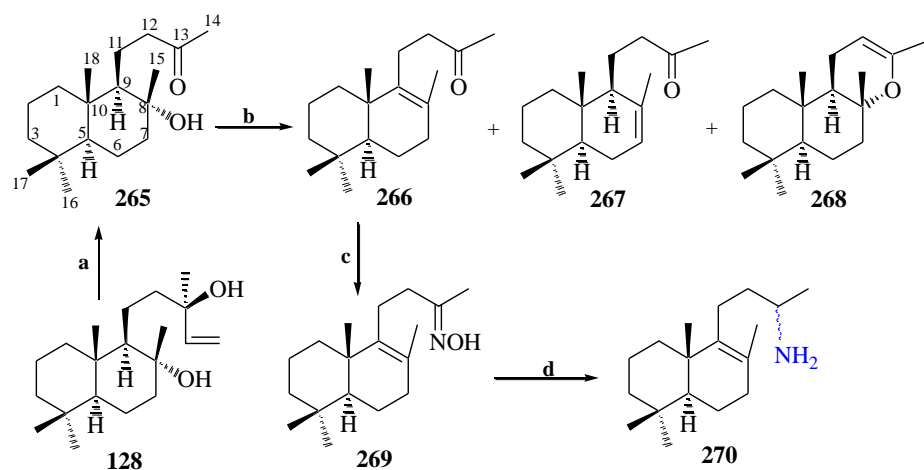
3.2. Sinteza 14,15-dinorlabd-8(9)-en-13-aminei din sclareol și obținerea produselor acesteia cu grupare guanidinică

Pentru obținerea unor noi derivați guanidini, s-a decis de a sintetiza amina dinorlabdanică pornind de la sclareol, materie primă accesibilă.

3.2.1. Sinteza aminei dinorlabdanice din sclareol

Cu scopul de a căuta noi compuși bioactivi și în vederea sintezei sesquiterpenoidelor ce conțin azot [25, 41, 72] a fost realizată sinteza în patru etape a 14,15-dinorlabd-8(9)-en-13-aminei **270** din sclareol **128** (Figura 3.4) [162, 163].

Hidroxicetona **265** a fost obținută din sclareol **128**, la oxidarea cu KMnO₄ în acetonă, după cum este descris în lucrarea [164]. S-a elaborat o metodă selectivă de deshidratare a hidroxicetonei **265** cu formarea 14,15-dinorlabd-8(9)-en-13-unei **266**, conform metodei elaborate de noi [165] la interacțiunea cetonei **265** cu trimetilsilimetansulfonat CH₃SO₃Si(CH₃)₃ în acetonitril.



Reagenți și condiții de reacție: a) KMnO₄, CH₃COCH₃, 20°C, 5 h, 80%; b) CH₃SO₃Si(CH₃)₃, CH₃CN, 18°C, 10 min, 96%; c) NH₂OH·HCl, EtOH-Py (1 : 1), 20°C, 20 h, 99%; d) LiAlH₄, THF, Δ, 5 h, 62%.

Fig. 3.4. Schema reacției de sinteză a aminei dinorlabdanice **270** din sclareol **128**

Avantajul acestei metode în comparație cu cele descrise anterior [166, 167] este gradul înalt de selectivitate, reacția fiind realizată la temperatura camerei și cu viteză rapidă [158]. Totuși, trebuie remarcat faptul că, componența produșilor de reacție depinde în mare măsură de temperatura reacției și de durata acesteia, astfel cum este redat în tabelul de mai jos (Tabelul 3.3). După cum vedem din tabel, la efectuarea reacției în baie de gheață timp de 10 min produsul principal este sclareoloxidul **268**. Chiar și după încălzire de scurtă durată la 60°C timp de 10 min, pe lângă cetonele nesaturate **266** și **267** și sclareoloxidul **268** se formează încă doi produși neidentificați, ponderea cărora este de 32% din suma totală a produșilor de reacție.

Tabelul 3.3. Interacțiunea hidroxicetonei **265** cu $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ în CH_3CN

№	Condiții de reacție		Randamentul total al produșilor de reacție (%)	%, al compușilor 266-268 din suma totală de produși (datele GC-MS)		
	Temperatura de reacție (°C)	Durata reacției (min)		266	267	268
1.	0	10	98	23	4	71
2.	0	40	99	65	31	3
3.	18	10	98	96	1	1
4.	60	10	95	59	6	3

Etapa cheie în sinteza aminei **270** din sclareol **128** (Figura 3.5) este reacția de reducere a oximei **269**, obținută din cetona **266**, cu LiAlH_4 în THF [161]. Oxima **269** a fost obținută sub formă de amestec izomeric *Z*- și *E*- (datele CSS, spectrele ^1H , ^{13}C și ^{15}N RMN), care au fost izolați în forme individuale cu ajutorul cromatografiei pe coloană. Totuși, în reacția de reducere a oximei **269** s-a utilizat amestecul ambilor izomeri, deoarece este cunoscut că, izomerul *Z*- în soluție ușor se transformă în izomerul *E*- [11, 159]. După cum rezultă din datele spectrelor ^1H și ^{13}C RMN, amina **270** a fost obținută sub formă de doi epimeri care nu s-au separat cromatografic.

Structura aminei **270** a fost demonstrată prin analiza spectrală: IR, ^1H și ^{13}C RMN. În spectrul IR al acesteia se evidențiază benzile caracteristice vibrațiilor de valență la 1579, 3285, 3342 cm^{-1} ale grupei NH_2 -, dar și cele ale grupelor funcționale din scheletul terpenic. Din spectrul ^1H RMN al aminei **270** identificăm separat componența structurală a fiecărui izomer. Astfel, pentru izomerul majoritar se evidențiază semnalele singlet ce apar la deplasările chimice ale protonilor și aparțin grupelor metil la C-15, C-16, C-17, C-18, semnal dublet al protonilor grupei metil la C-14, semnale multipliet ale protonilor la H-5, H-13 și protonii fragmentului NH_2 , unde se observă

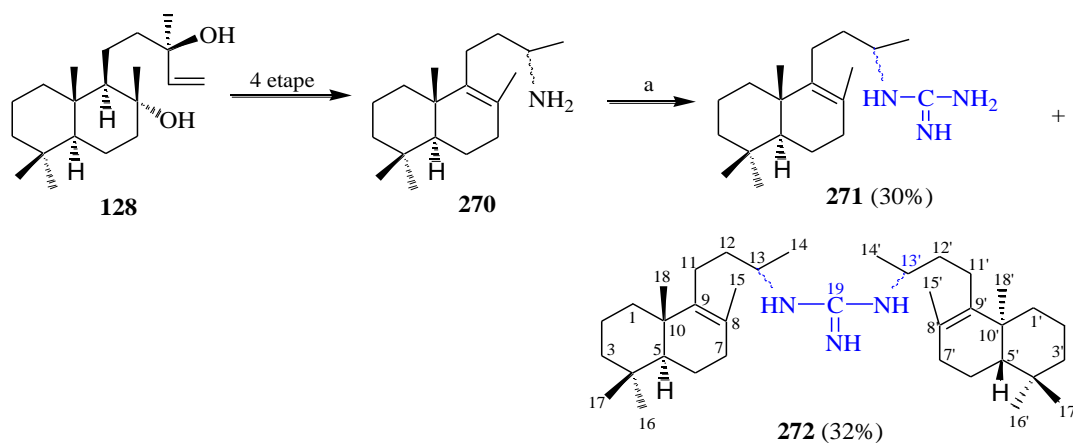
suprapunerea semnalelor. În spectrul ^1H RMN al izomerului minoritar se evidențiază semnalele singlet ale protonilor grupelor metil la C-15 și semnalul dublet al protonului din poziția H-14, celelalte date studiate coincid cu cele ale izomerului majoritar.

În spectrul ^{15}N RMN găsim de asemenea confirmarea structurii compusului **270**, se evidențiază semnalul deplasării chimice ce este caracteristică pentru atomul de azot din grupa NH_2 la 41.6 ppm.

Astfel, s-a elaborat o metodă eficientă de sinteză a 14,15-dinorlabd-8(9)-en-13-aminei, pornind de la sclareolul accesibil, care prezintă interes deosebit, iar avantajul acestei metode este gradul înalt de selectivitate a reacției de deshidratare a hidroxiketonei.

3.2.2. Sinteza derivaților guanidinici ai aminei 14,15-dinorlabdanice

În continuare, cu scopul de a lărgi orizontul de studiu al compușilor terpenici funcționaliizați și a cerceta dependența structură-activitate, s-a decis de a obține un șir de derivați guanidinici. Amina dinorlabdanică inițială **270** a fost sintetizată reieșind din sclareol în patru etape conform condițiilor expuse mai sus. Așadar, a fost realizată reacția 14,15-dinorlabd-8(9)-en-13-aminei **270** cu hidrogenocianamida de sodiu în soluție de etanol – apă (5 : 1), apoi s-a neutralizat mediul reactant cu acid acetic glacial, conform metodei descrise în literatura de specialitate. În urma reacției date s-au obținut derivații mono- și di-guanidinici **271** și **272** (Figura 3.5) [161, 141].



Reagenți și condiții de reacție: a) $\text{NH}(\text{Na})\text{CN}$, AcOH ; $\text{EtOH} - \text{H}_2\text{O}$ (5 : 1), 20°C , 24 h, Δ , 20 h.

Fig. 3.5. Reacția de sinteză a derivaților guanidinici ale aminei **270**

Structura derivaților guanidinici **271** și **272** au fost determinate din datele spectrelor ^1H și ^{13}C RMN, spectrului IR și spectrelor de masă cu rezoluție înaltă (HR-EI-MS).

Conform spectrului IR al guanidinei **271** se evidențiază benzile caracteristice vibrațiilor de valență ale grupelor C-NH, C=NH, NH₂, precum și cele ale scheletului terpenic. Din spectrul ¹H RMN s-a determinat că, guanidina **271** este un amestec de diastereoizomeri în raport de 1 : 1, ce nu poate fi separat. Se evidențiază semnale singlet pentru protonii caracteristici grupelor metil la C-15, C-16, C-17, C-18, semnale multiplu pentru protonii H-13, H-14 și ai protonilor fragmentelor 2NH, NH₂ și dublet de dublete ale protonului H-7. Spectrul ¹³C RMN oferă posibilitatea de a caracteriza scheletul carbonic al guanidinei **271**, și anume, prin prezența semnalelor deplasărilor chimice ce aparțin grupelor metil din pozițiile C-14, C-15, C-16, C-17, C-18, grupelor metilen C-1, C-2, C-3, C-6, C-7, C-11, C-12, precum și semnale ale atomilor de carbon trisubstituiți din pozițiile C-5, C-13 și semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți din C-4, C-8, C-9, C-10. Atomul de carbon al grupei guanidinice C=NH este evidențiat la 167.1 ppm.

Din spectrul IR al derivatului guanidinic **272** se evidențiază semnale ale benzilor de absorbție caracteristice grupelor principale din structura compusului și anume C=NH, C-NH. În spectrul ¹H RMN s-a determinat prezența unui amestec de diastereoisomeri ce nu pot fi separați și se evidențiază semnale singlet lărgit ale protonilor grupelor C=NH, 2NH, semnale singlet ale protonilor caracteristici grupelor metil din pozițiile C-15, 15', C-16, 16', C-17, 17', C-18, 18', dublete ale grupelor metil C-14 și 14'. În spectrul carbonic se evidențiază semnale caracteristice tuturor atomilor de carbon ce formează structura scheletului carbonic biciclic al guanidinei **272**, cât și atomul de carbon al grupei guanidine C=NH ce unește aceste structuri la deplasare chimică de 169.3 ppm.

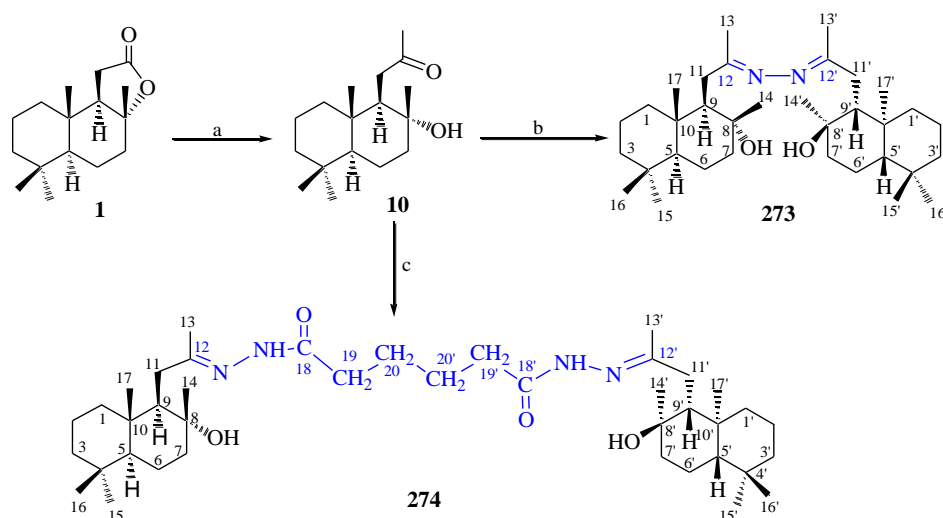
Astfel, s-au obținut derivații guanidini ai 14,15-dinorabd-8(9)-en-13-aminei, reieșind din sclareolul accesibil.

3.3. Sinteza compușilor dihomodrimanici cu fragmente azinice și dihidrazidice

Pentru a găsi noi compuși biologic activi au fost continuate cercetările în domeniul terpenoidelor drimanice ce conțin azot. În cele ce urmează este descrisă obținerea unor noi compuși dihomodrimanici, ce conțin fragmente farmacofore azinice și hidrazidice. Este cunoscut faptul că uneleazine și hidrazide ale izosteviolului manifestă activitate biologică înaltă și diversă [3, 4], inclusiv antituberculoasă și antibacteriană. Noi am presupus că introducerea acestor fragmente în alte terpenoide ar putea intensifica potențialul biologic al compusului inițial.

Precursorul în sintezaazinei **273** și dihidrazidei dihomodrimanice **274** este 8 α -hidroxi-11-dihomodriman-12-ona **10** care a fost obținut din norambreinolida **1**, așa cum e relatat în lucrarea [26]. La interacțiunea hidroxiketonei **10** cu hidrat de hidrazină în metanol a format azina **273**, iar la

refluxarea cetonei **10** cu dihidrazida acidului adipic în metanol s-a obținut compusul **274**, în care două molecule ale cetonei sunt unite între ele la grupele carbonil cu fragmentul dihidrazidic al acidului adipic (Figura 3.6).



Reagenți și condiții de reacție: a) CH_3Li , Et_2O , 20°C , 15 min, 65%; b) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, CH_3OH , Δ , 10 h, 80%; c) $\text{NH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_4\text{CONHNH}_2$, CH_3OH , 20°C , 48 h, Δ , 20 h, 31%.

Fig. 3.6. Schema reacției de formare a azinei **273** și dihidrazidei dihomodrimanice **274**

Structura și configurația compușilor noi sintetizați au fost confirmate din datele spectrale IR, ^1H , ^{13}C , ^{15}N RMN, și spectrul de masă cu rezoluție înaltă (HR-EI-MS) [136]. La înregistrarea spectrelor ^1H , ^{13}C și ^{15}N RMN ale azinei **273** în CDCl_3 au fost depistați ambii conformeri *cis*- și *trans*-, în raport de 2 : 1.

Prin metoda analizei cu raze X pe monocristal a fost găsit că molecula azinei **273** în monocristal este în configurație *trans*-. În calitate de unitate de structură în partea simetric independentă a celulei elementare, acționează molecula centrală, structura acesteia este redată în Figura 3.7. Ea este compusă din două părți echivalente chimic, iar cristalografic independente, desemnate ca A și B, unite prin legătura N1A-N1B la distanța 1.417(5) Å.

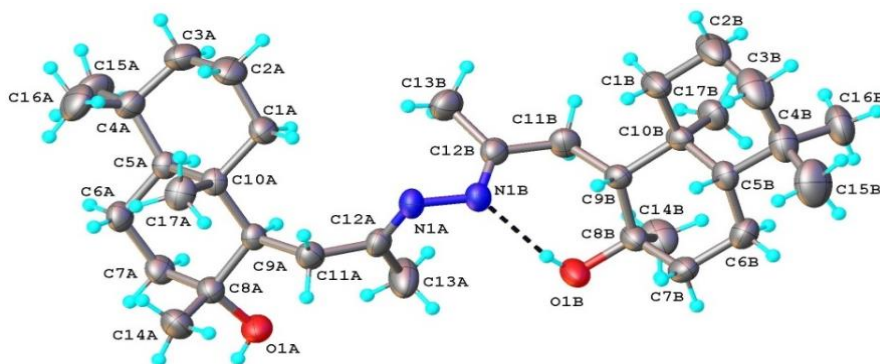


Fig. 3.7. Structura spațială a moleculei compusului **273**

Interacțiunile intermoleculare ale moleculelor în cristal se determină prin formarea legăturii intermoleculare de hidrogen, în care O1A-H este în calitate de donator, iar grupa O1B-H în calitate de acceptor de protoni.

