

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

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 577./:547.596/.597(043.3)

LUNGU Lidia

**SINTEZA TERPENOIDELOR DRIMANICE ȘI
HOMODRIMANICE CU UNITĂȚI STRUCTURALE
HETEROCICLICE ȘI STUDIUL ACTIVITĂȚII
ANTIMICROBIENE**

143.04. – Chimie bioorganică, chimia compușilor naturali și fiziologic activi

Autoreferatul tezei de doctor în științe chimice

CHIȘINĂU, 2019

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

Conducător științific:

ARÎCU Aculina dr. hab. în șt. chimice, conf. cerc., specialitatea: 143.04. – *Chimie bioorganică, chimia compușilor naturali și fiziologic activi, 143.01.- Chimie organică*

Referenți oficiali:

MACAEV Fliur dr. hab. în șt. chimice, prof. cerc., Institutul de Chimie

DRAGALINA Galina dr. în șt. chimice, conf. univ., Universitatea de Stat din Moldova

Componenta Consiliului științific specializat:

KULCIȚKI Veaceslav (*președinte*), dr. hab. în șt. chimice, conf. cerc., Institutul de Chimie

GORINCIOI Elena (*secretar științific*), dr. în șt. chimice, conf. univ., Institutul de Chimie

UNGUR Nikon (*membre*), dr. hab. în șt. chimice, conf. cerc., Institutul de Chimie

ZADOROJNĂI Larisa (*membre*), dr. în șt. chimice, conf. univ., Universitatea Tehnică a Moldovei

BARBA Alic (*membre*), dr. în șt. chimice, conf. cerc., Institutul de Chimie

GUȚU Iacob (*membre*), dr. hab. în șt. chimice, prof. univ., Universitatea de Stat din Moldova

Susținerea va avea loc la 5 aprilie 2019 ora 14.00, în ședința Consiliului Științific Specializat D 143.04-04, din cadrul Institutului de Chimie (sala mică, Institutul de Chimie, etajul 3, str. Academiei 3, Chișinău, Republica Moldova MD-2028).

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la Biblioteca Științifică Centrală „Andrei Lupan” și pe pagina web a ANACEC (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la 1 martie 2019

Secretar științific al Consiliului științific specializat,

Dr. în șt. chimice, conf. univ.

GORINCIOI Elena

Conducător științific,

Dr. hab. în șt. chimice, conf. cerc.

ARÎCU Aculina

Autor,

LUNGU Lidia

(© LUNGU Lidia, 2019)

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei, descrierea situației în domeniu și identificarea problemelor de cercetare

Terpenoidele la ora actuală constituie una dintre cele mai numeroase și importante clase de compuși naturali. Compușii terpenici manifestă activitate biologică pronunțată și reglează diferite procese vitale ale lumii animale și vegetale, inclusiv cele ale organismului uman, precum și ale unor specii inferioare. Terpenoidele și-au găsit vaste aplicații practice, fiind folosite în industria farmaceutică și alimentară, aplicarea lor clasică fiind domeniul parfumeric și cosmetic.

Din diversitatea compușilor terpenici, compușii drimanici și homodrimanici, ce conțin sistemul biciclic al *trans*-decalinei, prezintă un interes deosebit, mulți dintre ei fiind produse naturale sau sintetice de importanță practică. Unii reprezentanți ai acestora, datorită particularităților structurale și stereochemice, constituie în prezent obiectul numeroaselor investigații teoretice și practice, fiind utilizați ca modele de studiu prin metode chimice și fizico-chimice avansate sau în calitate de intermediari valoroși la obținerea unor terpenoide cu schelet hibrid terpenic și heterociclic ce manifestă activitate biologică.

Compușii, ce conțin în moleculele lor fragmente heterociclice, deseori manifestă activitate biologică pronunțată. Diazinele, precum și compușii cu fragment 1,2,4-triazolic, 1,3,4-oxadiazolic, 1,3,4-tiadiazolic și 1,3-tiazolic au demonstrat diverse activități biologice: antibacteriană, antifungică, antivirală, anticonvulsivă, antiinflamatorie, anticanceroasă etc.

În literatura de specialitate sunt puține exemple ce țin de izolarea sau sinteza compușilor terpenici cu fragmente heterociclice, prezența cărora în moleculă ar spori activitatea biologică a acestora. În acest context, obținerea compușilor cu schelet hibrid terpeno-heterociclic și studierea activității lor biologice reprezintă o direcție de cercetare de perspectivă. Problema obținerii unor compuși noi biologic activi este actuală atât pe plan național, cât și pe cel internațional. Deoarece fungicidele și bactericidele utilizate în prezent manifestă efecte secundare serioase, obținerea de produse noi cu potențial biotic crescut, dar cu toxicitate redusă, biodegradabile și necumulative reprezintă o prioritate. Tema tezei propune dezvoltarea domeniului produselor cu acțiune antimicrobiană prin sinteza de noi compuși cu unități structurale drimanice sau homodrimanice și azaheterociclice, testarea lor pe tulpini de markeri fungici și bacterieni.