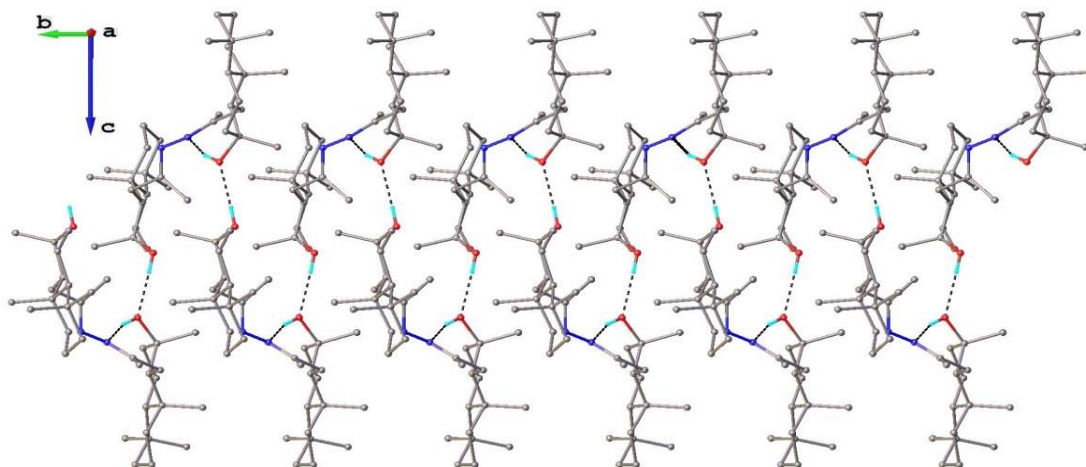


Fig. 3.8. Formarea lanțurilor în structura compusului **273**

În același timp, grupa O1B-H acționează ca donator în formarea legăturii de hidrogen intermoleculare cu atomul N1B. În rezultatul acestor interacțiuni, moleculele sunt unite în lanțuri infinite, care sunt ambalate în paralel cu axa *b* a cristalului (Figura 3.8).

Datele cristalografice și caracteristicile experimentului de analiză cu raze X al compusului **273** sunt date în tabelul 3.4, distanțele interatomice – în tabelul 3.5 și unghiurile de valență ale moleculelor – în tabelul 3.6.

Tabelul 3.4. Datele cristalografice și caracteristica experimentului pentru structura compusului **273**

Formula	$C_{34}H_{60}N_2O_2$	Regiunea θ , grade	7.358–133.19
<i>M</i>	528.84	Intervalele indecșilor de reflecție	$-18 \leq h \leq 18$ $-7 \leq k \leq 7$ $-20 \leq l \leq 20$
Singonia	Monoclinică	Numărul de reflexii măsurate / independente (R_{int})	19919/5473 (0.0967)
Grupa spațială	$P2_1$	Numărul parametrilor variabili	356
<i>a</i> , Å	15.1323(7)	GOOF	1.039
<i>b</i> , Å	6.1227(3)	<i>R</i> -factor ($I > 2\sigma(I)$)	$R_I = 0.0569$ $wR_2 = 0.1252$
<i>c</i> , Å	17.6171(8)	<i>R</i> -factor (pe întreaga matrice)	$R_I = 0.0759$ $wR_2 = 0.1362$
β , grade	95.567(4)	$\Delta\rho_{max}, \Delta\rho_{min}, e \text{ \AA}^{-3}$	0.14, -0.16
<i>V</i> , Å ³	1624.53(13)		
<i>Z</i>	2		
ρ (calcd.), g/cm ³	1.081		
μ , mm ⁻¹	0.499		
<i>F</i> (000)	588		
Dimensiunile cristalului, mm	0.35 x 0.08 x 0.02		

Tabelul 3.5. Distanțele interatomice (Å) în structura **273**

Distanța	A	B	Distanța	A	B
O1-C8	1.434(5)	1.433(5)	C5-C6	1.522(5)	1.519(5)
N1-C1A	1.272(5)	1.275(5)	C6-C7	1.521(5)	1.515(5)
C1-C10	1.543(5)	1.543(5)	C8-C14	1.520(6)	1.530(7)
C1-C2	1.526(5)	1.528(6)	C8-C7	1.521(5)	1.521(5)
C3-C4	1.533(6)	1.534(7)	C8-C9	1.551(4)	1.554(4)
C3-C2	1.518(6)	1.514(8)	C10-C17	1.545(5)	1.545(6)
C4-C16	1.543(7)	1.542(7)	C10-C9	1.557(4)	1.565(5)
C4-C15	1.530(6)	1.521(8)	C11-C12	1.494(6)	1.494(6)
C5-C10	1.548(5)	1.552(5)	C11-C9	1.556(5)	1.548(5)
C5-C4	1.558(4)	1.563(5)	C12-C13	1.493(6)	1.498(5)

Tabelul 3.6. Unghiurile de valență (°) în structura **273**

Unghi	A	B	Unghi	A	B	Unghi	A	B
C2-C3-C4	113.7(4)	114.4(4)	O1-C8-C14	108.4(3)	105.5(3)	C15-C4-C16	106.5(4)	107.4(4)
C10-C5-C4	117.0(3)	117.2(3)	O1-C8-C7	108.9(3)	106.7(3)	C12-C11-C9	114.9(3)	117.4(3)
C6-C5-C10	111.4(3)	111.6(3)	O1-C8-C9	103.7(3)	108.7(3)	N1-C12-C11	117.6(4)	119.6(3)
C6-C5-C4	114.6(3)	114.6(3)	C14-C8-C7	110.1(4)	110.6(4)	N1-C12-C13	124.6(4)	123.8(4)
C2-C1-C10	113.3(3)	112.8(3)	C14-C8-C9	116.3(3)	116.0(3)	C13-C12-C11	117.8(3)	116.6(4)
C5-C10-C9	107.6(3)	107.2(3)	C7-C8-C9	109.0(3)	108.9(3)	C7-C6-C5	110.6(3)	110.6(3)
C1-C10-C5	107.4(3)	107.4(3)	C3-C4-C5	108.4(3)	107.7(4)	C8-C7-C6	113.8(3)	113.7(3)
C1-C10-C17	109.0(3)	108.3(3)	C3-C4-C16	110.7(4)	110.5(4)	C8-C9-C10	115.0(3)	115.1(3)
C1-C10-C9	108.0(3)	108.3(3)	C16-C4-C5	113.5(4)	113.6(4)	C8-C9-C11	111.8(3)	112.8(3)
C17-C10-C5	113.4(3)	114.7(3)	C15-C4-C3	108.1(4)	107.9(5)	C11-C9-C10	114.0(3)	113.1(3)
C17-C10-C9	111.2(3)	110.7(3)	C15-C4-C5	109.5(3)	109.7(4)	C3-C2-C1	111.0(3)	110.5(4)

La înregistrarea spectrelor ^1H și ^{13}C RMN a dihidrazidei **274** în CDCl_3 se observă ambii conformeri în raport aproximativ de 1 : 1. În spectrul ^1H RMN al dihidrazidei **274** se evidențiază semnale ale deplasărilor chimice caracteristice pentru izomerul majoritar: 5 semnale singlet ale protonilor grupelor CH_3 la C-13, 13', C-14, 14', C-15, 15', C-16, 16', C-17, 17', semnale singlet lărgit pentru fragmentele OH și două fragmente de NH. Structura scheletului carbonic a fost demonstrată și din datele spectrului ^{13}C RMN prin prezența semnalelor caracteristice pentru atomii de carbon ale grupelor metil din pozițiile C-13, 13', C-14, 14', C-15, 15', C-16, 16', C-17, 17',

grupelor metilen din pozițiile C-1, 1', C-2, 2', C-3, 3', C-6, 6', C-7, 7', C-11, 11', C-19, 19', C-20, 20', atomilor de carbon trisubstituiți de la C-5, 5', C-9, 9', atomilor de carbon tetrasubstituiți C-4, 4', C-8, 8', C-10, 10', C-12, 12', C-18 și 18'.

Așadar, în premieră au fost sintetizate sesquiterpenoidele dihomodrimanice ce conțin fragmente azinice și dihidrazidice. Acești compuși prezintă interes deosebit în calitate de produși pentru studiul activității biologice.

3.4. Sinteza lactamelor prin regruparea Beckmann a cetoximelor

În vederea obținerii compușilor noi cu potențial bioactiv și în continuarea investigațiilor noastre cu privire la obținerea sesquiterpenoidelor ce conțin azot [25, 72, 110, 111, 117, 118, 120, 130-133] s-a efectuat sinteza noilor lactame drimanice și homodrimanice **276-278**, **282**, **283**, prin intermediul regrupării Beckmann a cetoximelor corespunzătoare **275** și **281** [168, 169].

3.4.1. Produsele reacției cu regrupare Beckmann ale oximei drim-8(9)-en-7-unei

Aceste cercetări au pornit de la compuși ce conțin grupa cetonică în poziția 7 a ciclului B [169]. Este cunoscut faptul că regruparea Beckmann decurge stereospecific, ca urmare a migrării anti- a radicalului mai voluminos. Prin urmare, prezintă interes sinteza noilor lactame drimanice reieșind din norambreinolidă. Oxima drim-8-en-7-unei **275**, care a fost utilizată în acest scop, s-a sintetizat conform metodei descrise anterior, reieșind din materie primă accesibilă [170]. Tratarea oximei **275** cu clorură de tionil în dioxan anhidru conform procedurii din literatură [73, 171], a rezultat un amestec de lactame **276** și **278** (Figura 3.9) [168, 169].

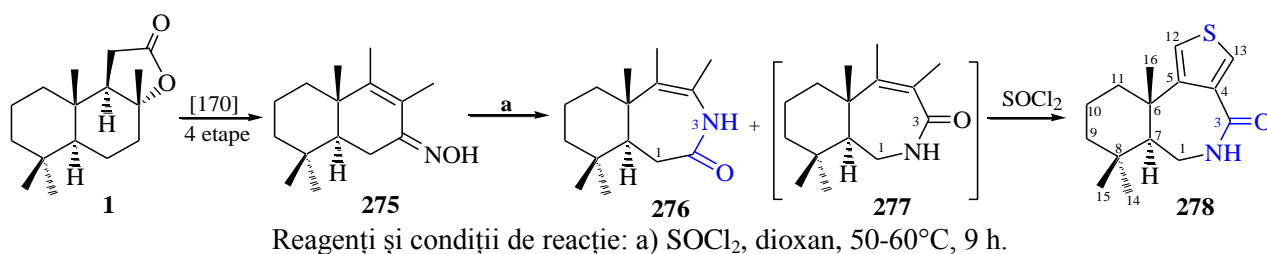
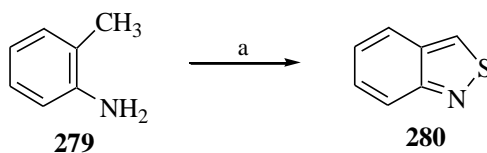


Fig. 3.9. Regruparea Beckmann a oximei drim-8(9)-en-7-unei

E foarte probabil ca tiofenolactama **278** formată este rezultatul interacțiunii lactamei intermediare **277** cu clorura de tionil. Prezența grupei carbonil α,β -nesaturate în molecula lactamei **277** activează gruparea metil, astfel provocând reacția lactamei **277** cu clorura de tionil, și obținerea lactamei noi **278** ce conține sulf.

Din literatura de specialitate se cunosc reacții analogice, în care de asemenea se obține un compus ce conține sulfură în inel, al 2-aminotoluenului (*o*-toluidinei) **279** și inelul substituit în poziția *orto*- a *o*-toluidinei **279** cu clorura de tionil în xilen la refluxare și obținerea 2,1-benzisotiazolului **280** (Figura 3.10) [172].



Reași și condiții de reacție: a) SOCl₂/xilen, reflux.

Fig. 3.10. Sinteza 2,1-benzisotiazolului **280** din *o*-toluidină

Așadar, din spectrul ¹H RMN al lactamei **276** se evidențiază trei semnale singlet ale grupelor metil ce sunt amplasate în pozițiile C-14, C-15, C-16, două semnale dublet ale grupelor metil în C-12 și C-13, un triplet al protonului carbonului din poziția H-7, de asemenea au fost identificați și protonii multiplu în poziția H-1a și H-1b (Tabelul 3.7). Din spectrul ¹³C RMN putem confirma structura scheletului carbonic prin prezența semnalelor ce sunt caracteristice grupelor metil ale acestei structuri, în pozițiile C-12, C-13, C-14, C-15, C-16, grupele metilen în pozițiile C-1, C-9, C-10, C-11, semnalul atomului de carbon trisubstituit din poziția C-7, ale atomilor de carbon tetrasubstituiți în C-2, C-4, C-5, C-6, C-8 (Tabelul 3.8). Din spectrul ¹⁵N RMN identificăm un semnal al deplasării chimice de la 121 ppm, ce este caracteristică grupei NH al lactamei **276**.

Tabelul 3.7. Datele spectrelor IR și ¹H RMN pentru amidele **276**, **278**

Compusul	v, cm ⁻¹	δ, ppm, J/Hz
276	3329, 2924, 2863, 1647, 1605, 1497, 1460, 1392, 1377, 1354, 1304, 1129, 1036, 893, 819, 774, 716	0.88 (3H, s, CH ₃ -14), 0.94 (3H, s, CH ₃ -15), 1.19 (3H, s, CH ₃ -16), 1.47 (1H, t, J=3.8, H-7), 1.74 (3H, d, J=1, CH ₃ -12), 1.90 (3H, d, J=0.96, CH ₃ -13), 3.08-3.11 (2H, m, H-1a, H-1b).
278	3323, 3133, 2924, 2862, 1645, 1606, 1496, 1461, 1392, 1377, 1354, 1304, 1129, 1036, 893, 819, 774, 724	0.91 (3H, s, CH ₃ -15), 1.03 (3H, s, CH ₃ -14), 1.40 (3H, s, CH ₃ -16), 1.69 (1H, dd, J=5.64, 2.52, H-7), 2.28 (2H, m, H-1a, H-1b), 7.05 (1H, d, J=3.72, H-12), 8.17 (1H, d, J=3.68, H-13).

Structura lactamei **278** a fost demonstrată din datele spectrelor: IR, ^1H , ^{13}C și ^{15}N RMN. În spectrul ^1H RMN sunt prezente trei semnale singlet ale grupelor metil la C-14, C-15, C-16, dublet ale protonilor la H-12 și H-13, un proton dublet de dublete al H-7 și multipletul caracteristic celor doi protoni ale H-1a și H-1b. Spectrul ^{13}C RMN evidențiază prezența semnalelor deplasărilor chimice caracteristice atomilor de carbon ce aparțin grupelor metil din pozițiile C-14, C-15, C-16, grupelor metilen din pozițiile C-1, C-9, C-10, C-11, semnal al carbonului trisubstituit din poziția C-7, și carbonii tetrasubstituiți din C-3, C-4, C-5, C-6, C-8, C-12, C-13.

În spectrul ^{15}N RMN al lactamei cetoximei **278** se confirmă structura chimică ce conține atomul de azot în ciclul lactamic prin prezența semnalului protonului corespunzător la 118 ppm, caracteristic grupei NH.

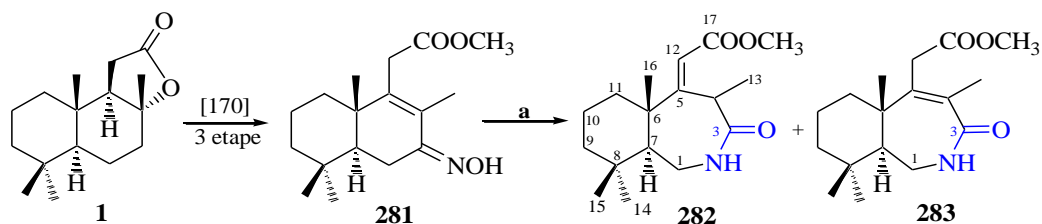
Tabelul 3.8. Datele spectrelor ^{13}C RMN pentru amidele **276**, **278**, **282**, **283**

Numărul atomilor de carbon	Compușii			
	276	278	282	283
1	39.27	39.84	39.40	39.57
2	174.49	-	-	-
3	-	167.34	176.66	174.69
4	124.70	135.01	41.24	121.90
5	151.64	152.31	169.56	146.43
6	45.59	41.86	45.05	44.09
7	58.22	55.35	56.89	57.13
8	34.40	34.33	35.18	34.83
9	40.83	41.14	41.53	40.71
10	18.76	19.18	19.59	18.90
11	38.09	42.64	38.88	38.75
12	17.91	121.45	112.56	35.67
13	18.58	133.87	19.71	17.89
14	33.27	33.12	33.41	33.57
15	22.39	22.08	22.67	22.49
16	20.88	25.93	19.19	22.18
17	-	-	167.14	171.73
OCH₃	-	-	51.27	52.05

Astfel, au fost pentru prima dată obținute produsele reacției de regrupare Beckmann ale oximei drim-8-en-7-unei reieșind din norambreinolidă, compuși potențial biologic activi.

3.4.2. Produsele reacției cu regrupare Beckmann ale oximei 7-oxo-homodrim-8(9)-en-12-carboxilatului de metil

Anterior, [170] a fost obținută oxima **281** pornind de la norambreinolida **1** comercial accesibilă, conform metodei menționate. Ulterior oxima **281**, a fost supusă reacției cu regrupare Beckmann la interacțiune cu clorură de tionil în dioxan anhidru conform metodei cunoscute [73, 171], în urma căreia s-a format la amestecul de lactame **282** și **283** (Figura 3.11) [168, 169]. Structurile tuturor compușilor noi sintetizați au fost confirmate de datele spectrelor IR, ^1H , ^{13}C , ^{15}N – RMN și analizei elementale.



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

Fig. 3.11. Schema de obținere a lactamelor homodrimanice **282** și **283**

Tabelul 3.9. Datele spectrelor IR și ^1H RMN pentru amidele **282**, **283**

Compusul	ν , cm^{-1}	δ , ppm, J/Hz
282	3290, 3239, 3099, 2929, 1722, 1664, 1620, 1468, 1458, 1379, 1170, 1029, 867, 769	0.91 (3H, s, CH_3 -14), 1.01 (3H, s, CH_3 -15), 1.22 (1H, td, $J=13.2$, 4.7, H-9a), 1.23 (1H, dd, $J=6.3$, 1.5, H-7 α), 1.38 (3H, s, CH_3 -16), 1.44 (3H, d, $J=7.1$, CH_3 -13), 3.29 (1H, ddd, $J=15.9$, 6.6, 1.5, H-1a), 3.41 (1H, dd, $J=15.9$, 6.4, H-1b), 3.73 (3H, s, OCH_3), 4.69 (1H, q, $J=7.1$, H-4 α), 5.84 (1H, s, H-12), 5.93 (1H, s lărgit, $J=5.8$, NH).
283	3293, 3223, 3083, 2945, 1716, 1661, 1616, 1464, 1434, 1391, 1359, 1169, 1032, 916, 731	0.95 (3H, s, CH_3 -14), 0.97 (3H, s, CH_3 -15), 1.33 (3H, s, CH_3 -16), 1.65 (1H, m, H-7), 1.89 (3H, s, CH_3 -13), 3.30 (2H, s, H-12a, H-12b), 3.71 (3H, s, OCH_3), 6.07 (1H, s lărgit, $J=5.6$, NH).

Datele spectrale furnizează prezența în spectrul ^1H RMN a semnalelor singlet ce evidențiază existența în structura chimică a lactamei **282** a protonilor caracteristici grupelor metil din pozițiile C-13, C-14, C-15, C-16, singletul grupei OCH_3 și singletul protonului H-12, semnale dublet ale protonilor C-13, semnale dublet de triplete al protonului H-1a și semnal dublet de dublete al

protonului H-1b, triplet lărgit pentru protonul grupei NH, semnal cvartet pentru protonul H-4a (Tabelul 3.8). Din datele spectrului ^{13}C RMN au fost pe deplin confirmate deplasările chimice ce corespund pentru structura scheletului carbonic al lactamei **282** datorită semnalelor ce elucidează atomii de carbon ale grupelor metilen din pozițiile C-1, C-9, C-10, C-11, semnalele atomilor de carbon trisubstituiți din pozițiile C-4, C-7, C-12, semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți pentru pozițiile C-3, C-5, C-6, C-8, C-17 (Tabelul 3.9).

Aceste date formează tabloul complet al acestei structuri, care încă odată confirmă că compusul dat este unul nou și nu a fost caracterizat anterior.

Datele RMN pentru compusul **282** au fost redade, de asemenea în baza corelărilor spectrale 1D (^1H , ^{13}C , DEPT-135°) și 2D homo- ($^1\text{H}/^1\text{H}$ COSY-45°, $^1\text{H}/^1\text{H}$ NOESY) și heteronuclear ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HSQC, $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ HMQC și $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HMBC, $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ HMBC). Conform datelor spectrelor RMN, compusul **282** este o lactamă homodrimanică. Analiza spectrelor ^1H , ^{13}C , $^1\text{H}/^1\text{H}$ COSY și $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HSQC RMN sugerează prezența a trei sisteme spin: $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (C-11 la C-9), CHCH_2NH (C-7 la NH), și CHCH_3 (C-4 la C-13). De asemenea, sunt reprezentate corelările $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HMBC și $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ HMBC pentru lactama **282** în Figura 3.12. Rearanjarea carbonului în cadrul compusului **282** devine evidentă la analiza detaliată a spectrului $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HMBC al acestuia.

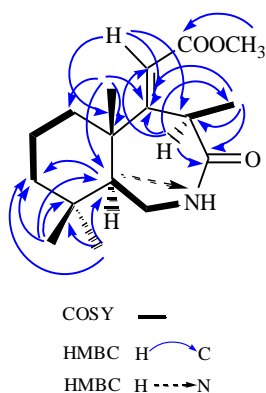


Fig. 3.12. Corelațiunile COSY și HMBC ale lactamei **282**

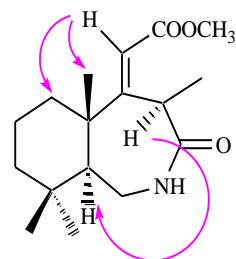


Fig. 3.13. Corelațiunile NOESY ale lactamei **282**

Astfel, corelațiile observate pentru carbonul sp^2 hibridizat la H-12 (C-5, δ_{C} 169.9) ce indică localizarea $\Delta^{5(12)}$ este susținută și de corelațiile H-12/C-4 și H-12/C-6. A fost găsit un semnal al atomului de azot din lactamă în spectrul $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ HMQC la δ_{N} 110 ppm, în timp ce protonul său rezonază la δ_{H} 5.93 ppm ca triplet lărgit la $J = 5.8$ Hz. De către ambele spectre $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ HMBC și $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HMBC a fost confirmată poziția lactamei. Astfel, cross-picul H-7/N-2 în spectrul $^1\text{H}/^{15}\text{N}$

HMBC precum H₃-13/C₃, H₃-13/C₄ și H₃-13/C₅ în spectrul ¹H/¹³C HMBC, demonstrează localizarea funcției lactamice așa cum este ilustrat în Figura 3.12.

În urma reacției date are loc migrarea legăturii duble Δ⁴⁽⁵⁾ în precursorul **282** la Δ⁵⁽¹²⁾, generându-se în plus două centre de izomerie: geometric la C-5/C-12 și optic la C-4.

Corelațiile NOESY H-12 și H₃-16, precum și, H-12 și H-11, demonstrează natura *trans*- a izomerului Δ⁵⁽¹²⁾. Corelația NOESY între H-4 și H-7 au indicat că, acestea sunt în planul α- și determină configurația relativă (*R*) la C-4 (Figura 3.13).

În spectrul ¹H RMN al lactamei **283** se evidențiază semnalele deplasărilor chimice caracteristice ale protonilor ce sunt prezenți în grupele metil din pozițiile C-13, C-14, C-15, C-16, un semnal singletul al grupei OCH₃, și singlete ale protonilor din H-12a și H-12b, semnal multiplu al protonului H-7 și un semnal triplet lărgit pentru protonul grupei NH. În datele spectrului ¹³C RMN sunt evidente semnale ce elucidează atomii de carbon din grupele metilen în pozițiile C-1, C-9, C-10, C-11, C-12, semnal al atomului de carbon trisubstituit din poziția C-7, semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți pentru pozițiile C-4, C-5, C-6, C-8.

Spectrul ¹⁵N RMN al lactamei **283** confirmă deplin structura chimică, prin prezența semnalului caracteristic atomului de azot al grupei amidice și furnizează un semnal la deplasarea chimică cu valoare de 108 ppm.

Prin urmare, în urma investigațiilor efectuate în premieră s-au obținut lactamele oximei metil-7-oxo-homodrim-8(9)-en)-12-carboxilat, reieșind din norambreinolidă, 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

Metodele fizico-chimice de cercetare și de caracterizare structurală generale ale compușilor noi sintetizați au fost relatate în capitolul 2.4, p. 70.

Obținerea cetonelor nesaturate 258 și 259 din 8α-hidroxi-11-dihomodriman-12-ona (10). La soluția 2.0 g (7.51 mmol) de hidroxicetonă **10** în 40 mL CH₂Cl₂ s-au adăugat 2 g de Amberlist – 15 și s-a agitat la 20°C timp de 15 ore. Apoi amestecul reactant a fost filtrat și spălat cu CH₂Cl₂ (30 mL), iar în urma distilării filtratului s-a obținut 1.76 g (95 %) de amestec al cetonelor **258** și **259**, care ulterior a fost supus cromatografierii pe coloană cu silicagel 60 (Fluka) (88 g). Eluarea s-a efectuat

cu amestec de eter de petrol și eter dietilic (98.5 : 1.5) fiind eluate secvențial 448 mg (24 %) de cetonă **259** și 1.1 g (59 %) de cetonă **258**, structurile acestora au fost confirmate din datele spectrelor IR, ^1H și ^{13}C RMN [41].

11-Dihomodrim-7-en-12-ona (259). Lichid vâcos. $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}$. R_f 0.59 (benzen). $[\alpha]_D^{16} +1.85^\circ$ (c, 5.06, CHCl_3). Datele spectrelor IR, ^1H și ^{13}C RMN sunt redată în tabelul 3.1 și 3.2.

Obținerea oximei (260) 11-dihomodrim-7-en-12-inei (259). La soluția 0.23 g (0.93 mmol) cetonei **259** în 1.2 mL de etanol și 1.2 mL de piridină s-a adăugat 79 mg (1.14 mmol) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, s-a agitat și lăsat la 20°C pentru 20 ore. Apoi amestecul reactant s-a diluat cu 24 mL de apă și s-a extras cu eter dietilic (3 x 25 mL). Extractul a fost spălat cu soluție de 5 % HCl (4 x 8 mL), cu soluție NaHCO_3 (3 x 8 mL), cu apă (3 x 8 mL), uscat, iar eterul distilat și s-a obținut 0.24 g (99 %) de amestec cristalin de *Z*- și *E*- izomeri ai oximei **261** în raport de 1 : 3 (datele spectrului ^1H RMN). $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}$. $[\alpha]_D^{18} - 28.0^\circ$ (c, 0.57, CHCl_3).

Amestecul de *Z*- și *E*- izomeri ai oximei **261** (100 mg) a fost cromatografiat pe coloană cu silicagel L 100/400 μm (3 g). Cu amestec de eter de petrol - eter dietilic (9 : 1) s-a eluat *E*-izomerul oximei **261** (57 mg) și amestecul *Z*- și *E*- izomerilor (13 mg). Cu amestec de eter de petrol - eter dietilic (85 : 15) s-au eluat de pe coloană 15 mg de *Z*- izomer a oximei **261**.

Z-izomerul oximei 261. Cristale albe, p.t. $92-93^\circ\text{C}$ (din pentan). R_f 0.57 (benzen-eter dietilic, 3 : 1). Spectrul ^{15}N RMN (40 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 339 (=N-OH).

E- izomerul oximei 261. Cristale albe, p.t. $109-110^\circ\text{C}$ (din pentan). R_f 0.74 (benzen-eter dietilic, 3 : 1). Spectrul ^{15}N RMN (40 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 342 (=N-OH). Datele spectrelor IR, ^1H și ^{13}C RMN ale *Z*- și *E*- isomerilor oximei **261** sunt redată în tabelul 3.1 și 3.2.

Metoda generală de obținere a aminelor dihomodrimanice 257, 262, 263. La soluția 0.1 g (0.36 mmol) oximei **256** în 10 mL THF absolut s-a adăugat 0.14 g (3.7 mmol) LiAlH_4 și s-a refluxat cu agitare 10 ore. Amestecul reactant s-a diluat cu 40 mL de apă, acidulat cu 10 % HCl și extras cu eter dietilic (3 x 20 mL). Apoi amestecul de reacție a fost neutralizat cu NaHCO_3 și efectuată extracția cu etilacetat (3 x 50 mL) a hidroxiaminei **257**. În urma uscării extractului a fost distilat solventul, iar produsul brut a fost supus purificării cu ajutorul cromatografierii pe coloană cu silicagel L 100/400 μm , cu amestec de $\text{CHCl}_3 - \text{CH}_3\text{OH}$ (9 : 1) a fost eluată hidroxiamina **257**. Randamentul produsului fiind de 40 mg (53 %).

8 α -Hidroxi-11-dihomodriman-12-amina (257) (amestec epimeric ce nu poate fi separat, conform datelor ^1H RMN sunt în raport de 2 : 1). Lichid vâcos. $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{NO}$. R_f 0.19 ($\text{CHCl}_3 - \text{CH}_3\text{OH}$, 1 : 1).

$[\alpha]_D^{18} +7.6^\circ$ (c 1.19, CHCl_3). Spectrul IR (ν , cm^{-1}): 1564, 1598, 3288 (NH_2), 3352 (OH). Spectrul ^{15}N RMN (40 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 46 (NH_2).

Izomer majoritar. Spectrul ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 , la 70°C , δ , ppm, J/Hz): 0.76 (3H, s, CH_3 -17), 0.79 (3H, s, CH_3 -16), 0.87 (3H, s, CH_3 -15), 0.92 (1H, dd, $J=11.9, 1.8$, H-5), 1.05 (3H, s, CH_3 -14), 1.06 (3H, s, lărgit, CH_3 -13), 1.20 (1H, qm, $J=6.2$, H-9), 3.16 (1H, qm, $J=6.2$, H-12), 3.42 (2H, s, lărgit, NH_2). Spectrul ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6 , la 70°C , δ , ppm): 15.62 (C-17), 18.66 (C-2), 20.56 (C-6), 21.96 (C-16), 22.83 (C-14), 24.76 (C-13), 33.47 (C-4), 33.82 (C-15), 34.09 (C-11), 38.76 (C-10), 40.13 (C-1), 42.16 (C-3), 44.87 (C-7), 47.09 (C-12), 56.31 (C-5), 59.52 (C-9), 71.94 (C-8).

Izomer minoritar. Spectrul ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 , la 70°C , δ , ppm, J/Hz): 0.76 (3H, s, CH_3 -17), 0.79 (3H, s, CH_3 -16), 0.87 (3H, s, CH_3 -15), 0.92 (1H, dd, $J=11.9, 1.8$, H-5), 1.09 (3H, s, CH_3 -14), 1.10 (3H, s, lărgit, CH_3 -13), 1.20 (1H, qm, $J=6.2$, H-9), 2.80 (1H, qm, $J=6.2$, H-12), 3.42 (2H, s, lărgit, NH_2). Spectrul ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6 , la 70°C , δ , ppm): 15.58 (C-17), 18.55 (C-2), 20.56 (C-6), 21.87 (C-16), 22.83 (C-14), 25.10 (C-13), 33.41 (C-4), 33.73 (C-15), 34.74 (C-11), 39.07 (C-10), 39.70 (C-1), 42.21 (C-3), 44.68 (C-7), 49.17 (C-12), 56.21 (C-5), 59.46 (C-9), 71.52 (C-8).

11-Dihomodrim-8-en-12-amina (262). Lichid vâscos. $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}$. S-a obținut din 0.1 g (0.38 mmol) de oximă **259** și 0.14 g (3.7 mmol) LiAlH_4 sub forma de doi epimeri la C_{12} . Randament 50 mg (53%). Cu ajutorul cromatografiei pe coloană cu silicagel, din amestec a fost izolat izomerul principal (35 mg) (eluent: CHCl_3 - CH_3OH , 24 : 1) și 6 mg al doilea izomer (eluent: CHCl_3 - CH_3OH , 9 : 1).

Izomer majoritar. R_f 0.18 (CHCl_3 - CH_3OH , 1 : 1). $[\alpha]_D^{18} +153.2^\circ$ (c, 0.19, CHCl_3). Spectrul IR (ν , cm^{-1}): 909, 1579, 1650, 3284 (NH_2). Spectrul ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm, J/Hz): 0.84 (3H, s, CH_3 -16), 0.88 (3H, s, CH_3 -15), 0.95 (3H, s, CH_3 -17), 1.08 (3H, d, $J=6.3$, CH_3 -13), 1.15 (1H, dd, $J=12.8; 1.8$, H-5 α), 1.64 (3H, s, CH_3 -14), 1.80 (2H, m, NH_2), 2.09 (2H, m, H-11a, H-11b), 3.14 (1H, m, H-12). Spectrul ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 19.03 (C-6), 19.13 (C-2), 20.65 (C-17), 21.18 (C-13), 21.30 (C-14), 21.84 (C-16), 33.37 (C-15), 33.40 (C-4), 33.56 (C-7), 37.85 (C-1, C-11), 38.95 (C-10), 41.77 (C-3), 47.72 (C-12), 51.40 (C-5), 128.65 (C-8), 138.08 (C-9). Spectrul ^{15}N RMN (40 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 40 (NH_2).

Izomer minoritar. R_f 0.14 (CHCl_3 - CH_3OH , 1 : 1). $[\alpha]_D^{18} +63.9^\circ$ (c, 0.19, CHCl_3). Spectrul IR (ν , cm^{-1}): 1049, 1562, 1630, 3270 (NH_2). Spectrul ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm, J/Hz): 0.84 (3H,

s, CH₃-16), 0.88 (3H, s, CH₃-15), 0.98 (3H, s, CH₃-17), 1.12 (1H, dd, J=12.8; 1.80, H-5 α), 1.18 (3H, d, J=6.4, CH₃-13), 1.62 (3H, s, CH₃-14), 2.28 (2H, m, H-11a, H-11b), 3.29 (1H, m, H-12), 4.18 (2H, s. lărgit, NH₂). Spectrul ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 19.03 (C-6), 19.06 (C-2), 20.84 (C-13, C-17), 21.21 (C-14), 21.82 (C-16), 33.36 (C-15), 33.40 (C-4), 33.57 (C-7), 35.52 (C-11), 38.04 (C-1), 38.77 (C-10), 41.73 (C-3), 47.97 (C-12), 51.37 (C-5), 129.65 (C-8), 136.86 (C-9). Spectrul ¹⁵N RMN (40 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 46 (NH₂).

11-Dihomodrim-7-en-12-amina (263). Lichid vâscos. C₁₇H₃₁N. A fost obținută din 0.1 g (0.38 mmol) de oximă **261** și 0.14 g (3.7 mmol) LiAlH₄ sub formă de doi epimeri la C-12. Randament 55 mg (58%). Din acest amestec, cu ajutorul cromatografiei pe coloană cu silicagel, s-a izolat 40 mg de izomer majoritar (eluent: CHCl₃ – CH₃OH, 24 : 1) și 8 mg de izomer minoritar (eluent: CHCl₃ – CH₃OH, 9 : 1).

Izomerul majoritar. R_f 0.30 (CHCl₃ – CH₃OH, 1 : 1). [α]_D¹⁸ – 32.3° (c, 1.05, CHCl₃). Spectrul IR (ν , cm⁻¹): 808 (>C=CH), 1575, 1630, 3282 (NH₂). Spectrul ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ , ppm, J/Hz): 0.74 (3H, s, CH₃-17), 0.86 (3H, s, CH₃-15), 0.88 (3H, s, CH₃-16), 1.11 (3H, d, J=6.3, CH₃-13), 1.23* (1H, m, H-5 α), 1.25* (1H, m, H-11a), 1.34* (1H, m, H-11b), 1.65 (3H, s. lărgit, CH₃-14), 1.70*-2.0* (2H, m, NH₂), 1.81* (1H, m, H-9 α), 2.94 (1H, m, H-12), 1.85 (1H, tm, J=13.0, H-6a), 1.97 (1H, dm, J=15, H-6b), 5.41 (1H, s. lărgit, H-7). Spectrul ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 13.53 (C-17), 18.79 (C-2), 21.87 (C-16), 22.35 (C-14), 23.90 (C-6), 25.18 (C-13), 33.02 (C-4), 33.17 (C-15), 36.33 (C-10), 37.95 (C-11), 39.52 (C-1), 42.29 (C-3), 47.68 (C-12), 50.15 (C-5), 51.33 (C-9), 122.59 (C-7), 135.15 (C-8). Spectrul ¹⁵N RMN (40 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 40 (NH₂).