Actualitatea cercetărilor este determinată de necesitatea utilizării deșeurilor de la producția uleiului de salvie în scopul obținerii substanțelor utile pentru economia națională, precum și de identificarea unor remedii antifungice și antibacteriene noi cu activitate biologică ridicată la prețuri competitive cu preparatele de import, din materie primă locală, ceea ce constituie o problemă de importanță primordială pentru Republica Moldova.

Scopul lucrării constă în elaborarea unor metode de sinteză a compușilor noi biologic activi cu unități structurale drimanice/homodrimanice și heterociclice, stabilirea structurii și cercetarea activității lor biologice, precum și studiul posibilității de utilizare a acestora în calitate de sintoni chirali la obținerea compușilor cu valoare practică, inclusiv a substanțelor biologic active.

Obiective

- Sinteza compușilor drimanici/homodrimanici cu conținut de halogen din diterpenoida labdanică accesibilă sclareol și cuplarea ulterioară a acestora cu compuși azaheterociclici conținând grupare amină și metoda alternativă, sinteza compușilor drimanici/homodrimanici cu conținut de azot din diterpenoida labdanică accesibilă sclareol și cuplarea ulterioară a acestora cu compuși azaheterociclici halogenați.
- Obținerea compușilor homodrimanici cu fragment pirimidinic și pirazinic, folosind în calitate de compus inițial acidul 11-homodrim-6,8-dien-16-oic.
- Sinteza compușilor homodrimanici ce conțin fragment carbotioamidic, heterociclizarea ulterioară a acestora cu formarea compușilor homodrimanici cu fragment 1,2,4-triazolic.
- Obținerea compușilor homodrimanici cu fragment 1,3,4-oxadiazolic și 1,3,4-tiadiazolic, folosind în calitate de compus inițial hidrazida acidului 8 α -hidroxi-11-homodrimanic.
- Sinteza compușilor drimanici și homodrimanici ce conțin fragment tiosemicarbazonic, heterociclizarea ulterioară a acestora cu formarea compușilor drimanici și homodrimanici cu fragment 1,3-tiazolic.
- Determinarea structurii compușilor obținuți prin metode moderne fizico-chimice de analiză.
- Testarea activității antimicrobiene a compușilor noi obținuți.

Metodologia cercetării științifice. Pentru realizarea obiectivelor au fost utilizate atât metode de sinteză clasice, cât și iradierea cu microunde, precum și metodele fizico-chimice moderne de analiză a compușilor noi sintetizați. Dintre acestea menționăm spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară (^1H , ^{13}C și ^{15}N RMN), în infraroșu, spectrometria de masă și metoda difracției cu raze X. Activitatea biologică a compușilor noi obținuți a fost testată pe cinci tulpini de fungi (*Aspergillus niger* ATCC 53346, *Fusarium solani* ATCC 20327, *Penicillium chrysogenum* ATCC 20044, *Penicillium frequentans* ATCC 10110, *Alternaria alternata* ATCC 8741) și două specii de bacterii: gram-negativă (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27813) și gram-positivă (*Bacillus sp.* ATCC 15970) prin metoda diluțiilor consecutive în mediu agarizat.

Noutatea științifică. Elaborarea unor metode noi, eficiente, originale și ecologice de sinteză a compușilor cu schelet combinat drimanic/homodrimanic și azaheterociclic pornind de la sclareol – diterpenoidă labdanică accesibilă obținută din deșeurile de la extragerea uleiului

eteric din Salvie tămâioasă (*Salvia sclarea* L.). Originea naturală a componentelor terpenice presupune biocompatibilitate, o activitate biologică selectivă și o toxicitate joasă. Realizarea acestor cercetări va contribui la dezvoltarea unor concepții noi în sinteza chimică organică fină și chimia medicinală, bazate pe utilizarea derivaților heterociclici ai terpenoidelor în construcția moleculelor chirale naturale, pentru necesitățile industriei farmaceutice.

Problema științifică importantă soluționată constă în sinteza dirijată a unei serii de compuși optic activi noi cu unități structurale drimanice/homodrimanice și heterociclice, în baza diterpenoidei labdanice accesibile sclareol. Acești compuși constituie sintoni chirali importanți pentru obținerea preparatelor de valoare practică, inclusiv a substanțelor biologic active, ce prezintă interes sporit pentru aplicații în industria farmaceutică.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării. (i) Au fost elaborate metode de cuplare a compușilor terpenici cu compuși azaheterociclici, folosind 2 strategii: cuplarea compușilor terpenici halogenați cu compuși azaheterociclici conținând grupări amine și, ca alternativă, cuplarea compușilor terpenici ce conțin grupări cu azot cu compuși azaheterociclici halogenați. (ii) A fost obținută o serie de compuși homodrimanici cu fragment 1,2,4-triazolic prin intermediul carbotioamidelor homodrimanice. Pentru carbotioamidele intermediare a fost efectuat un studiu comparativ privind sinteza acestora la iradiere cu microunde și încălzire clasică. Trebuie să menționăm că iradierea cu microunde este mai eficientă, deoarece timpul de reacție se micșorează considerabil, iar randamentul reacției crește ușor. (iii) Au fost elaborate metode de cuplare-heterociclizare a hidrazidei homodrimanice cu diverși reagenți, cu formarea compușilor terpenici ce conțin fragment oxadiazolic și tiadiazolic. (iv) Toți compușii sintetizați au fost testați pe cinci tulpini de fungi și două specii de bacterii, 15 dintre care au manifestat activitate antifungică și antibacteriană pronunțată, iar doi dintre aceștia au manifestat activitate antimicrobiană înaltă. Rezultatele obținute confirmă că acești compuși pot fi utilizați la tratarea bolilor provocate de fungi și bacterii. (v) Un alt aspect important îl reprezintă folosirea deșeurilor de origine vegetală în scopul obținerii substanțelor utile pentru economia țării noastre.