Izomerul minoritar. R_f 0.12 (CHCl₃ – CH₃OH, 1 : 1). [α]_D¹⁸ – 4.02° (c, 0.35, CHCl₃). Spectrul IR (ν , cm⁻¹): 809, (>C=CH), 1567, 1629, 3274 (NH₂). Spectrul ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ , ppm, J/Hz): 0.74 (3H, s, CH₃-17), 0.86 (3H, s, CH₃-15), 0.88 (3H, s, CH₃-16), 1.16 (3H, d, J=6.2, CH₃-13), 1.18* (1H, m, H-5 α), 1.43 (2H, m, H-11a, H-11b), 1.65 (1H, m, H-9 α), 1.70 (3H, s. lărgit, CH₃-14), 1.85 (1H, tm, J=13.0, H-6a), 1.97 (1H, dm, J=15.0, H-6b), 3.11 (1H, m, H-12), 3.70 (2H, m, NH₂), 5.42 (1H, s. lărgit, H-7). Spectrul ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 13.45 (C-17), 18.79 (C-2), 21.36 (C-13), 21.89 (C-16), 22.33 (C-14), 23.83 (C-6), 33.01 (C-4), 33.17 (C-15), 36.52 (C-10), 36.61 (C-11), 39.37 (C-1), 42.29 (C-3), 47.83 (C-12), 50.12 (C-5), 50.93 (C-9), 122.79 (C-7), 134.67 (C-8). Spectrul ¹⁵N RMN (40 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 48 (NH₂).

1-(1-((1R,2R,4aS,8aS)-2hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il)propan-2-il)guanidina (264). Soluția hidrogencianamidei de sodiu (NaNHCN, 87 mg, 2.07 mmol) în H₂O

(2.3 mL), neutralizată cu AcOH glacial (0.1 mL) a fost adăugată, prin picurare și agitare, la soluția aminei **257** (100 mg, 0.37 mmol) în amestec de alcool-apă (5 : 1) (4.5 mL). Amestecul rezultat a fost menținut timp de 48 ore la temperatura camerei, tratat cu NaHCO₃ (pH ~ 8.0) și extras cu acetat de etil (2 x 50 mL). Extractul a fost uscat și evaporat sub presiune redusă. Produsul brut (150 mg) a fost supus cromatografiei pe coloană pe SiO₂ (4.6 g, eluent: CHCl₃ – CH₃OH 4 : 1) și s-a obținut guanidina **264** (37 mg, 32%), produs uleios. $[\alpha]_D^{17} + 4.81^\circ$ (c 0.87, CH₃OH). Spectrul IR (film, ν , cm⁻¹): 3130, 2925, 2869, 1631, 1560, 1459, 1404, 1389, 1110, 1084, 939, 752. Spectrul ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz, δ , ppm): 0.72 (3H, s, H-17), 0.76 (3H, s, H-16), 0.85 (3H, s, H-15), 0.88 (1H, m, H-5), 1.03 (3H, s, H-14), 1.13 (3H, d, J=6.2 Hz, H-13), 1.20 (1H, m, H-9), 3.58 (1H, m, H-12), 5.43 (2H, s lărgit, NH₂), 6.76 (1H, s lărgit, C=NH), 8.10 (1H, m, NH). Spectrul ¹³C RMN (DMSO-d₆, 100 MHz, δ , ppm): 15.6 (C-17), 18.5 (C-2), 20.5 (C-6), 21.8 (C-16), 22.5 (C-13), 24.8 (C-14), 33.1 (C-11), 33.4 (C-4), 33.7 (C-15), 38.9 (C-10), 39.4 (C-1), 42.1 (C-3), 44.4 (C-7), 49.2 (C-12), 56.1 (C-5), 58.8 (C-9), 71.7 (C-8), 160.1 (C=NH). HR-EI-MS m/z (pos): găsit 309.2856. C₁₈H₃₅N₃O. Calculat 309.4939. Anal. calcd. pentru C₁₈H₃₅N₃O: C, 69.86; H, 11.40; N, 13.58. Găsit: C, 69.75; H, 11.14; N, 13.27.

4-((4aS,8aS)-2,5,5,8a-Tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)-butan-2-ona (14,15-dinorlabd-8(9)-en-13-ona) (266). La soluția 0.2 g (0.71 mmol) hidroxicetona **265** în 2 mL acetonitril s-a adăugat 0.56 mL (0.6 g, 3.56 mmol) CH₃SO₃Si(CH₃)₃ și agitat la 18°C 10 min. Apoi la amestecul reactant s-a adăugat apă 10 mL și eter dietilic 30 mL, se agită în pâlnie de decantare și, stratul apos s-a separat, iar cel eteric – spălat cu soluție de NaHCO₃ (3x 3 mL), apă (3x 3 mL), s-a uscat și evaporat solventul. S-a obținut 0.18 g (96%) 14,15-bis-norlabd-8(9)-en-13-ona (**266**), structura căreia a fost confirmată din datele analizei elementale, spectrelor IR, ¹H și ¹³C RMN, care în totalitate, corespund cu datele literare. Conform analizei GC-MS produsul obținut conține în calitate de impuritate izomerul cu legătura dublă în poziția C-7 – C-8 (**267**) (< 1%) și sclareoxid **268** (aproximativ 1 %).

Oxima (269) a 14,15-dinorlabd-8(9)-en-13-unei (266). La soluția 0.18 g (0.69 mmol) cetonei **266** în 0.9 mL EtOH și 0.9 mL piridină s-a adăugat 60 mg (0.87 mmol) NH₂OH·HCl, s-a agitat și ținut la 20°C timp de 20 ore. Apoi, amestecul reactant a fost diluat cu 20 mL apă și extras cu eter dietilic (3 x 20 mL). Extractul s-a spălat cu 5% HCl (5 x 5 mL), soluție NaHCO₃ (2 x 5 mL), apă (2 x 5 mL), uscat și evaporat eterul. S-a obținut 188 mg (99%) amestec de izomeri *Z*- și *E*- ai oximei **269** în raport de 1 : 2.2 (datele spectrelor ¹H- RMN). Lichid vâscos. $[\alpha]_D^{17} + 59.7^\circ$ (c 1.27, CHCl₃). Găsit

(%): C, 77.75; H, 11.15; N, 5.01. C₁₈H₃₁NO. Calculat (%): c, 77.92; H, 11.26; N, 5.05. Spectrul IR (v, cm⁻¹): 957 (N-O), 1665 (C=N), 3118, 3209 (OH).

Prin cromatografie pe coloana cu silicagel a fost separate în mod individual ambii izomeri ai oximei **269**. Cu amestec de eter petroleic - eter dietilic (9 : 1) s-a eluat izomerul *E*-, iar cu amestec de eter petroleic - eter dietilic (4 : 1) s-a eluat de pe coloană izomerul *Z*-.

Izomerul *Z*- al oximei 269. Lichid vâscos. R_f 0.41 (benzen-eter dietilic, 3 : 1). Spectrul ¹H RMN (δ, ppm, J/Hz): 0.86 (3H, s, CH₃-17), 0.91 (3H, s, CH₃-16), 0.97 (3H, s, CH₃-18), 1.13 (1H, dd, J=12.5, 2.4, H-5), 1.17-1.41 (2H, m, H-3), 1.17-1.85 (2H, m, H-1), 1.42-1.66 (4H, m, H-2, H-6), 1.65 (3H, s, CH₃-15), 1.91 (3H, s, CH₃-14), 2.0 (2H, m, H-7), 2.10-2.20 (2H, m, H-11), 2.25 (2H, m, H-12), 8.23 (1H, s lărgit, OH). Spectrul ¹³C RMN (δ, ppm): 13.57 (C-14), 19.10 (C-2), 19.44 (C-15), 20.01 (C-18), 20.09 (C-6), 21.73 (C-17), 23.51 (C-11), 29.85 (C-12), 33.35 (C-4), C-16), 33.69 (C-7), 36.84 (C-1), 39.08 (C-10), 41.82 (C-3), 51.91 (C-5), 126.97 (C-8), 139.56 (C-9), 159.18 (C-13). Spectrul ¹⁵N RMN (δ, ppm): 339.5 (=N-OH).

Izomerul *E*- al oximei 269. Lichid vâscos. R_f 0.61 (benzen-eter dietilic, 3:1). Spectrul ¹H RMN (δ, ppm, J/Hz): 0.85 (3H, s, CH₃-17), 0.90 (3H, s, CH₃-16), 0.96 (3H, s, CH₃-18), 1.13 (1H, dd, J=12.5, 2.4, H-5), 1.17-1.41 (2H, m, H-3), 1.17-1.85 (2H, m, H-1), 1.42-1.66 (4H, m, H-2, H-6), 1.60 (3H, s, CH₃-15), 1.93 (3H, s, CH₃-14), 2.0 (2H, m, H-7), 2.10-2.20 (2H, m, H-11), 2.25 (2H, m, H-12), 8.15 (1H, s lărgit, OH). Spectrul ¹³C RMN (δ, ppm): 13.59 (C-14), 19.05 (C-2), C-6), 19.52 (C-15), 20.08 (C-18), 21.71 (C-17), 24.81 (C-11), 33.33 (C-16), 33.34 (C-4), 33.66 (C-7), 36.64 (C-12), 37.01 (C-1), 39.07 (C-10), 41.79 (C-3), 51.90 (C-5), 126.76 (C-8), 139.48 (C-9), 158.91 (C-13). Spectrul ¹⁵N RMN (δ, ppm): 336.6 (=N-OH).

4-((4a*S*,8a*S*)-2,5,5,8a-Tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)-butan-2-amina

(14,15-dinorlabd-8(9)-en-13-amina) (270). La soluția 0.1 g (0.36 mmol) de oximă **269** în 10 mL THF absolut s-a adăugat 0.14 g (3.69 mmol) LiAlH₄ și refluxat cu agitare 5 ore. După răcire, amestecul de reacție a fost diluat cu 20 mL apă, acidulat cu 10% HCl și extras cu eter dietilic (3 x 10 mL). Apoi, amestecul din reacție s-a neutralizat cu NaHCO₃ și s-a extras cu eter dietilic (3 x 25 mL) amina **270**. Extractul s-a spălat cu apă (3 x 5 mL), uscat și eterul evaporat. Produsul brut obținut (62 mg) a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel, cu amestec de CHCl₃ - MeOH (95 : 5) a fost eluată amina **270**. Randamentul 58 mg (62%) (conform datelor spectrelor ¹H RMN amestecul de diastereoizomeri ce nu poate fi separat e în raport de 1 : 0.8). Lichid vâscos. [α]_D¹⁷ +70.3° (c 1.33, CHCl₃). R_f 0.40 (CHCl₃ - CH₃OH, 1 : 1). Găsit (%): C, 81.90; H, 12.50; N 5.15.

C₁₈H₃₃N. Calculat (%): C, 82.06; H, 12.62; N 5.32. Spectrul IR (ν , cm⁻¹): 1579, 3285, 3342 (NH₂). Spectrul ¹⁵N RMN (δ , ppm): 41.6 (NH₂).

Izomerul majoritar 270. Spectrul ¹H RMN (δ , ppm, J/Hz): 0.80 (3H, s, CH₃-17); 0.88 (3H, s, H-16); 0.95 (3H, s, CH₃-18); 1.09 (3H, d, J=6.2, CH₃-14); 1.10 (1H, m, H-5); 1.30*-1.70* (2H, m, NH₂); 1.56 (3H, s, CH₃-15); 2.87 (1H, m, H-13) (*suprapunerea semnalelor). Spectrul ¹³C RMN (δ , ppm): 19.09 (C-2, C-6); 19.52 (C-15); 20.12 (C-18); 21.71 (C-17); 23.71 (C-14); 24.90 (C-11); 33.32 (C-16); 33.34 (C-4); 33.64 (C-7); 37.10 (C-1); 39.02 (C-10); 40.80 (C-12); 41.83 (C-3); 48.01 (C-13); 51.92 (C-5); 125.52 (C-8); 140.44 (C-9).

Izomerul minoritar 270. Spectrul ¹H RMN (δ , ppm, J/Hz): 1.08 (3H,d, J=6.2, CH₃-14); 1.55 (3H, s, CH₃-15). Celelalte semnale coincid cu cele redade pentru izomerul majoritar. Spectrul ¹³C RMN (δ , ppm): 19.06 (C-2, C-6); 19.54 (C-15); 20.12 (C-18); 21.71 (C-17); 23.83 (C-14); 24.78 (C-11); 33.32 (C-16); 33.34 (C-4); 33.64 (C-7); 37.11 (C-1); 39.02 (C-10); 40.80 (C-12); 41.83 (C-3); 47.95 (C-13); 51.92 (C-5); 125.55 (C-8); 140.48 (C-9).

Obținerea 1-(4-((4a*S*,8a*S*)-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)butan-2-il)-guanidinei (271) și 1,3bis-(4-((8a*S*)-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)butan-2-il)-guanidinei (272)

Soluția de hidrogencianamidă de sodiu (NaNHCN, 209 mg, 4.97 mmol) în apă (4.5 mL) care a fost neutralizată cu AcOH glacial (0.22 mL) și s-a adăugat prin picurare și agitare la soluția de amină **270** (230 mg, 0.87 mmol) în amestec de EtOH-H₂O (5 : 1) (11 mL). Amestecul reactant a fost agitat la t.c. 24 ore, apoi refluxat timp de 20 ore, neutralizat cu NaHCO₃ și extras cu EtOAc (3 x 50 mL). Extractul s-a uscat și s-a concentrat la presiune cu vid, obținându-se reziduu brut (350 mg), care a fost cromatografiat pe coloană cu silica gel (10.5 g, eluent: CHCl₃ – CH₃OH, 19 : 1) se obține guanidina **272** (78 mg, 32%) sub formă de ulei (amestec de diastereoizomeri ce nu poate fi separat cromatografic, iar conform datelor spectrelor ¹H RMN este în raport de 1 : 1). [α]_D²⁵ + 40.9° (c 1.6, CHCl₃). Spectrul IR (CHCl₃, ν , cm⁻¹): 3279, 3076, 2962, 2928, 2867, 1642, 1550, 1457, 1441, 1373, 1334, 1298, 1150, 1077, 975, 754. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ , ppm): 0.82 (6H, s, CH₃-17, CH₃-17'), 0.87 (6H, s, CH₃-16, CH₃-16'), 0.93 (6H, s, CH₃-18, CH₃-18'), 1.15 (3H, d, 6.6 Hz) și 1.14 (3H, d, 6.6 Hz, CH₃-14, CH₃-14'), 1.55 (3H, s) și 1.54 (3H, s, CH₃-15, CH₃-15'), 3.95 (2H, m, H-13, CH₃-13'), 5.39 (2H, s lărgit, 2NH), 5.59 (1H, s lărgit, C=NH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ , ppm): 18.6, 18.8 (C-2, C-2'), 19.5 (C-15, C-15'), 20.0, 20.1 (C-18, C-18'), 20.8 (C-14, C-14'), 21.7 (C-17, C-17'), 23.4, 23.8 (C-6, C-6'), 24.3, 24.4 (C-11, C-11'), 33.1 (C-4, C-4'), 33.3 (C-

16, C-16'), 33.6 (C-7, C-7'), 36.0 (C-10, C-10'), 37.5, 37.6 (C-12, C-12'), 38.9 (C-1, C-1'), 41.7 (C-3, C-3'), 46.0, 46.1 (C-13, C-13'), 51.8, 51.9 (C-5, C-5'), 125.8, 125.9 (C-8, C-8'), 139.9, 140.0 (C-9, C-9'), 169.3 (C=NH). HR-EI-MS m/z (pos): găsit 341.2403. C₃₇H₆₅N₃. Calculat 551.9406. Anal. Calcd. pentru C₃₇H₆₅N₃: C, 80.52; H, 11.87; N, 7.61. Găsit: C, 80.30; H, 11.66; N, 7.45.

Eluția ulterioară cu amestec de cloroform-metanol (4 : 1) a dat guanidina **271** (79 mg, 30%) sub formă de ulei (amestec de diastereoizomeri ce nu poate fi separate cromatografic, iar conform datelor spectrelor ¹H RMN este în raport de 1 : 1). [α]_D²⁶ + 41.8° (c 2.8, CHCl₃). Spectrul IR (CHCl₃, ν, cm⁻¹): 3431, 3339, 3254, 2928, 2867, 1677, 1619, 1591, 1461, 1403, 1338, 1151, 1046, 1006, 788. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 0.82 (6H, s, CH₃-17), 0.86 (6H, s, CH₃-16), 0.92 (6H, s, CH₃-18), 1.26 (6H, m, CH₃-14), 1.55 (6H, s, CH₃-15), 2.32 (2H, d, 17.7 Hz, H-7) și 2.48 (2H, dd, 17.7 Hz, 3.6 Hz), 3.08 (2H, m, H-13), 5.13-6.25 (8H, m, 2 x (2NH și NH₂)). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ, ppm): 19.0 (C-6), 19.1 (C-2), 19.5, 19.6 (C-15), 20.2 (C-18), 21.4 (C-14), 21.7 (C-17), 24.3 (C-11), 33.2 (C-4), 33.3, 33.4 (C-16), 33.7 (C-7), 36.0 (C-12), 36.9, 37.1 (C-10), 39.0, 39.3 (C-1), 41.0, 41.8 (C-3), 48.0 (C-13), 51.9 (C-5), 126.3, 126.4 (C-8), 139.5, 139.6 (C-9), 167.1 (C=NH). HR-EI-MS m/z (pos): găsit 305.2904. C₁₉H₃₅N₃. Calculat 305.5056. Analiza elementală: calculat pentru C₁₉H₃₅N₃: C, 74.70; H, 11.55; N, 13.75. Găsit: C, 74.50; H, 11.35; N, 13.58.

Obținerea (hidrazin-1,2-diiliden)-di-(11-dihomodriman-8α-olului) (273). La soluția 100 mg (0.37 mmol) de cetonă **10** în 3 mL metanol s-a adăugat 0.2 mL (0.206 g, 4.11 mmol) mohohidrat de hidrazină N₂H₄·H₂O și s-a refluxat cu agitare timp de 10 ore. Apoi, a fost înlăturat din amestecul reactant CH₃OH la presiune joasă, s-a adăugat 5 mL apă și 30 mL etilacetat, s-a agitat, stratul organic s-a separat, iar cel apos – extras cu 10 mL etilacetat. Extractul de etilacetat unificat a fost spălat cu apă (3 x 5 mL), uscat și etilacetatul evaporat. Reziduul cristalin a fost recristalizat din CH₃CN și s-a obținut 80 mg (80%) de azină **273**, cristale albe, p.t. 168 - 169°C (din CH₃CN), [α]_D²⁶ -151.1° (c 0.53, CHCl₃). Spectrul IR (ν, cm⁻¹): 3381, 3222 (OH), 1636, 1619 (C=N).

Izomerul majoritar 273. Spectrul ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm, J/Hz): 0.80 (6H, s, CH₃-16, CH₃-16'), 0.82 (6H, s, CH₃-17, CH₃-17'), 0.87 (6H, s, CH₃-15, CH₃-15'), 0.95* (2H, m, H-5α, H-5'α), 1.19 (6H, s, CH₃-14, CH₃-14'), 1.86* (2H, m, H-9α, H-9'α), 1.93 (6H, s, CH₃-13, CH₃-13'), 2.31 (2H, dd, J= 16.7, 6.4, H-11a, H-11'a), 2.50 (2H, dd, J= 16.7, 2.3, H-11b, H-11'b), 3.77 (2H, s. lărgit, 2 x (OH)) (* suprapunerea semnalului). Spectrul ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 15.49 (C-17, C-17'), 18.47 (C-2, C-2'), 18.71 (C-13, C-13'), 20.44 (C-6, C-6'), 21.44 (C-16,

C-16'), 24.13 (C-14, C-14'), 33.35 (C-4, C-4'), 33.38 (C-15, C-15'), 34.54 (C-11, C-11'), 38.81 (C-10, C-10'), 39.63 (C-1, C-1'), 41.84 (C-3, C-3'), 44.24 (C-7, C-7'), 56.11 (C-5, C-5'), 57.19 (C-9, C-9'), 73.12 (C-8, C-8'), 168.54 (C-12, C-12'). Spectrul ^{15}N RMN (40 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 336, 329 (2 x (C=N)).

Izomerul minoritar 273. Spectrul ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm, J/Hz): 0.77 (6H, s, CH_3 -17, CH_3 -17'), 0.80 (6H, s, CH_3 -16, CH_3 -16'), 0,87 (6H, s, CH_3 -15, CH_3 -15'), 0.95* (2H, m, H-5 α , H-5' α), 1.27 (6H, s, CH_3 -14, CH_3 -14'), 1.80* (2H, m, H-11a, H-11'a), 2.09 (6H, s, CH_3 -13, CH_3 -13'), 2.70* (2H, m, H-11b, H-11'b), 5.48 (2H, s. lărgit, 2 x (OH)). Spectrul ^{15}N RMN (40 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 338, 331 (2 x (C=N)). Spectrul de masă (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} , %): 495 ($\text{M}^+ - 34$ (2 OH), 7), 405 (4), 355 (4), 315 (9), 281 (41), 246 (52), 207 (100), 191 (82), 175 (27), 137 (29), 121 (40), 109 (71), 95 (48), 81 (47), 69 (59), 55 (48), 43 (68). HR-EI-MS m/z (pos): Găsit, 529.4709. $\text{C}_{34}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_2$. Calculat, 528.8602.

Datele experimentale ale analizei cu raze X pe monocristal al azinei 273. Materialul experimental pentru cristalul compusului **273** este obținut la temperatura camerei (293 K) la difractometrul Oxford Diffraction Super Nova, utilizând sursă de raze X cu microfocusare Nova Cu $\text{K}\alpha$. Pentru prelucrarea datelor experimentale a fost utilizată programa CrysAlis PRO (Anglia, 2012). Structura a fost descifrată cu metoda directă în programa SHELX-S [134] și concretizată prin metoda celor mai mici pătrate în varianta semimatricelor anizeotrope pentru atomii nehidrogenați SHELXL-2013 [134]. Pozițiile atomilor de hidrogen pe lângă atomii O au fost determinați din sinteze diferite și concretizate în conformitate cu parametrii geometrice ale legăturilor de hidrogen. Pozițiile celorlalți atomi de hidrogen au fost calculați geometric și concretizați în modelul "corp rigid" cu $U_{\text{H}} = 1.2 U_{\text{echiv}}$ sau $1.5 U_{\text{echiv}}$ (U_{echiv} – atomii de carbon corespunzători). Parametrii poziționali și parametrii termici ai atomilor în structura **273** sunt depozitate în banca de date structurale Cambridge (Nr CCDC 1453861); deposit@ccdc.cam.ac.uk sau <http://www.ccdc.cam.ac.uk>

Obținerea N',N'' -bis-(8 α -hidroxi-11-dihomodrim-12-iliden)-adipohidrazidei (274). La soluția 32 mg (0.18 mmol) dihidrazida acidului adipic în 16 mL metanol, obținut la încălzire, s-a adăugat 100 mg (0.37 mmol) cetonă **10** la agitare, după răcire până la temperatura camerei. Apoi, amestecul reactant a fost agitat la 20°C 48 ore și refluxat 20 ore, metanolul a fost înlăturat la presiune joasă, reziduul s-a uscat în exicator cu vid pe P_2O_5 apoi, s-a adăugat la el 5 mL CHCl_3 și s-a agitat 1 oră. Partea care nu s-a dizolvat (15 mg) a fost filtrată, spălată cu CHCl_3 . Filtratul s-a evaporat, reziduul s-

a uscat pe P₂O₅ și s-a obținut 136 mg produs, care s-a cristalizat din hexan. Precipitatul cristalin a fost filtrat, spălat cu hexan și s-a obținut 80 mg amestec al produsului de reacție și cetonei inițiale **10**. După înlăturarea hexanului din filtrat s-a obținut 37 mg de cetona **10**, care nu a intrat în reacție. Produsul scontat **274** a fost obținut din amestecul acestuia cu cetona **10** (80 mg) cu ajutorul cromatografierii pe coloană cu silicagel (4 g). S-au eluat cu cloroform 9 mg cetona inițială **10**, cu amestec de CHCl₃ – CH₃OH (24 : 1) s-au eluat de pe coloană 39 mg (31%) dihidrazida **274** (ținând cont de cetona **10** care nu a intrat în reacție, randamentul dihidrazidei **274** este 57%). Dihidrazida **274**. Cristale albe, p.t. 101-102°C (din hexan). [α]_D²⁶ –60.6° (c 1.35, CHCl₃). Spectrul IR (ν , cm⁻¹): 3400, 3227 (NH), 1662 (CO amidic), 1534, 1250, 1067, 938 (C=N-NH). Spectrul ¹⁵N RMN (40 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 169 (NH), 299, 301, 302, 305 (C=N).

Izomerul majoritar 274. Spectrul ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ , ppm, J/Hz): 0.80 (6H, s, CH₃-15, CH₃-15'), 0.83 (6H, s, CH₃-17, CH₃-17'), 0.84 (6H, s, CH₃-16, CH₃-16'), 1.22, 1.25 (6H, s, CH₃-14, CH₃-14'), 2.11, 2.13 (6H, s, CH₃-13, CH₃-13'), 3.0 (2H, s. lărgit, 2 x (OH)), 8.27, 8.37 (2H, s. lărgit, 2 x NH). Spectrul ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 15.20, 15.26 (C-17, C-17'), 18.43, 18.50 (C-6, C-6'), 20.36 (C-2, C-2'), 21.39, 21.51 (C-16, C-16'), 23.99, 24.16 (C-14, C-14'), 24.05, 24.49 (C-20, C-20'), 26.11, 26.19 (C-13, C-13'), 28.29 (C-11, C-11'), 32.04, 32.67 (C-19, C-19'), 33.30 (C-4, C-4'), 33.41 (C-15, C-15'), 38.70, 38.76 (C-10, C-10'), 39.72, 39.87 (C-1, C-1'), 41.72, 41.80 (C-3, C-3'), 43.96, 44.11 (C-7, C-7'), 56.24 (C-5, C-5'), 57.22, 57.27 (C-9, C-9'), 74.96, 75.29 (C-8, C-8'), 156.61, 157.85 (C-12, C-12'), 175.07, 175.26 (C-18, C-18').

Izomerul minoritar 274. Spectrul ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ , ppm, J/Hz): 0.86 (6H, s, CH₃-15, CH₃-15'), 0.88 (6H, s, CH₃-16, CH₃-16'), 0.89 (6H, s, CH₃-17, CH₃-17'), 1.21 (6H, s, CH₃-14, CH₃-14'), 1.85, 1.89 (6H, s, CH₃-13, CH₃-13'), 3.0 (2H, s. lărgit, 2 x (OH)), 11.44, 11.46 (2H, s. lărgit, 2 x NH). Spectrul ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 15.43, 15.48 (C-17, C-17'), 15.65, 16.07 (C-13, C-13'), 18.22, 18.26 (C-6, C-6'), 20.36 (C-2, C-2'), 21.43, 21.47 (C-16, C-16'), 24.05, 24.49 (C-20, C-20'), 24.24 (C-14, C-14'), 32.04, 32.67 (C-19, C-19'), 33.20 (C-4, C-4'), 33.28 (C-15, C-15'), 34.59, 34.70 (C-11, C-11'), 38.80, 38.87 (C-10, C-10'), 40.03, 40.20 (C-1, C-1'), 41.45, 41.51 (C-3, C-3'), 44.36, 44.50 (C-7, C-7'), 55.84, 55.90 (C-5, C-5'), 56.85, 56.91 (C-9, C-9'), 73.55, 73.97 (C-8, C-8'), 154.68, 155.61 (C-12, C-12'), 169.70, 170.23 (C-18, C-18'). HR-EI-MS m/z (pos): găsit, 671.5471. C₄₀H₇₀N₄O₄. Calculat, 671.0174.

Regruparea Beckmann a oximei drim-8(9)-en-7-onei (275). La soluția oximei **276** (200 mg, 0.849 mmol) în dioxan anhidru (10 mL) răcită pe baie de gheață se adaugă prin picurare soluția SOCl₂ proaspăt distilat (0.185 mL). Apoi, amestecul reactant a fost încălzit la 50-60°C timp 9 ore, răcit, diluat cu H₂O (100 mL), și extras cu Et₂O (3 x 50 mL). Extractul a fost spălat cu apă (3 x 20 mL) și uscat cu MgSO₄ anhidru. Evaporarea solventului a fost efectuată la presiune redusă, s-a obținut produs brut (220 mg) care a fost supus cromatografiei pe coloană cu silicagel (7 g). Eluarea cu amestec de EtOAc/eter petroleic (1 : 1) a dat lactama **278** (105 mg, 53 %), cristale de culoare albă. Eluarea cu EtOAc a dat lactama **276** (7.3 mg, 4 %), produs uleios.

4,5,14,15,16-Pentametil-2-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11-octahidro-1H-benzo[d]azepina (276).

Spectrul ¹⁵N RMN (δ, ppm): 121.0 (NH). Analiza elementală. Calculat, % pentru C₁₅H₂₅NO: C 76.54, H 10.70, N 5.95. Determinat, %: C 76.51, H 10.67, N 5.93.

14,15,16-Trimetil-4,5-(3,4-tiofeno)-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11-octahidro-1H-benzo[c]azepina (278).

Cristale albe-gălbui, p.t. 188-190°C (din CHCl₃ – MeOH (1 : 1)). Spectrul ¹⁵N RMN (δ, ppm): 118.0 (NH). Analiza elementală. Calculat, % pentru C₁₅H₂₃NOS: C 67.88, H 8.73, N 5.27, S 12.08. Determinat, %: C 67.85, H 8.75, N 5.25, S 12.03.

Obținerea lactamelor homodrimanice 282 și 283. La soluția oximei **281** (150 mg, 0.511 mmol) în dioxan anhidru (7.5 mL) răcită în baie de gheață se adaugă prin picurare soluția SOCl₂ proaspăt distilat (0.180 mL). Apoi, amestecul reactant a fost încălzit la 60-65°C 17 ore, răcit, diluat cu H₂O (75 mL), extras cu Et₂O (3 x 35 mL). Extractul a fost spălat cu apă (3 x 15 mL) uscat cu MgSO₄ anhidru. Evaporarea solventului a fost efectuată la presiune redusă, s-a obținut produs brut (141 mg) care a fost supus cromatografiei pe coloană cu silicagel (7 g). Eluarea cu amestec de EtOAc/eter petroleic (3 : 2) a dat lactama pură **282** (55 mg, 37%). Eluarea cu amestec de EtOAc/eter petroleic (4 : 1) a dat lactama **283** (28 mg, 19%), produs uleios.

5-Carbometoximetinil-13,14,15,16-tetrametil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11-octahidro-1H-

benzo[c]azepina (282). Cristale albe, p.t. 127-129°C (din MeOH). Spectrul ¹⁵N RMN (δ, ppm): 110.0 (NH). Analiza elementală. Calculat, % pentru C₁₇H₂₇NO₃: C 69.59, H 9.27, N 4.77. Determinat, %: C 69.57, H 9.30, N 4.74.

5-Carbometoximetil-13,14,15,16-tetrametil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11-octahidro-1H-

benzo[c]azepina (283). Spectrul ¹⁵N RMN (δ, ppm): 108.0 (NH). Analiza elementală. Calculat, % pentru C₁₇H₂₇NO₃: C 69.59, H 9.27, N 4.77. Determinat, %: C 69.56, H 9.30, N 4.75.

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

Numeroase guanidine naturale și sintetice, inclusiv derivații guanidinelor terpenice, manifestă un spectru vast de activitate biologică, precum: anti-inflamatoare, antiprotozală, anti-HIV, chemoterapeutică, anticancer, antidiabetic, antifungală și antimicrobială [46-48, 54]. De asemenea, conform datelor cercetate în ultima perioadă, în literatura de specialitate, este cunoscut faptul că, unele azone și hidrazide manifestă activitate biologică înaltă și diversă [3, 4], inclusiv antituberculoză și antibacteriană. În urma efectuării transformărilor în vederea obținerii de noi compuși di- și sesquiterpenici ce conțin azot, a fost efectuată introducerea fragmentelor farmacofore azinice și hidrazidice în molecula terpenică cu schelet hibrid, acești compuși s-au testat ulterior la un șir de activități.

S-a evaluat *in vitro* activitatea anticanceroasă a unui șir de guanidine noi sintetizate. [141]. Compușii guanidinici **252**, **271** și **272** 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. Așadar, în tabelul 3.10 sunt rezumate rezultatele testărilor efectuate asupra produselor terpenice funcționalizate ce conțin azot.

Tabelul 3.10. Efectul antiproliferativ și citotoxic al compușilor **252**, **271** și **272** 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
252	7.86 ± 2.41	4.21 ± 1.15	5.61 ± 1.40	5.09 ± 1.21	20.28 ± 7.42
271	3.36 ± 0.69	3.45 ± 1.10	4.12 ± 1.18	7.02 ± 1.92	15.34 ± 4.8
272	10.64 ± 2.64	37.02 ± 5.67	31.57 ± 5.13	24.52 ± 6.85	44.18 ± 8.1
Cisplatină	23.2 ± 2.95	9.74 ± 3.11	66.77 ± 4.62	12.17 ± 1.01	44.12 ± 1.28

Compușii **252** și **271** au manifestat un efect excelent antiproliferativ și citotoxic în toate testele. Aceste guanidine sunt în mod semnificativ mai active, comparativ cu Cisplatina și guanidina **272** care prezintă activitate anticanceroasă moderată.

Activitate anticancer. Liniile celulare de adenocarcinomului de colon Colo 205 sensibil la doxorubicină (ATCC-CCL-222) și Colo 320/MDR-LRP multimedament rezistent supranumit

ABCB1 (MDR1)-LRP (ATCC-CCL-220.1) a fost achiziționat de la LGC Promochem, Teddington, UK. Celulele au fost cultivate în mediu de RPMI 1640 suplimentat cu 10% ser fetal bovin neactivat termic, 2 mM L-glutamină, 1 mM Na-piruvat și 100 mM Hepes. Liniile celulare au fost incubate la 37°C, în 5% CO₂ și atmosferă de aer 95%. Celulele semi-aderente de cancer de colon uman au fost detașate cu soluția Trypsin-Versene (EDTA) timp de 5 min la 37°C.

Linia de celule umane fibroblaste pulmonare embrionare MRC-5 (ATCC CCL-171) a fost achiziționată de la LGC Promochem, Teddington, UK. Linia celulară a fost cultivată în mediul esențial minimal (Eagle's Minimal Essential Medium) (EMEM, conținând 4.5g/L glucoză) suplimentat cu un amestec neesențial de aminoacizi, o secție de vitamine și 10% de ser bovin neactivat termic. Liniile celulare au fost incubate la 37°C, în atmosferă de 5% CO₂ și 95% aer.

Analiza pentru efectul citotoxic. Studiul fibroblastelor pulmonare embrionare umane ne-canceroase MRC-5 și liniile celulare de adenocarcinomului de colon uman (doxorubicina-sensitivă Colo 205 și celule de adenocarcinoma colonică Colo 320 rezistentă la multe medicamente) au fost utilizate pentru a determina efectul compușilor asupra creșterii celulare. Efectele concentrațiilor crescute ale compușilor asupra creșterii celulare au fost testate pe mai bine de 96 plăci de microtitrare cu fund plat. Compușii au fost diluați într-un volum de 100 μL a mediului.