Rezultatele științifice înaintate spre susținere

- Obținerea compușilor drimanici/homodrimanici cu fragmente piridazinonice, utilizând diferite strategii de sinteză.
- Sinteza a patru compuși cu schelet hibrid homodrimanic și pirimidinic/pirazinic.
- Sinteza compușilor homodrimanici cu fragment triazolic, oxadiazolic și tiadiazolic, folosind în calitate de compus inițial hidrazida acidului 8 α -hidroxi-11-homodrimanic.
- Sinteza tiosemicarbazonelor drimanice/homodrimanice și heterociclizarea ulterioară a acestora

cu formarea terpenoidelor cu fragment 1,3-tiazolic.

- Testarea activității biologice a compușilor noi obținuți pe cinci tulpini de fungi și două specii de bacterii, 15 dintre care au manifestat activitate antimicrobiană de la moderată până la pronunțată, iar doi dintre aceștia au manifestat activitate antimicrobiană înaltă.

Implementarea rezultatelor științifice. Compușii noi obținuți cu fragmente drimanic/homodrimanic și azaheterociclic au fost testați la activitate antimicrobiană. Au fost brevetate metode de sinteză și activitatea antifungică și antibacteriană a doi compuși. Rezultatele obținute confirmă faptul, că acești compuși pot fi utilizați la tratarea bolilor provocate de fungi și bacterii.

Aprobarea rezultatelor. Materialul inclus în lucrare a fost prezentat și discutat la diferite manifestări științifice: The International Conference dedicated to the 55th anniversary of the Institute of Chemistry of the A.S.M. Chisinau, Moldova (2014); Conferință Națională de Chimie, Călimănești, România (2014, 2016); Conferința Științifică Internațională a Doctoranzilor. Chișinău, Moldova (2015, 2016); Conference “Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry”. Chisinau, Moldova (2015); International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics. Chisinau, Moldova (2016); “A. I. Cuza” University Days of Faculty of Chemistry Conference. Iasi, Romania (2016); International Conference Ecological & Environmental Chemistry. Chisinau, Moldova (2017); Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering. Poiana Brasov, Romania (2017).

Publicații la tema tezei. Rezultatele obținute au constituit obiectul a 5 articole și 15 comunicări la conferințe și simpozioane naționale și internaționale, în total 20 lucrări științifice, trei dintre care sunt semnate doar de autor.

Volumul și structura lucrării. Lucrarea conține 124 de pagini text, 57 figuri, 9 tabele, 149 referințe bibliografice, și cuprinde introducere, rezumatul tezei în 3 limbi, lista de abrevieri, investigații în literatura de specialitate (capitolul 1), 2 capitole de bază, concluzii generale și recomandări, bibliografie, declarația privind asumarea răspunderii și CV-ul autorului.

Cuvinte-cheie: sinteză, ciclizare, (+)-sclareolidă, sesquiterpenoide drimanice, compuși homodrimanici, fragment azaheterociclic, iradiere cu microunde, activitate antimicrobiană, testare *in vitro*.

Conținutul tezei:

1. METODE DE SINTEZĂ A UNOR COMPUȘI CU FRAGMENTE HETEROCICLICE

Acest capitol include investigațiile din literatură asupra metodelor de sinteză a compușilor organici, inclusiv a compușilor terpenici cu diverse fragmente azaheterociclice, cum ar fi: diazinic, 1,2,4-triazolic, 1,3,4-oxadiazolic, 1,3,4-tiadiazolic și 1,3-tiazolic. Pentru compuși

naturali descriși cu schelet hibrid terpenic și heterociclic au fost prezentate sursele de izolare, importanța lor teoretică și practică.

2. ELABORAREA METODELOR DE SINTEZĂ A COMPUȘILOR DRIMANICI ȘI HOMODRIMANICI CU FRAGMENTE DIAZINICE BIOLOGIC ACTIVI

În ultimii ani o atenție deosebită se acordă izolării unor terpenoide biologice active cu conținut de azot din diverse surse naturale. Printre acestea, au fost descoperiți compuși cu proprietăți antibacteriene, antiinflamatorii, citotoxice, de inhibare a enzimelor etc. Totodată, în literatura de specialitate sunt puține studii ce țin de izolarea sau sinteza compușilor terpenici cu fragmente heterociclice, prezența cărora în moleculă ar spori activitatea biologică a acestora.

Acest fapt ne-a determinat să alegem în calitate de obiect de studiu al prezentei lucrări de doctorat sinteza compușilor drimanici/homodrimanici cu fragmente heterociclice, și anume diazinic, 1,2,4-triazolic, 1,3,4-oxadiazolic, 1,3,4-tiadiazolic și 1,3-tiazolic.

În calitate de materie primă pentru cercetările efectuate a fost utilizată diterpenoida labdanică – (-)-sclareol, izolată din deșeurile provenite de la producerea uleiului volatil de salvie (*Salvia sclarea* L.).

2.1. Sinteza compușilor drimanici și homodrimanici cu unități structurale piridazinonice

Sesquiterpenoidele drimanice sunt compuși bine cunoscuți cu o largă răspândire în natură și activitate biologică înaltă [1, 2]. Însă, sesquiterpenoidele homodrimanice sunt rar menționate în literatură, în majoritatea cazurilor doar în calitate de compuși intermediari în sinteza compușilor drimanici din compușii labdanici accesibili. Cu toate acestea, în ultimele două decenii, datorită activității și importanței lor sintetice, interesul pentru acești compuși a crescut substanțial.

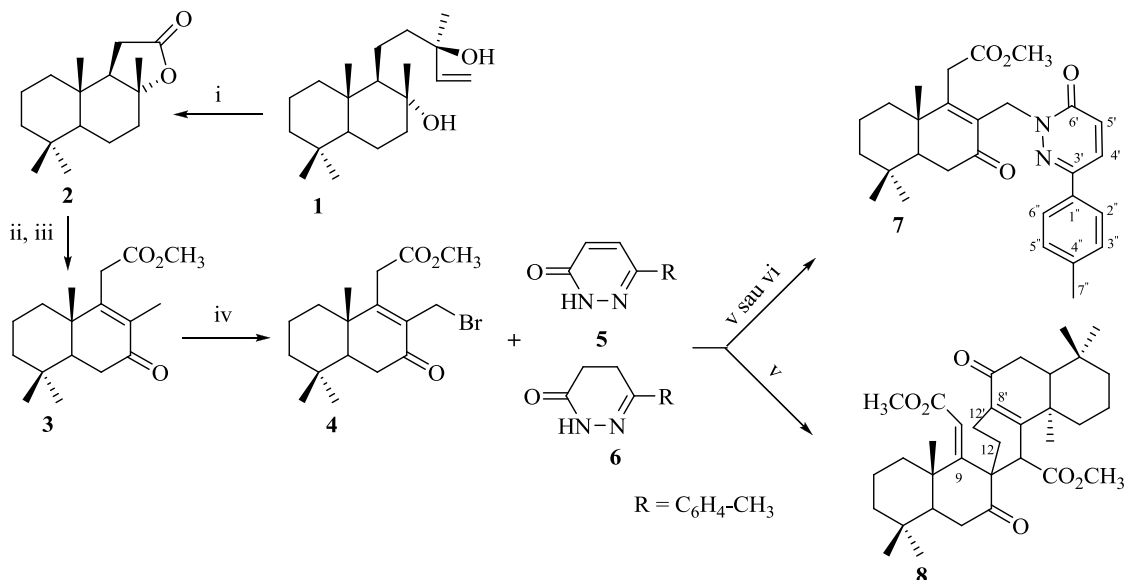
Totodată, compușii ce conțin în moleculele lor fragmente diazinice deseori manifestă activitate biologică pronunțată. Acest fapt ne-a determinat să realizăm sinteza unei serii de compuși cu unități structurale drimanice sau homodrimanice și piridazinonice.

Acest subcapitol este o continuare a investigațiilor în chimia (-)-sclareolului **1** și include sinteza noilor compuși homodrimanici, pornind de la esterul metilic al acidului 7-oxo-11-homodrim-8-en-16-oic **3**. Acest compus poate fi obținut, în două etape cu un randament de 57%, din (+)-sclareolida **2** [3].

Cetoesterul **3** a fost supus reacției de bromurare cu *N*-bromsuccinimidă (NBS) (1.5 eq.) cu formarea bromurii homodrimanice **4**, compus cristalin (Figura 2.1).

În continuare cetobromura **4** a fost cuplată cu 6-(*p*-tolil)-3(2H)-piridazinona **5** în mediu bazic (K₂CO₃) în *N,N*-dimetilacetamidă (DMAA), cu formarea sesquiterpenoidei homodrimanice

cu fragment piridazinonic 7. Această reacție decurge datorită faptului că piridazinona 5 este o substanță nesaturată conjugată care mărește reactivitatea legăturii N-H, ușor deprotonabilă în condițiile bazice create [3, 4]. Reacția de cuplare a fost realizată atât în condiții clasice, cât și la iradiere cu microunde (Tabelul 2.1).



Reagenți și condiții de reacție: **i.** $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, H_2SO_4 , H_2O , 6 ore, 55%; **ii.** H_2SO_4 (conc.), MeOH, Δ , 96 ore, 90%; **iii.** LiClO_4 , MeOH, $\bar{e}$, 3 ore, 63%; **iv.** NBS, CCl_4 , Δ , 2 ore, 92%; **v.** K_2CO_3 , DMAA, t.c., 48 ore, 7 (75%), 8 (70%); **vi.** K_2CO_3 , DMAA, MW, 20 min, 79%.