Celulele fibroblastelor pulmonare umane embrionare aderente au fost cultivate pe 96 plăci de microtitrare cu fund plat, utilizând EMEM suplimentat cu 10% ser fetal bovin inactivat termic. Densitatea celulelor a fost ajustată la 2×10^4 celule în 100 μL per godeu, celulele au fost însămânțate timp de 24 ore la 37°C, 5% CO₂, apoi mediul a fost îndepărtat din plăcile care conțin celulele și diluțiile compușilor anterior făcute într-o placă separată au fost adăugate celulelor în 200 μL.

În cazul celulelor adenocarcinomului de colon, diluțiile în serii de două ori ale compușilor au fost preparate în 100 μL de RPMI 1640, orizontal. Celulele de adenocarcinom colorectal semi-aderent au fost tratate cu soluție de Trypsin-Versene (EDTA). Acestea au fost ajustate la o densitate de 2×10^4 celule în 100 μL de mediu RPMI 1640, și au fost adăugate în fiecare godeu, cu excepția godeurilor de control medii. Volumul final al godeurilor conținând compuși și celule a fost de 200 μL.

Plăcile de culturi au fost incubate la 37°C timp de 24 ore; la sfârșitul perioadei de incubare, s-au adăugat în fiecare godeu, 20 μL de soluție de MTT (bromură de tiazolil albastru de tetrazoliu,

Sigma) (dintr-o soluție stoc de 5 mg/mL). După incubare la 37°C timp de 4 ore, 100 µL s-a adăugat (10% în 0.01 M HCl) soluție de dodecil sulfat de sodiu (SDS) (Sigma) la fiecare godeu și plăcile au fost incubate suplimentar peste noapte la 37°C. Creșterea celulelor a fost determinată prin măsurarea densității optice (OD) la 540/630 nm cu cititor Multiscan EX ELISA reader (Thermo Labsystems, Cheshire, WA, USA). Inhibarea creșterii celulare a fost determinată conform formulei de mai jos:

$$IC_{50} = 100 - \left[\frac{OD \text{ probă} - OD \text{ controlul mediului}}{OD \text{ controlul celular} - OD \text{ controlul mediului}} \right] \times 100$$

Rezultatele sunt exprimate în termeni de IC₅₀, definit ca doza inhibitorie care reduce creșterea celulelor expuse la compuşii testați cu 50%.

Analiza pentru efectul antiproliferativ. Metoda este similară celei descrise în testul pentru efectul citotoxic. În testul de testare a inhibării proliferării celulare s-au distribuit celule de adenocarcinom de colon 6 x 10³, în mediu 100 µl cu excepția godeurilor de control din mediu. Plăcile de cultură au fost incubate la 37°C timp de 72 ore și după perioada de incubare plăcile au fost colorate cu MTT conform protocolului experimental anterior descris pentru testul citotoxicității.

În continuare, compuşii azinici și hidrazidici noi sintetizați **241-243, 250, 273, 274** au fost testați *in vitro* la activitatea antifungică și antibacteriană împotriva a cinci culturi pure de funghi (*Aspergillus flavus*, *Fusarium*, *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium frequentans*, *Alternaria alternata*), la fel împotriva bacteriilor Gram-negative (*Pseudomonas aeruginosa*) și Gram-pozitive (*Bacillus sp*) [136]. Rezultatele acestor cercetări sunt prezentate în tabelul 3.11.

Tabelul 3.11. Activitatea antimicrobiană a compuşilor testați **241-243, 250, 273, 274**

Compuşii	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>
241	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	<256	<256
242	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	<256	<256
243	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	<256	<256
250	> 24	> 24	> 24	> 24	> 24	<192	<192
273	> 24	> 24	> 24	> 24	> 24	<192	<192
274	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	24	24
Casposfungină	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	-	-
Kanamicină	-	-	-	-	-	3	3

După cum urmează din tabelul 3.11, doar compusul **274** manifestă activitate antifungică semnificativă cu concentrație minimă de inhibiție (CMI) 0.50 $\mu\text{g/mL}$, în comparație cu compusul cunoscut Caspofungina (0.25 $\mu\text{g/mL}$), și activitate antibacteriană semnificativă (24 $\mu\text{g/mL}$), în comparație cu Kanamicina (3 $\mu\text{g/mL}$).

Activitatea biologică. Cercetările activității antifungice și antibacteriene ale compușilor **241-243, 250, 273, 274** în experimentele *in vitro* au fost efectuate prin metoda standardă de difuziune pe mediu de creștere agar în ceșcuțe Petri. Soluțiile probă cu concentrații de 0.5%, 1%, 2% au fost obținute prin dizolvarea cantităților corespunzătoare ale compușilor testați în volume fixate de DMSO. Pentru obținerea suspensiilor de microorganisme s-a utilizat metoda de diluare în serie. După 48 ore de incubare la 37°C s-a format zona simetrică de inhibare în formă de elipsă. Concentrațiile minimă de inhibiție (CMI) s-au determinat în $\mu\text{g/mL}$. Observațiile asupra rezultatelor s-au efectuat vizual, cu ajutorul microscopului Olympus SZY 160 (Japonia) și fotografiere.

Lucrările efectuate la această etapă au fost posibile cu susținerea proiectului POSCCE-O 2.2.1, SMIS-CSNR 13984-901, №257/28.09.2010 și programului de cercetări fundamentale.

Astfel, conform studiului realizat a fost investigată activitatea biologică a terpenoidelor drimanice și norlabdanice noi **241-243, 250, 252, 271, 273, 274** sintetizate, ce conțin fragmente guanidinice, azinice și hidrazidice. S-a stabilit că două dintre guanidinele testate **252** și **271** au demonstrat un excelent efect antiproliferativ și citotoxic asupra fibroblastelor pulmonare umane MRC5 și asupra celulelor adenocarcinomului de colon, iar dihidrazida obținută **274** manifestă activitate antifungică și antibacteriană semnificativă.

3.7. Concluzii la capitolul 3

1. Au fost sintetizate pentru prima dată sesquiterpenoidele dihomodrimanice **257**, **262** și **263** ce conțin grupa $-NH_2$, precursori de bază ale unor transformări în sintezele la grupa NH_2 , ce va permite obținerea compușilor funcționalizați ce conțin doi, și mai mulți atomi de azot.

2. În premieră a fost elaborată o metodă efectivă de sinteză a 14,15-dinorabd-8(9)-en-13-aminei **271**, reieșind din sclareol, care prezintă interes deosebit, iar avantajul acestei metode este gradul înalt de selectivitate al reacției de deshidratare a hidroxiketonei.

3. Pentru prima dată s-au sintetizat derivații guanidinici ai 8 α -hidroxi-11-dihomodriman-12-aminei **264** și 14,15-dinorabd-8(9)-en-13-aminei **271**, **272**. Evaluarea activității anticanceroase (antiproliferativă și citotoxică) a compușilor noi cu fragmente guanidinice a arătat că, guanidina **271** testată prezintă un nivel foarte înalt de activitate asupra fibroblastelor pulmonare umane MRC5 și celulelor adenocarcinomului de colon.

4. În premieră au fost sintetizate sesquiterpenoidele dihomodrimanice **273** și **274** ce conțin fragmente azinice și dihidrazidice. În urma studiului bioactivității compușilor noi, a fost stabilit că, *N',N'*-bis-(8 α -hidroxi-11-dihomodrim-12-iliden)-adinohidrazida **274** manifestă activitate antifungică și antibacteriană semnificativă pe a cinci culturi de fungi, precum și pe bacterii Gram-negative și Gram-pozitive.

5. Reacțiile de regrupare Beckmann au rezultat cu sintetiza unui șir de lactame drimanice și homodrimanice noi, compuși ce manifestă potențială activitate biologică și care au importanță atât științifică, cât și practică.

6. Structura compușilor noi obținuți a fost demonstrată cu ajutorul metodelor fizico-chimice moderne: analizei elementale, spectroscopie IR, spectrelor 1H , ^{13}C și ^{15}N RMN, iar pentru azina **273** și prin analiza cu raze X pe monocristal.

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 **212** [95] și biciclohomofarnesenoici **230, 248** [110, 111, 136] care ulterior au fost supuși reacțiilor de cuplare cu aminele ce conțin ciclurile pirimidinei, pirazinei, 1,2,4-triazolului și carbazolului. Amidele obținute **215a-c, 219-221, 232-235, 239, 240** prezintă interes atât științific, cât și practic fiind compuși cu potențială activitate biologică [95, 110, 111, 113, 136].

3. A fost realizată în premieră o metodă eficientă de sinteză a sesquiterpenoidelor homodrimanice noi cu fragment diazinic **232-235** [110, 111]. Pentru sinteza acestora au fost abordate două strategii, prima cale implică *N*-acilarea diazinelor cu cloranhidrida acidului homodrimenoic **231**, 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 **232-236** 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 [110, 111]. De asemenea s-a determinat că compuşii **239, 240** 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* [154, 155].

5. Pentru prima dată au fost sintetizate sesquiterpenoidele dihomodrimanice **257, 262, 263** [157] și dinorlabdanică **270** [165] cu grupa amină, care prezintă interes atât în calitate de compuși 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: **252** și **253** ai acidului biciclohomofarnesenoic, **264** al 8 α -hidroxi-11-dihomodriman-12-aminei și **271, 272** ai 14,15-dinorabd-8(9)-en-13-aminei. Evaluarea activității antiproliferative și citotoxice a acestor compuși a demonstrat că, două dintre guanidinele testate **271** și **252** prezintă un nivel înalt de activitate asupra fibroblastelor pulmonare umane MRC5 și asupra celulelor adenocarcinomului de colon [141, 157, 158, 161-163].

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)-adipohidrazidei **274** manifestă activitate antifungică și antibacteriană semnificativă împotriva a cinci culturi de fungi, la fel împotriva bacteriilor Gram-negative și Gram-pozitive [136].

8. Prin intermediul reacțiilor de regrupare Beckmann pentru prima dată au fost sintetizate noi lactame drimanice **276**, **278** și homodrimanice **282**, **283** derivați ai octahidro-1H-benzo[d]azepinei și octahidro-1H-benzo[c]azepinei, compuși cu potențială activitate biologică care au importanță atât științifică, cât și practică [168, 169].

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.

BIBLIOGRAFIE

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. 1. Arîcu A., Ungur N. Compuși terpenici biologic activi de origine naturală și sintetică. In: Akademos, 2015, 1 (36), p. 81-86. 2. Connolly I.D., Hill R.A. Dictionary of Terpenoids, London: Chapman and Hall, 1991, vol. 2, p. 677-809.
3. 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.
4. Mohareb R.M. ș.a. Synthesis of hydrazide-hydrazone derivatives and their evaluation of antidepressant, sedative and analgesic agents. In: J. Pharm. Sci. Res., 2010, 2 (4), p. 185-196.
5. Zhan Z.J. ș.a. Natural disesquiterpenoids. In: Nat. Prod. Rep. 2011, 28, p. 594-629.
6. Choudhary M.I. ș.a. Microbial Transformation of Sesquiterpenes, (-)-Ambrox and (+)-Sclareolide. In: Helv. Chim. Acta 2004, 87, p. 2685-2694.
7. Allouche N. ș.a. Cytotoxic sesquiterpenoids from Winteraceae of Caledonian rainforest. In: Phytochemistry 2009, 70, p. 546-553.
8. Zhou H. ș.a. Drimane Sesquiterpenoids from the Mangrove-Derived Fungus *Aspergillus ustus*. In: Chem. Pharm. Bull. 2011, 59 (6), p. 762-766.
9. Ying B.P. ș.a. Structure-Activity Relationships of Phytotoxic Sesquiterpenoids from *Canella winterana*. In: J. Agric. Food. Chem. 1995, 43, p. 826-829.
10. Zapata N., Lognay G., Smagghe G. Bioactivity of essential oils from leaves and bark of *Laurelia sempervirens* and *Drimys winteri* against *Acyrtosiphon pisum*. In: Pest Manag Sci. 2010, 66 (12), p. 1324-1331.
11. 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.
12. Velthuisen E. J., Danishefsky S. J. Total synthesis of (+) suaveolindole: establishment of its absolute configuration. In: J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, (35), p. 10640-10641.
13. Kuzuya K., Mori N., Watanabe H. Synthesis of (±)-Chamobtusin A by a Presumed Biomimetic Aza-Cyclization. In: Org. Lett., 2010, 12, (21), p. 4709-4711.

14. Basabe P. ş.a. Synthesis of spongidines A and D: marine metabolites phospholipase A2 inhibitors. In: *Tetrahedron*, 2011, 67, p. 3649-3658.
15. Marcos I.S. ş.a. Synthesis of (+)-agelasine C. A structural revision. In: *Tetrahedron*, 2005, 61, p. 11672-11678.
16. Kondo Y. ş.a. Synthesis and Seed Germination Stimulating Activity of Some Imino Analogs of Strigolactones. In: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2007, 71, p. 2781-2786.
17. Akhmetova V.R., Shakurova E.R., Khalilov L.M. Opening of the A Ring in Taraxast-20(30)-en-3-one Oxime in the Beckmann Reaction. In: *Russ. J. Org. Chem.* 2009, vol. 45, nr.4, p. 621-623.
18. Li S.-H. ş.a. Vitexlactam A, a novel labdane diterpene lactam from the fruits of *Vitex agnus-castus*. In: *Tetrah. Lett.*, 2002, 43, p. 5131-5134.
19. Nanduri S. ş.a. Novel routes for the generation of structurally diverse labdane diterpenes from andrographolide. In: *Tetrahedron Lett.*, 2004, 45, p. 4883-4886.
20. Gonzalez M.A. ş.a. First synthesis of Lissoclimide-type alkaloids. In: *Lett. Org. Chem.*, 2009, 6 (4), p. 289-292.
21. Pan L. ş.a. Rocaglamide, silvestrol and structurally related bioactive compounds from *Aglaia* species. In: *Nat. Prod. Rep.*, 2014, 31, (7), p. 924-939.
22. Szostak M., Aube J. Chemistry of bridged lactams and related heterocycles. In: *Chem. Rev.*, 2013, 113 (8), p. 5701-5765.
23. *Patent WO 2010053861 A3*. 02.9.2010. Peterson J. ş.a. Biologically active amides.
24. Nguyen T.M. ş.a. A fast and straightforward route towards the synthesis of the lissoclimide class of anti-tumour agents. In: *Tetrahedron*, 2010, 66 (47), p. 9270-9276.
25. Kuchkova K.I. ş.a. Synthesis of nitrogen-containing driman sesquiterpenoids from 11-dihomodrim-8(9)-en-12-one. In: *Chem. Nat. Compd.*, 2011, 47 (2), p. 223-228.
26. Kuchkova K.I. ş.a. A short efficient synthesis of 11-monoacetate of drimane-8 α ,11-diol from norambreinolide. In: *Synthesis*, 1997, nr. 9, p. 1045-1048.
27. Xu C., Wang Z.-T. Synthesis and cytotoxic activity of 12-methyleneurea-14-deoxyandrographolide derivatives. In: *J. Nat. Med.*, 2011, 9 (1), p. 46-50.
28. Wu C.M. ş.a. Effect and mechanism of andrographolide on the recovery of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to several antibiotics. In: *J. Int. Med. Res.*, 2008, 36 (1), p. 178-186.

29. Olate V.R. ş.a. New gastroprotective labdeneamides from (4S, 9R, 10R) methyl 18-carboxylabda-8,13(E)-diene-15-oate. In: *Planta Med.*, 2012, 78 (4), p. 362-367.
30. Izquierdo R. ş.a. Gastroprotective effect and cytotoxicity of labdenamides. In: *Planta Med.*, 2007, 73 (4), p. 310-317.
31. Schmeda-Hirschmann G. ş.a. Gastroprotective effect and cytotoxicity of new amino acid diterpene monoamides and diamides. In: *Molecules*, 2010, 15, p. 7378-7394.
32. Rawat P. ş.a. Constituents from fruits of *Cupressus sempervirens*. In: *Fitoterapia*, 2010, 81 (3), p. 162-166.
33. Khan M.F. ş.a. Synthesis of novel imbricatolic acid analogues via insertion of N-substituted piperazine at C-15/C-19 positions, displaying glucose uptake stimulation in L6 skeletal muscle cells. In: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, 22 (14), p. 4636-4639.
34. Schmeda-Hirschmann G. ş.a. Gastroprotective effect and cytotoxicity of labdeneamides with amino acids. In: *Planta Med.*, 2011, 77 (4), p. 340-345.
35. Lee D.Y. ş.a. Synthesis and in vitro pharmacological studies of C(4) modified salvinorin A analogues. In: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, 15 (19), p. 4169-4173.
36. Reta G.F. ş.a. Derivatives of grindelic acid: From a non-active natural diterpene to synthetic antitumor derivatives. In: *Eur. J. Med. Chem.*, 2013, 67, p. 28-38.
37. Koval'skaya S.S. ş.a. (-)-Sclareol conversion in the ritter's reaction conditions. In: *Chem J. Mold.*, 2012, 7 (2), p. 147-148.
38. Koval'skaya S.S. ş.a. Transformation of sclareol under ritter reaction conditions. In: *Russ. J. Org. Chem.*, 2013, 49 (2), p. 303-311.
39. Barrero A. F. ş.a. Synthesis of biologically-active drimanes and homodrimanes from (-)-sclareol. In: *Tetrahedron* 1995, 51 (27), p. 7435-7450.
40. Urones J.G. ş.a. Drimane Homochiral Semisynthesis: Pereniporin a, 9-EPI-Warburganal and C-9 Nitrogenated Drimanes. In: *Nat. Prod. Letters* 1998, 11, p. 145-152.
41. Кучкова К.И., Арыку А., Влад П.Ф. Синтез 11-аминодрим-7-ена из дрименола. In: *Химия природ. Соедин.*, 2009, (3), p.311-314. [*Chem. Nat. Comp.* 2009, 45 (3), p.367-370 (Engl. Transl.)].
42. Kuchkova K.I. ş.a. Convenient synthesis of drimenol and its oxidation with selenium dioxide. In: *Russian Chemical Bulletin*, 2004, vol. 53, nr. 12, p. 2745-2748.