Fig.2.1. Reacția de cuplare a cetobromurii 4 cu *p*-tolil-piridazinonele 5 și 6

Contrar așteptărilor, interacțiunea bromurii 4 cu 6-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona 6 în mediu bazic nu conduce la compusul cu schelet hibrid homodrimanic și piridazinonic. Acest fapt este cauzat de un sistem saturat care scade substanțial reactivitatea legăturii N-H. În aceste condiții are loc dimerizarea cetobromurii 4 cu formarea compusului 8 cu structură complexă, cu un randament de 70% [4, 5]. Stereochimia compusului 8 a fost confirmată și prin metoda difracției cu raze X pe monocristal (Figura 2.2).

Mecanismul probabil de formare a compusului spiro 8 a fost stabilit prin sinteze suplimentare. A fost realizată reacția cetobromurii 4 cu acetat de potasiu în dimetilsulfoxid (DMSO) care a condus la compusul 13 (Figura 2.3), produs majoritar (86%), și acetatul homodrimanic 10 (14%), structurile cărora sunt prezentate în Figura 2.4 [3].

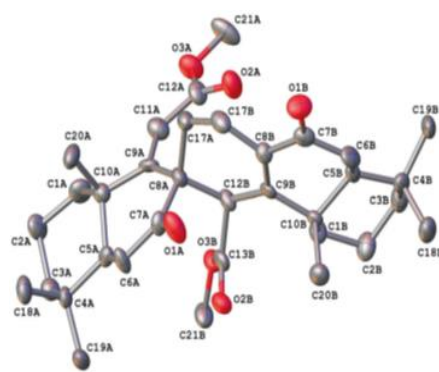


Fig. 2.2. Structura moleculară a compusului 8

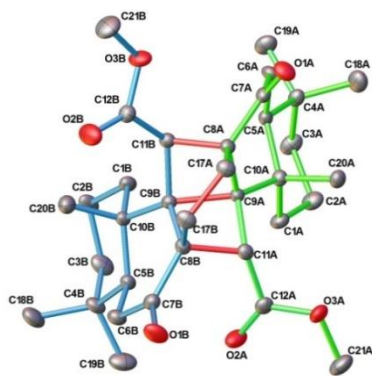


Fig.2.3. Structura moleculară a compusului **13**

Mecanismul reacției de formare a compusului **13** inițial implică formarea carbocationului alilic **9** în solvent polar (DMSO). Acest carbocation în continuare este transformat pe două căi de reacție diferite. În primul caz decurge reacția S_N1 , în urma căreia se obține acetatul **10**. În al doilea caz se formează compusul spiro **13**, ca produs majoritar. Gruparea esterică și carbocationii alilici influențează protonii grupării metilenice din poziția C_{11} , care devine foarte acidă. În rezultatul deprotonării are loc formarea intermediarului **11** cu două structuri canonice posibile: zwitterionul **11b** și diena conjugată **11a**. Rearanjarea intramoleculară ulterioară a compusului **11**, prin **12** și **8**, duce la formarea compusului **13**. Pentru a confirma mecanismul de reacție propus, s-a reușit izolarea intermediarului **8**, obținut în rezultatul reacției de cuplare dintre bromura **4** și piridazinona **5** în mediu bazic (K_2CO_3) în DMAA (Figura 2.1).

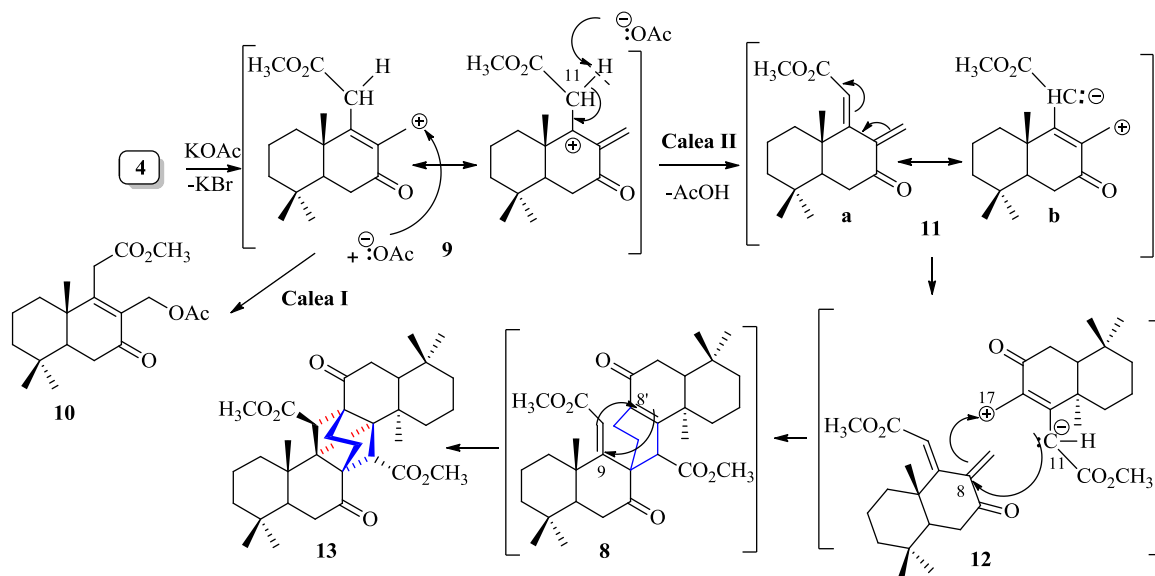
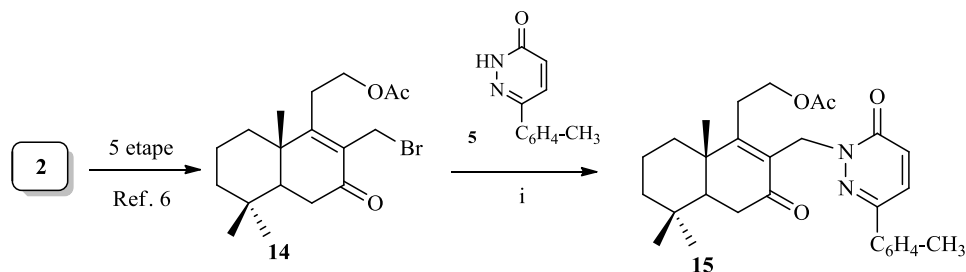


Fig.2.4. Mecanismul propus de formare a compusului spiro **13**

Continuând cercetările, în scopul obținerii compușilor cu schelet hibrid homodrimanic și piridazinonic, a fost realizată sinteza acetatului de 7-oxo-12-(6-oxo-3-p-tolil-6H-piridazin-1-il)-11-homodrim-8-en-16-il **15** (Figura 2.5).

Și în acest caz, ca punct de pornire a servit sclareolida **2**, care a fost supusă mai multor transformări chimice, cu formarea acetatului de 12-bromo-7-oxo-11-homodrim-8-en-16-il **14**, cu un randament total de 44%, compus cristalin [6].

Cuplarea acetoxibromurii **14** cu 6-(*p*-tolil)-3(2*H*)-piridazinona **5** în DMAA în prezența K_2CO_3 , atât în condiții clasice, cât și la iradiere cu microunde (Tabelul 2.1), a permis obținerea unui compus nou, acetatului de 7-oxo-12-(6-oxo-3-*p*-tolil-6*H*-piridazin-1-il)-11-homodrim-8-en-16-il **15**, cu un randament de 75% [7].



Reagenți și condiții de reacție: i. K_2CO_3 , DMAA, t.c., 24 ore, sau MW, 20 min, 76-79%.

Fig. 2.5. Sinteza acetatului de 7-oxo-12-(6-oxo-3-*p*-tolil-6*H*-piridazin-1-il)-11-homodrim-8-en-16-il **15**

Efectuând cercetările cu privire la sinteza compușilor noi care conțin schelet combinat terpenic și heterociclic, a fost obținută o serie de sesquiterpenoide drimanice cu fragment azaheterociclic.

Drim-8-en-7-ona **16** este un compus inițial important pentru sinteza compușilor cu schelet mixt drimanic și heterociclic. Acest compus manifestă o reactivitate sporită datorită legăturii duble C-8, C-9 care activează atomii de carbon din pozițiile C-11 și C-12.

Drim-8-en-7-ona **16** a fost obținută prin decarboxilarea cetoesterului **3** în soluție etanolică de hidroxid de potasiu, conform metodei cunoscute [8, 9]. Această reacție a fost efectuată și la iradiere cu microunde. În acest caz randamentul reacției rămâne același, dar timpul de reacție se micșorează de 2 ori (Tabelul 2.1) [10].

Drim-5,8-dien-7-ona **17** - compus cristalin, a fost obținută în două etape din cetoesterul **3**, cu un randament total de 86% [9] (Figura 2.6).

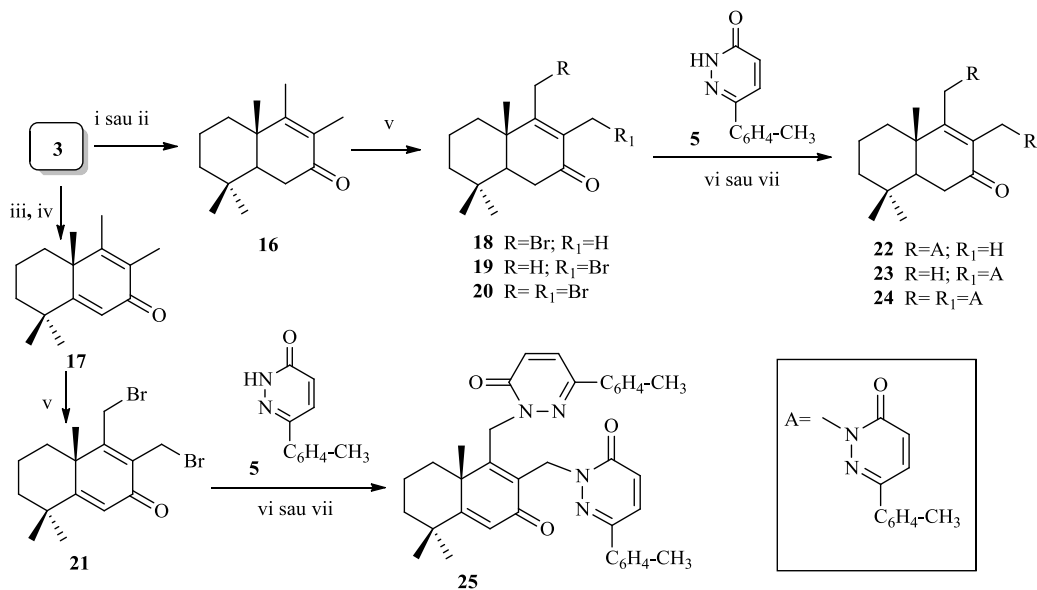
În continuare cetonele drimanice **16** și **17** au fost tratate cu NBS în tetraclorură de carbon cu formarea bromurilor: 11-bromo-drim-8-en-7-ona **18**, 12-bromo-drim-8-en-7-ona **19**, 11,12-dibromo-drim-8-en-7-ona **20** și 11,12-dibromo-drim-5,8-dien-7-ona **21**. Raportul acestora în amestec poate fi modificat variind cantitatea de NBS și durata reacției [6, 11].