43. Kuchkova K.I. ş.a. Synthesis of drim-9(11)-en-8 α - and -8 β -ols from drimenol. In: Chem. Nat. Comp. 2005, vol. 41, nr. 2, p.190-193.
44. Aricu A. (-)-Drimenol – a valuable starting compound for the synthesis of drimanic sesquiterpenoids. In: Chem. J. of Moldova 2009, 4 (2), p. 14-23.
45. Barrero A.F. ş.a. Toward Drimanes and *nor*-Drimanes from (-)-Sclareol. In: Synlett, 2000, nr.11, p. 1561-1564.
46. Berlinck R.G.S., Romminger S. The chemistry and biology of guanidine natural products. Nat Prod Rep. 2016, 33, p. 456– 490.
47. Mo Sh. ş.a. An antimicrobial guanidine – bearing sesterpene from cultured cyanobacterium *Scytonema* sp. J Nat Prod. 2009, 72, p. 2043– 2045.
48. Carbone M. ş.a. Marine terpenoid diacylguanidines: structure, synthesis, and biological evaluation of naturally occurring actinofide and synthetic analogues. J Nat Prod. 2017, 80, p. 1339– 1346.
49. Jana G.H. ş.a. Synthesis of some diguanidino 1-methyl-2,5-diaryl-1H-pyrroles as antifungal agents. In: Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, p. 3592-3595.
50. Tanitame A. ş.a. Synthesis and antibacterial activity of novel and potent DNA gyrase inhibitors with azole ring. In: Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 12, p. 5515-5524.
51. Costa M. ş.a. Superbase catalysis of oxazolidin-2-one ring formation from carbon dioxide and prop-2-yn-1-amines under homogeneous or heterogeneous conditions. In: Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1998, 1, p. 1541–1546.
52. Kovacevic B., Maksic Z.B. Basicity of some organic superbases in acetonitrile. In: Organic Letters 2001, 3(10), p. 1523–1526.
53. Yamamoto Y., Kojima S. Synthesis and chemistry of guanidine derivatives, In: The Chemistry of Amidines and Imidates, 1991, Vol. 2, p. 485-524.
54. Zarraga M. ş.a. Synthesis of a new nitrogenated drimane derivative with antifungal activity. In: Tetrah. Lett. 2008, 49(32), p. 4775-4776.
55. Das B.C., Mahalingam S.M., Mohapatra P. Design and synthesis of guanidine-containing novel retinoids. In: Tetrahedron Lett. 2009, 50, p. 5860-5863.
56. 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.

57. Rogoza N., Salakhutdinov N.F., Tolstikov G.A. Natural and synthetic compounds with an antimycobacterial activity. In: Mini-Reviews in Organic Chemistry 2009, 6(2), p. 135-151.
58. Rodriguez A.D., Ramirez C. Serrulatane diterpenes with antimycobacterial activity isolated from the west Indian sea whip *Pseudopterogorgia elisabethae*¹. In: J. Nat. Prod. 2001, 64(1), p. 100-102.
59. Kanokmedhakul S. *ş.a.* New bioactive clerodane diterpenoids from the bark of *Casuarina grewiifolia*. In: J. Nat. Prod. 2005, 68, p. 183-188.
60. Gordiena A.Y., *ş.a.* Antimycobacterial terpenoids from *Juniperus communis* L. (Cupressaceae). In: J. Ethnopharmacology 2009, 126(3), p. 500-505.
61. Thongtan J. *ş.a.* New antimycobacterial and antimalarial 8,9-secokaurane diterpenes from *Croton kongensis*. In: J. Nat. Prod. 2003, 66(6), p. 868-870.
62. Molina-Salinas G.M. *ş.a.* Antituberculosis activity of natural and semisynthetic azorellane and mulinane diterpenoids. In: Fitoterapia 2010, 81(1), p. 50-54.
63. Катаев В.Е. *ş.a.* Синтез и противотуберкулёзная активность диэфиров на основе *изо-стевииола* и дикарбоновых кислот. In: Хим. –фарм. Журнал 2006, 40(9), p. 12-13.
64. Strobrykina I.Yu. *ş.a.* Isosteviol derivatives having azine and hydrazide fragments. In: Russ. J. Gen. Chem., 2007, 77(8), p. 1356-1358.
65. Вацуро К.В., Мищенко Г.Л. «Именные реакции в органической химии». Москва, 1976. 43р.
66. Hutt O.E., Doan T.L., Gunda G.I., Synthesis of skeletally diverse and stereochemically complex library templates derived from isosteviol and steviol, Organic Letters, 2013, Vol. 15, № 7, p. 1602-1605.
67. Hanson J. R., De Oliveira B. H. Stevioside and related sweet diterpenoid glycosides, Nat. Prod. Rep. 1993, 10, p. 301-309.
68. Brahmachari G. *ş.a.* Stevioside and related compounds – molecules of pharmaceutical promise: a critical overview. In: Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 2011, 1, p. 5-19.
69. Zhang Y. *ş.a.* Antitumor and antiangiogenic effects of GA-13315, a gibberellin derivative. In: Invest. New Drugs 2012, 30 (1), p. 8-16.
70. Zhou G.B. *ş.a.* Oridonin, a diterpenoid extracted from medicinal herbs, targets AML1-ETO fusion protein and shows potent antitumor activity with low adverse effects ont (8;21) leukemia in vitro and in vivo. In: Blood, 2007, 109, p. 3441-3450.

71. Trinh K. ş.a. Decaffeinated coffee and nicotine-free tobacco provide neuroprotection in drosophila models of parkinson's disease through an NRF2-dependent mechanism. In: *Neurosci*, 2010, 30(16), p. 5525-5532.
72. Kuchkova K.I. ş.a. Synthesis of N-containing drimane sesquiterpenoids from 11-dihomodriman-8 α -ol-12-one. In: *Chem Nat. Comp.*, 2010, 46(4), p. 539-544.
73. Kharitonov Yu.V. ş.a. Synthetic transformations of higher terpenoids. XXVII.* Synthesis of 7-hydroxyabdandoids and their transformations. In: *Chem Nat. Comp.*, 2012, vol 48, n. 2, p. 250-257.
74. Achelle S., Ple N. Pyrimidine ring as building block for the synthesis of functionalized II-conjugated materials. In: *Curr. Org. Synth.* 2012, 9, p. 163-187.
75. Achelle S. ş.a. Synthesis and photophysical investigation of a series of push-pull arylvinylidiazine chromophores. In: *J. Org. Chem.* 2012, 77, p. 4087-4096.
76. Mangalagiu I.I. Recent achievements in the chemistry of 1,2-diazines. In: *Curr. Org. Chem.* 2011, 15, p. 730-752.
77. Zbancioc A.M. ş.a. Design, synthesis and in vitro anticancer activity of a new class of bifunctional DNA intercalators. In: *Lett. Drug. Des. Discovery* 2010, 7, (9), p. 644-649.
78. Martins M.A.P. ş.a. Solvent-free heterocyclic synthesis. In: *Chem. Rev.* 2009, 109, (9), p. 4140-4182.
79. Butnariu R., Mangalagiu I.I. New pyridazine derivatives: synthesis, chemistry and biological activity. In: *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17, (7), p. 2823-2829.
80. Balan A.M. ş.a. Diazinium salts with dihydroxyacetophenone skeleton: syntheses and antimicrobial activity. In: *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, (5), p. 2275-2279.
81. Janin Y.L. Antituberculosis drugs: Ten years of research. In: *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, (7), p. 2479-2513.
82. Moldoveanu C., Mangalagiu I.I. 4-Methyl- and 4-(halophenyl)pyrimidinium (4-halobenzoyl)methylides. Correlation of structure, stability, reactivity, and biological activity. In: *Helv. Chim. Acta* 2005, 88, (10), p. 2747-2756.
83. De Clercq E. New approaches toward anti-HIV chemotherapy. In: *J. Med. Chem.* 2005, 48, (5), p. 1297-1313.

84. Culf A.S. *ş.a.* *Bis-imine primary amine protection of the dialkyltriamine, norspermidine.* In: *Tetrahedron Lett.* 2012, 53, (26), p. 3301-3304.
85. Katritzky A.R., Suzuki K., Singh S. K. *N-acylation in combinatorial chemistry.* In: *ARKIVOC* 2004, (i), p. 12-35.
86. Morizzo E. *ş.a.* *Scouting human A₃ adenosine receptor antagonist binding mode using a molecular simplification approach: from triazoloquinoxaline to a pyrimidine skeleton as a key study.* In: *J. Med. Chem.* 2007, 50, (26), p. 6596-6606.
87. Sharma J., Ahmad S., Alam M.S. *Bioactive Triazoles: A potential review.* In: *J. Chem. Pharm. Res.*, 2012, 12, p. 5157-5164.
88. Thevissen K. *ş.a.* *Antifungal carbazoles.* In: *Curr. Med. Chem.*, 2009, 16 (17), p. 2205-2211.
89. Asche C., Demeunynck M. *Antitumor carbazoles.* In: *Anti-cancer Agents Med. Chem.*, 2007, 7, p. 247-267.
90. Grahman P.L. *An introduction to medicinal chemistry*, 2nd edn. Oxford University Press, New York, 2001, p. 1-14.
91. Greenwood D. *ş.a.* *Antimicrobial chemotherapy*, 5th edn. Oxford University Press, New York, 2007, p. 13-461.
92. Ruzicka L. *ş.a.* *Zur kenntnis der triterpene; uber die zusammenhange der oleanolsaure mit dem triterpen Ambrein und den diterpen abietinsaure und manool.* In: *Helv. Chim. Acta.*, 1948, 31(6), p. 1746-1752.
93. Stadler P.A. *ş.a.* *Zur stereochemie der bicyclofarnesylsauren.* In: *Helv. Chim. Acta.*, 1957, 229, p. 2191-2198.
94. Appel H.H., Brooks C.J.W., & Overton K.H. 673. *The constitution and stereochemistry of drimenol, a novel bicyclic sesquiterpenoid.* In: *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1959, p. 3322-3332.
95. Арыку А.Н. *ş.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.
96. Ungureanu M. *ş.a.* *New pyrimidine compounds with in vitro antimicrobial or antifungal activity.* In: *Ann Pharm Fr* 2006, 64 (4), p. 287–288.
97. Kra'tky' M., Vins'ova' J., Buchta V. *In vitro antibacterial and antifungal activity of salicylanilide pyrazine-2-carboxylates.* In: *Med Chem* 2012, 8 (4), p. 732–741.

98. Ballell L. ş.a. New mercaptopyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives as anti-mycobacterial agents. In: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17 (6), p. 1736–1740.
99. Abdel-Aziz M., Bdel-Rahman H.M.A. Synthesis and antimycobacterial evaluation of some pyrazine-2-carboxylic acid hydrazide derivatives. In: *Eur J Med Chem.* 2010, 45, p. 3384–3388.
100. Amr A.E., Nermien M.S., Abdulla M.M. Synthesis, reactions, and anti-inflammatory activity of heterocyclic systems fused to a thiophene moiety using citrazinic acid as synthon. In: *Monatsh Chem.* 2007, 138 (7), p. 699–707.
101. Da Silva Y.K.C. ş.a. Synthesis and pharmacological evaluation of pyrazine N-acylhydrazone derivatives designed as novel analgesic and anti-inflammatory drug candidates. In: *Bioorg Med Chem.* 2010, 18, p. 5007–5015.
102. Fujiwara N. ş.a. Novel piperidinylpyrimidine derivatives as inhibitors of HIV-1 LTR activation. In: *Bioorg Med Chem.*, 2008, 16 (22), p. 9804–9816.
103. De Castro S. ş.a. From beta-amino-gamma-sultone to unusual bicyclic pyridine and pyrazine heterocyclic systems: synthesis and cytostatic and antiviral activities. In: *Chem. Med. Chem.* 2011, 6(4), p. 686–697.
104. Kostapanos M.S., Milionis H.J., Elisaf M.S. An overview of the extra-lipid effects of rosuvastatin. In: *J Cardiovasc Pharmacol Ther.*, 2008, 13 (3), p. 157–174.
105. Masereel B, Pochet L, Laeckmann D. An overview of inhibitors of Na⁺/H⁺ exchanger. In: *Eur J. Med. Chem.*, 2003, 38 (6), p. 547–554.
106. Wagner E. ş.a. Synthesis and pharmacological screening of derivatives of isoxazolo[4,5-d]pyrimidine. In: *Eur. J. Med. Chem.*, 2008, 43 (11), p. 2498–2504.
107. Racane' L. ş.a. Synthesis and antiproliferative evaluation of some new amidino-substituted *bis*-benzothiazolyl-pyridines and pyrazine. In: *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, 55, p. 108–116.
108. Giles D. ş.a. Synthesis pharmacological evaluation and docking studies of pyrimidine derivatives. In: *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, 58, p. 478–484.
109. Ferreira S.B., Kaiser C.R. Pyrazine derivatives: a patent review (2008-2012). *Expert Opin. Ther. Pat.*, 2012, 22 (9), p. 1033–1051.
110. Kuchkova K. ş.a. An efficient and straightforward method to new organic compounds: homodrimane sesquiterpenoids with diazine units. In: *Synlett*, 2013, 24, p. 697–700.

111. Kuchkova K. ş.a. Design, synthesis, and antimicrobial activity of some novel homodrimane sesquiterpenoids with a diazine skeleton. *Med. Chem. Res.*, 2014, 23, p. 1559–1568.
112. Boeyens J.C.A. The conformation of six-membered rings. In: *J. Cryst. Mol. Struct.* 1978, 8 (6), p. 317-320.
113. Aricu A. ş.a. Synthesis of iso-Drimenol Acid Amides with Diazine Units from Norambreinolide – 20th Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering, Poiana Brasov, ROMANIA, 6-9 septembrie, 2017, abstract, p. S2-84.
114. Aricu A. ş.a. Synthesis of N-(iso-drimenoylamino)carbazole from norambreinolide – The 6th International Conference Ecological & Environmental Chemistry, Chişinău, Moldova, 2-3 martie 2017, abstract, p. 182-183.
115. Ragoussis V., Liapis M. Synthesis and resolution of albicanic acid. Simple access to optically active drimane sesquiterpenes. In: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1987, 5, p. 987-992.
116. Toyota M. ş.a. Drimane-type sesquiterpenoids from the liverwort *Diplophyllum serrulatum*, In: *Phytochemistry*, 1994, vol. 35, nr. 5, p. 1263-1265.
117. Кучкова К.И. ş.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.
118. Kuchkova K.I. ş.a. Synthesis and structure of homodrimane sesquiterpenoids containing 1,2,4-triazole and carbazole rings. In: *Chem. Nat. Comp.* 2015, 51 (4), p. 684-688.
119. Vlad P.F. ş.a. Regioselective dehydration of axial and equatorial tertiary alcohols with α -methyl group in the cyclohexane ring by Swern's reagent. In: *Russ. Chem. Bull.* 1997, vol. 46, no. 4, p. 767-770.
120. Kuchkova K.I., Aricu A.N., Vlad P.F. Synthesis of 11-aminodrim-7-ene from drimenol. In: *Chem. Nat. Comp.*, 2009, vol. 45, no. 3, p. 367-370.
121. Luca MC, Tura V, Mangalagiu I.I. Considerations concerning design and mechanism of action of a new class of dual DNA intercalators. In: *Med Hypotheses* 2010, 75 (6), p. 627–629.
122. Mangalagiu G. ş.a. New pyrrolo-pyrimidine derivatives with antifungal or antibacterial properties in vitro. In: *Ann. Pharm. Fr.* 2001, 59 (2), p. 139–140.