Tabelul 2.1. Sinteza compușilor drimanici/homodrimanici cu fragmente heterociclice în condiții clasice și la iradiere cu microunde

Compusul	Metoda clasică		Iradiere cu microunde	
	Timpul de reacție, min	Randament, %	Timpul de reacție, min	Randament, %
7	1440	75	20	79
15	1440	76	20	79
16	180	98	90	98
22	1440	51	20	51
23	1440	34	20	34
24	1440	80	20	84
25	1440	77	20	82

Bromurile **18-21** au fost supuse reacției de cuplare cu piridazinona **5**, în mediu bazic (KOH) în DMAA, atât în condiții clasice, cât și la iradiere cu microunde (Tabelul 2.1) [10].

Bromurile **18** și **19**, cromatografic inseparabile, aflate în amestec într-un raport de 3:2, au fost cuplate cu 6-(*p*-tolil)-3(2*H*)-piridazinona **5**. Produșii de reacție monosubstituiți 11-(6-oxo-3-*p*-tolil-6*H*-piridazin-1-il)-drim-8-en-7-ona **22** și 12-(6-oxo-3-*p*-tolil-6*H*-piridazin-1-il)-drim-8-en-7-ona **23**, spre deosebire de bromurile inițiale **18** și **19**, au fost separați prin cromatografie pe coloană cu silicagel, randamentul total fiind de 85% [12].



Reagenți și condiții de reacție: **i.** KOH, EtOH, Δ, 3 ore, 98 %; **ii.** KOH, EtOH, MW, 1.5 ore, 98%; **iii.** SeO₂, dioxan, Δ, 30 min, 93%; **iv.** KOH, etilenglicol, H₂O, Δ, 30 min, 80%; **v.** NBS, CCl₄, Δ, 2-3 ore, 70-98%; **vi.** K₂CO₃, DMAA, t.c., 24 ore, 34-80%; **vii.** K₂CO₃, DMAA, MW, 20 min, 34-84%.

Fig.2.6. Sinteza compușilor drimanici cu fragment *p*-tolil-piridazinonic

Dibromurile individuale **20** și **21** la tratare cu piridazinona **5** în aceleași condiții formează 11,12-*bis*-(6-oxo-3-*p*-tolil-6*H*-piridazin-1-il)-drim-8-en-7-ona **24** și 11,12-*bis*-(6-oxo-3-*p*-tolil-6*H*-piridazin-1-il)-drim-5,8-dien-7-ona **25** cu randamentele indicate în Tabelul 2.1 [10, 12, 13]. Stereochimia compusului **25** a fost confirmată și prin metoda difracției cu raze X pe monocristal (Figura 2.7) [10, 14].

Testarea *in vitro* a compușilor noi obținuți a demonstrat că compusul spiro **8** manifestă activitate antifungică medie cu valorile CMI egale cu 3.5 μg/mL, aceasta fiind de paisprezece ori mai slabă în comparație cu compusul de referință Caspofungin

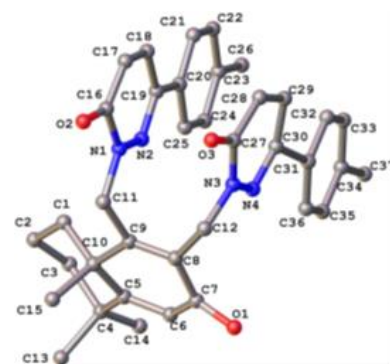


Fig.2.7. Structura moleculară a compusului **25**

(0.25 $\mu\text{g/mL}$), și activitate antibacteriană cu valorile CMI egale cu 4 $\mu\text{g/mL}$, în comparație cu compusul de referință Kanamycin (3 $\mu\text{g/mL}$).

Compusul **25**, care este format dintr-un schelet analog cu cel al chinonei și două unități diazinice, manifestă activitate antibacteriană și antifungică înaltă. Acesta manifestă activitate antifungică la o CMI egală cu 5×10^{-3} $\mu\text{g/mL}$, care este de 50 de ori mai mare în comparație cu compusul de referință Caspofungin (0.25 $\mu\text{g/mL}$). Valoarea CMI al activității antibacteriene a acestuia este egală cu 3.2×10^{-2} $\mu\text{g/mL}$, fiind de 90 de ori mai mare în comparație cu compusul de referință Kanamycin (3 $\mu\text{g/mL}$) [15].