- 123.**Mori D. ş.a. Spongolactams, Farnesyl Transferase Inhibitors from a Marine Sponge: Isolation through an LC/MS-Guided Assay, Structures, and Semisyntheses. In: J. Org. Chem. 2007, vol. 72, p.7190-7198.
- 124.**Pham A.T. ş.a. Haumanamide, a nitrogenous spongian derivative from a *Spungia sp.* In: Tetrahedron Lett., 1992, vol. 33, nr. 9, p. 1147-1148.
- 125.**Martres P. ş.a. A short and efficient synthesis of (-)-Ambrox (R) from (-)-sclareol using a ruthenium oxide catalyzed key step. In: Tetrah. Lett., 1993, vol. 34, no. 4, p. 629 - 632.
- 126.**Villamizar J. ş.a. Facile access to optically active labdane-type diterpenes from (+)-manool. Synthesis of (+)-Coronararin E, (+)-15,16-epoxy-8(17),13(16),14-labdatriene, and (+)-labda-8(17),13(Z)-diene-15,16-diol. In: J. Nat. Prod., 2003, 66 (12), p. 1623-1627.
- 127.**Patent 13,062,072, US, C07D 403/14. Tri-substituted pyrimidine compounds and their use as PDE10 inhibitors/ E.Kawanishi ş.a. (JP), Apl. date Sep. 3, 2009, Pub. date: Jun. 30, 2011.
- 128.**Patent 12,791,047, US, C07F 9/6558. Amino pyrimidine anticancer compounds/ R.D. Appari ş.a. (US), Apl.date: Jun. 1, 2010, Pub.date: Jun. 9, 2011.
- 129.**Patent 12,638,091, US, A61K 31/505. Hair growth and/or regrowth compozition/ Hu. Longsheng ş.a. (US), Apl.date: Dec. 15, 2009, Pub.date: Jun. 16, 2011.
- 130.**Cucicova C. ş.a. Synthesis of some nitrogen-containing homodrimane sesquiterpenoids with the diazine cycles – a XXXII-a Conferință națională de chimie, Călimănești-Căciulata, Vâlcea, România, 03-05 octombrie 2012, abstract, p. 21.
- 131.**Kuchkova K.I. ş.a. DSCM 13P crystal structures of 2-($\Delta^{8,13}$ -bicyclohomofarnezenoyl)-3-amino-1,2,4-triazole and N-($\Delta^{8,13}$ -bicyclohomofarnezenoylamino)-carbazole – 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, abstract, p.148.
- 132.**Secara E. – ”Sinteza compușilor terpenici cu conținut de azot biologic activi” – International Conference of Young Researchers, X-th edition, Chișinău, Moldova, 23 November, 2012, abstract, p. 87.
- 133.**Rudic V. ş.a. Using of new hybrid compounds with terpenoid and azaheterocyclic skeleton to increase antioxidant activity of the *Nostoc Linckia*, 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) Chişinău, Moldova, october 8 – 9, 2015, p. 130.
- 134.**Sheldrick G.M. A short history of SHELX. In: Acta Crystallogr. 2008, 64A, p. 112-122.
- 135.**Шульц Э.Э. Биологически активные гетероциклические соединения на основе селективных превращений производных растительных дитерпеноидов и кумаринов, In: Фармацевтический Бюллетень, 2015, № 1-2, p. 38-51.
- 136.**Aricu A.N. ş.a. Synthesis from norambreinolide, structure, and antimicrobial activity of dihomodrimane sesquiterpenoids with azine, hydrazide, and dihydrazide fragments. In: Chem. Nat. Compd, 2016, 52 (6), p. 1029-1036.
- 137.**Demole E., Wuest H. Syntheses stereoselectives de deux trioxydes C₁₈H₃₀O₃ stereo-isomeres, d'ambreinolide et de sclareol-lactone a partir de derives du (+)-manool. In: Helv. Chim. Acta, 1967, 50, p. 1314-1327.
- 138.**Vlad P.F. ş.a. Conversion products of sclareol. Synthesis of glycols of bicyclo-homofarnesane series. In: J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.), 1977, 47, p. 943-951.
- 139.**Aricu A. ş.a. Synthesis of Δ^{8,9}-bicyclohomofarnesenic acid guanidine derivatives from norambreinolide - a XXXIV-a Conferință națională de chimie, Călimănești-Căciulata, Vâlcea, România, 04-07 octombrie 2016, p. 9.
- 140.**Aricu A. ş.a. Synthesis and applications of some new nitrogen-containing drimane and homodrimane compounds – 20th Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering, Poiana Braşov, ROMANIA, 6-9 septembrie, 2017, p. S2-202.
- 141.**Duca Gh. ş.a. Synthesis, structural elucidation and biological evaluations of new guanidine-containing terpenoids as anticancer agents, In: Nat. Prod. Res., 2018, p. 1-5.
- 142.**Kulcitki V. ş.a. Synthesis and absolute stereochemistry of marine nor-sesquiterpene austrodoric acid. In: Tetrah. Asym. 2004, 15, 423-428.
- 143.**Blunt J.W. ş.a. Marine natural products. In: Nat. Prod. Rep., 2010, 27 (2), p. 165-237.
- 144.**Basabe P. ş.a. Expeditious synthesis of nitrogenated spongianes: 4-methyldecarboxy-spongolactams. In: Tetrahedron, 2010, vol. 66, nr. 13, p. 2422-2426.
- 145.**Suna H. ş.a. Dysideamine, a new sesquiterpene aminoquinone, protect hippocampal neuronal cells against iodoacetic acid-induced cell death. In: Bioorg. Med. Chem., 2009, 17 (11), p. 3968-3972.

146. Kozawa S. ş.a. Halichonadin E, a dimeric sesquiterpenoid from the sponge *Halichondria* sp. In: *J. Nat. Prod.*, 2008, 71 (3), p.445-447.
147. 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.
148. Li Z.Y., Yu Z. G.; Guo Y.W. New N-Containing Sesquiterpenes from Hainan Marine Sponge *Axinyssa* sp. In: *Helv. Chim. Acta*, 2008, 91 (8), p. 1553-1558.
149. Sorek H. ş.a. Axiplins A–E, new sesquiterpene isothiocyanates from the marine sponge *Axinyssa aplysinoides*. In: *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49 (14), p. 2200-2203.
150. Zubia E. ş.a. Isothiocyanate sesquiterpenes from a sponge of the genus *Axinyssa*. In: *J. Nat. Prod.*, 2008, 71 (4), p. 608-614.
151. Lan W.J. ş.a. New sesquiterpene formamides from the marine sponge *Axinyssa* sp. In: *Helv. Chim. Acta*, 2008, 91 (3), p. 426-434.
152. Ahn J.W. ş.a. Sorangiadenosine, a new sesquiterpene adenoside from the myxobacterium *Sorangium cellulosum*. In: *Org. Lett.* 2008, 10 (6), p. 1167-1169.
153. Komala I. ş.a. Cytotoxic, radical scavenging and antimicrobial activities of sesquiterpenoids from the Tahitian liverwort *Mastigophora diclados* (Brid.) Nees (Mastigophoraceae). In: *J. Nat. Med.*, 2010, 64 (4), p. 417–422.
154. 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. ş.a. (MD), BOPI nr 2/2015, p. 27-28.
155. Brevet de invenție, №4326, N-($\Delta^{8,13}$ -Biciclohomofarnesenolamino)-carbazolul și procedeu de cultivare a cianobacteriei *Nostoc linchia* / Cucicova C. ş.a. (MD). BOPI nr 2/2015, p. 26-27.
156. Coop B.R., Pearce A.N. Natural product growth inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis*. In: *Nat. Prod. Rep.* 2007, 24(2), p. 278-297.
157. Kuchkova K.I. ş.a. Synthesis of 12-amino-11-dihomodrimane sesquiterpenoids from norambreinolide. In: *Chem. Nat. Compd.*, 2014, 50(3), p. 458-461.
158. Kuchkova K.I. ş.a. Synthesis of some dihomodrimane and 14,15-dinorlabdane terpenoids with the amino-group – 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, 2014, May 28-30, p. 213.

159. Fleming I., Woodward R.B. A synthesis of (-)-(R)-trans- β -(1,2,3-trimethylcyclopent-2-enyl)-acrylic acid. In: J. Chem. Soc., Perkin Trans, 1973, 1, p. 1653-1657.
160. Влад П.Ф., Крышталь Г.В., Лазурьевский Г.В. In: Ж. общ.химии, 1967, 37, p. 2187-2190.
161. 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 – a XXXIV-a Conferință națională de chimie, Călimănești-Căciulata, Vâlcea, România, 04-07 octombrie 2016, p. 22.
162. Kuchkova K. ș.a. Synthesis of 13-amino-14,15-dinorlabd-8(9)-ene from sclareol. In: Russ. Chem. Bull. International Edition, 2014, 63(9), p. 1-3.
163. 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.
164. Swift K.A., Advances in flavours and fragrances from the sensation to the synthesis. (De Groot A. "Ambregris fragrance compounds from labdanolic acid and larixol"), Cambridge: Royal Society of Chemistry, special publication nr. 277, 2002. 113 p.
165. Brevet de invenție, №4248, Procedeu de obținere a 14,15-bis-norlabdan-8(9)-en-13-onei / Caleria Cucicova ș.a. (MD). BOPI nr 8/2013, p. 22.
166. Marcos I.S. ș.a. Highly efficient synthesis of (+)-nimbiol and other podocarpanes derivatives from sclareol. In: Synlett, 2007, №10, p. 1589-1590.
167. Hua S.K. ș.a. Scalable synthesis of methyl ent-isocopalate and its derivatives. In: Tetrahedron, 2011, 67 (6), p. 1142-1144.
168. Secara E., Ciocarlan A., Aricu A. – Sinteza lactamelor homodrimanice prin transpoziție Beckmann, Conferința Științifică Internațională a doctoranzilor „Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători”, Chișinău, 10 martie, 2014, p. 27.
169. Secara E. - Synthesis of new drimane and homodrimane lactams by Beckmann rearrangement of some ketoximes – Chemistry Journal of Moldova, 2016, 11(1), p. 50-54.
170. Lungu L. Synthesis of new nitrogen-containing drimane and homodrimane sesquiterpenoids from sclareolide. Chem. J. of Moldova, 2015, 10(2), p. 58-61.
171. Krstic N.M. ș.a. Photochemical and Beckmann rearrangement of (Z)-cholest-4-en-6-one-oxime. In: J. Serb. Chem. Soc. 2004, 69(6), p. 413-420.
172. Davis M., White A.W. Synthesis of substituted 2,1-benzisothiazoles. In: J. O. C., 1969, 34(10), p. 2985-2988.

ANEXE




REPUBLICA MOLDOVA
**Agencia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuala**

**BREVET
DE INVENȚIE**

Nr. 4326

Eliberat in temeiul Legii nr. 50/2008 privind protectia invențiilor

Titlul: **Compusul N-(Δ^{N12} -biciclohomofarnesenoilamino) carbazol și procedeu de cultivare a cianobacteriei *Nostoc linckia* cu utilizarea acestuia**

Titulari: **INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD; INSTITUTUL DE MICROBIOLOGIE ȘI BIOTEHNOLOGIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD**

Data depozit: **2013.10.22**

Descrierea invenției, revendicările și desenele constituie parte integrantă a prezentului brevet de invenție


Director General

CHIȘINĂU



REPUBLICA MOLDOVA

Agencia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

**BREVET
DE INVENȚIE**

Nr. **4327**

Eliberat in temeiul Legii nr. 50/2008 privind protecția invențiilor

Titlul: **Compusul 1-($\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenol)-3-amino-1,2,4-triazol și procedeu de cultivare a cianobacteriei *Nostoc linckia* cu utilizarea acestuia**

Titulari: **INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD; INSTITUTUL DE MICROBIOLOGIE ȘI BIOTEHNOLOGIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD**

Data depozit: **2013.10.22**

Descrierea invenției, revendicările și desenele constituie parte integrantă a prezentului brevet de invenție



Director General



CHIȘINĂU





EIS "INFOINVENT"

DIPLOMĂ

MEDALIA DE ARGINT

se acordă

ARÎCU ACULINA, RUDIC VALERIU, CUCICOVA CALERIA, CEPOI LILIANA, RUDI LIUDMILA,
SECARA ELENA, VALUȚA ANA, BARBĂ ALIC, MISCU VERA, VLAD PAVEL, CHIRIAC TATIANA

pentru

COMPUȘI NOI CU SCHELET HIBRID TERPENIC ȘI AZAHETEROCICLIC –
ANTIOXIDANȚI AI BIOMASEI DE CIANOBACTERIE NOSTOC LINCKIA

PREȘEDINTELE
COMITETULUI ORGANIZATORIC

PREȘEDINTELE
JURIULUI INTERNAȚIONAL

25-28 noiembrie 2015, Chișinău, Republica Moldova

INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI



ANIVERSARUL INSTITUTULUI DE CHIMIE AL A.S.M.
50 ANI



DIPLOMĂ

DE ONOARE

se acordă

D-rei Elena Secara
Pentru locul II câștigat în cadrul concursului
“Cei mai buni tineri cercetători” al anului 2013
ai Institutului de Chimie al A.Ș.M.

Directorul Institutului de Chimie al A.Ș.M.
mem. cor., dr. hab., prof. Tudor Lupașcu





DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, SECARĂ Elena, declar pe proprie răspundere că materialele prezentate în teza de doctor în științe chimice, sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Sunt conștientă că în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

04.04.2019

SECARĂ Elena _____

CURRICULUM VITAE AL AUTORULUI

Date personale:

Nume Prenume: SECARĂ Elena
Adresa oficială: Institutul de Chimie, str. Academiei, 3,
Chișinău, MD-2028, lab. 318
Data și locul nașterii: 16 august 1989, satul Ghiduleni, raionul
Rezina, Moldova
Naționalitatea: Republica Moldova
Starea civilă: Necăsătorită
Limba vorbită: Română



Educație și formare:

01.11.2012–01.11.2016 Doctorantură
Universitatea Academiei de Științe, Chișinău (Republica Moldova)
Acum : Universitatea de stat "Dimitrie Cantemir", str. Academiei 3/2.
Specialitatea 143.04.–Chimie bioorganică, chimia compușilor naturali
și fiziologic activi

01.09.2010–15.06.2012 Masterat
Universitatea Academiei de Științe, Chișinău (Republica Moldova).
Specialitatea 143.04.–Chimie bioorganică, chimia compușilor naturali și
fiziologic activi

01.09.2007–21.06.2010 Licență
Universitatea de Stat, Chișinău (Republica Moldova). Facultatea de Chimie
și Tehnologie Chimică. Specialitatea Chimie

01.09.2005–20.06.2007 Bacalaureat
Liceul Teoretic "Lucian Blaga", or. Telenești (Republica Moldova),
Profil: Real

01.09.1996–30.06.2005 Școală de cultură generală
Gimnaziul Ghiduleni, s. Ghiduleni, r. Rezina (Republica Moldova)

Experiența științifică și profesională:

01.09.2010 – prezent Cercetător științific
Institutul de Chimie, Laboratorul "Chimia Compușilor Naturali și Biologic Activi", str. Academiei 3, MD-2028 Chișinău (Republica Moldova),
<http://chem.asm.md/>

18.07.2012–03.09.2012 Operator de telecomunicații
Studio Moderna, Teleshopping, Chișinău (Republica Moldova)

01.03.2011–30.06.2011 Administrarea laboratorului de chimie – inginer chimist coordonator
Universitatea Academiei de Științe, str. Academiei 3, MD-2028 Chișinău
(Republica Moldova), asm.md

Domenii de activitate științifică:

Sinteza organică fină, chimia bioorganică, chimia compușilor naturali și fiziologic activi, metode fizico-chimice de analiză.

Participări în cadrul proiectelor naționale și bilaterale:

- Proiect de cercetare științifică aplicată: 11.817.08.23A "*Obținerea și studiul compușilor organici, inclusiv al celor naturali, din materie primă locală utili pentru medicină și industrie*"
- Proiectul din cadrul programului de colaborare bilaterală între A.Ș.M. și ANCSR înregistrat cu cifrul 13.820.05.12/RoF: "*Sinteza compușilor noi biologic activi cu unități structurale terpenice și heterociclice*"
- Proiect pentru tineri cercetători: 13.819.05.13F "*Noi aplicații ale esterilor metilici ai acizilor biciclohomofarnesenoici în sinteza compușilor biologic activi*"
- Proiect de cercetări aplicative: 15.817.02.14A "*Elaborarea metodelor de obținere a terpenoidelor valoroase prin valorificarea resurselor renovabile din Republica Moldova*"
- Proiect din cadrul programelor de stat: 16.00353.50.04A "*Design-ul, sinteza dirijată și studiul activității antibacteriene și antitumorale a unor compuși terpenici chirali și a combinațiilor coordinative ale acestora cu metalele de tranziție*"
- Proiectul din cadrul programului de colaborare bilaterală între Moldova și ANCSR înregistrat cu cifrul 16.80013.16.02.06/Ro: "*Sinteza dirijată și studiul unor complecși chirali conținând liganzi terpeno-heterociclici*"

Participări la forumuri științifice internaționale:

- a XXXV-a Conferință Națională de Chimie, Călimănești-Căciulata, Vâlcea, România, 2018;
- 20th Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering, Poiana Brasov, Romania, 6-9 septembrie, 2017;
- The 6th International Conference Ecological & Environmental Chemistry, Chișinău, Moldova, 2017;
- a XXXIV-a Conferință Națională de Chimie, Călimănești-Căciulata, Vâlcea, România, 2016;
- 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, 2015;
- 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, 2014;
- 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, 2014;
- Conferința Științifică Internațională a doctoranzilor, „Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători”, Chișinău, 2014;
- Тезисы докладов IX Всероссийской конференции «Химия и медицина» с Молодёжной научной школой по органической химии, Уфа-Абзаково, Россия, 2013;
- International Conference of Young Researchers, X-th edition, Chișinău, Moldova, 2012;
- a XXXII-a Conferință Națională de Chimie, Călimănești-Căciulata, Vâlcea, România, 2012;

Publicații:

- Articole în reviste de circulație internațională: 9
- Materiale ale comunicărilor științifice: 1
- Teze ale comunicărilor științifice: 14
- Brevete de invenții: 3, 1 cerere de brevet de invenție cu aviz pozitiv.

Premii și mențiuni:

- **Medalia de aur și diplomă de participare** la European Exhibition of creativity and innovation Euroinvent, ediția a VII-a, 14-16 mai 2015, Iași, România. Pentru lucrarea: New antioxidant complexes from the biomass of *Cyabobacterium Nostoc linckia* - Rudic, V., ... **Secara, E.**, ș.a. Proceeding of the 7th European Exhibition of creativity and innovation Euroinvent, 14-16 mai, 2015, p. 152.
- **Medalia de argint și diplomă de participare** la 40th International Invention Show, 11th Invention and prototype show and student business plan competition, 05-07 november, 2015, Karlovac, Croatia. Pentru lucrarea: The new compounds with hybrid terpenic and azaheterocyclic skeleton – antioxidants of biomass of the Cyanobacteria – Arîcu Aculina, ... **Secara Elena**, ș.a.
- **Medalia de argint și diplomă de participare** la EIS „Infoinvent” ediția a XIV-a, 25-28 noiembrie, 2015, Chișinău, Moldova. Pentru lucrarea: Compuși noi cu schelet hibrid terpenic și azaheterociclic – antioxidanți ai biomasei de cianobacterie *Nostoc Linkia*. – Arîcu Aculina, ... **Secara Elena**, ș.a.
- **Diplomă de onoare** pentru locul 3 obținut în cadrul ”Concursul pentru selectarea celor mai buni tineri cercetători ai Institutului de Chimie al AȘM în baza rezultatelor științifice obținute pe parcursul anului 2015, **Secara Elena**.
- **Diplomă de onoare** pentru locul 2 obținut în cadrul concursului ”Cei mai buni tineri cercetători” ai Institutului de Chimie al AȘM în baza rezultatelor științifice obținute pe parcursul anului 2013, **Secara Elena**.