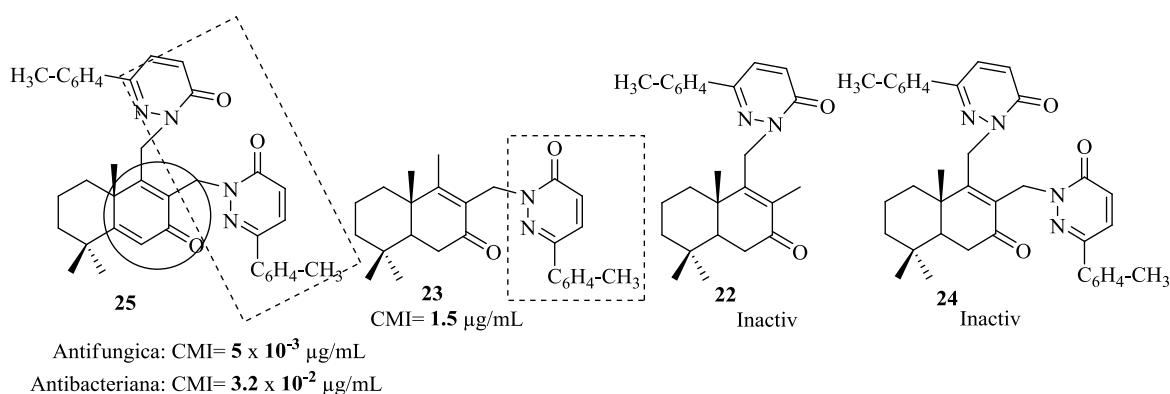


Fig. 2.8. Relația structură-activitate antifungică și antibacteriană în seria sesquiterpenoidelor drimanice cu fragment azaheterociclic

Compusul **23**, care conține o unitate structurală diazinică în poziția 12 a fragmentului drimanic, dar fără schelet analog cu al chinonei, manifestă activitate antifungică medie (CMI=1.5 $\mu\text{g/mL}$), de șase ori mai mică în comparație cu compusul de referință Caspofungin (0.25 $\mu\text{g/mL}$).

Compușii **22** și **24** nu manifestă activitate inhibitorie împotriva tulpinilor studiate de bacterii și fungi (Figura 2.8).

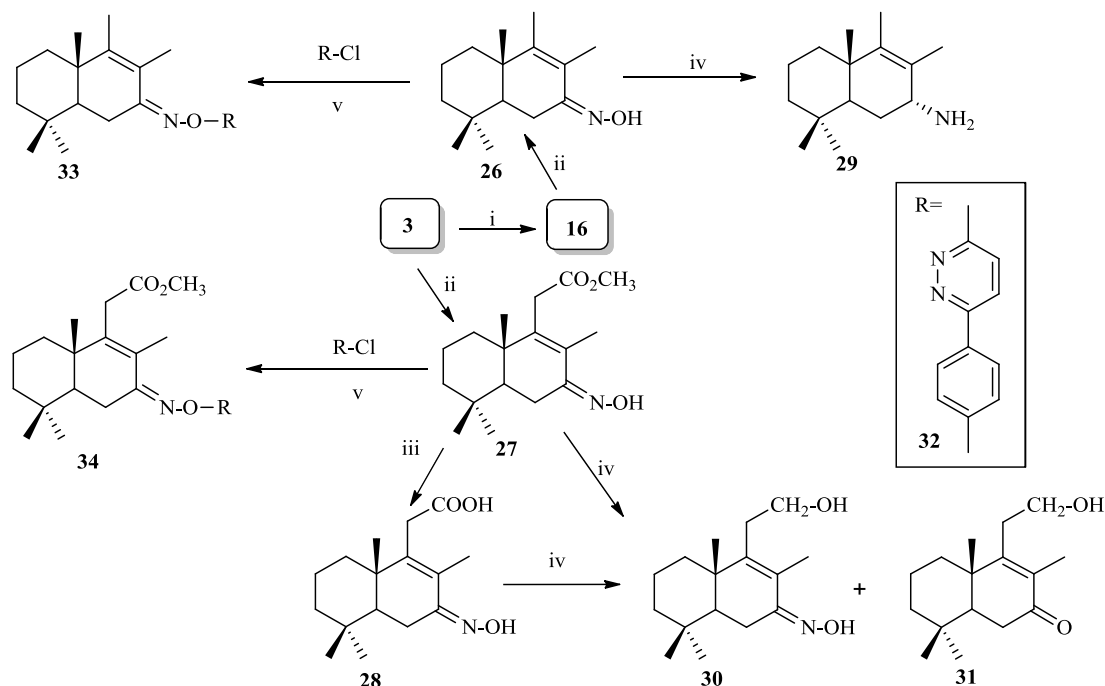
Prin urmare, pornind de la sclareolida **2**, în câteva etape a fost obținută o serie de compuși drimanici/homodrimanici cu fragment piridazinonic. Evaluarea *in vitro* a activităților antibacteriene și antifungice ale compușilor cu schelet hibrid terpenic și azaheterociclic pe cinci tulpini de fungi și două specii de bacterii a demonstrat că acestea variază de la pronunțată până la moderată.

2.2. Sinteza compușilor drimanici și homodrimanici cu conținut de azot în poziția C-7 a ciclului B

În continuare sunt descrise rezultatele sintezei unor compuși drimanici și homodrimanici cu conținut de azot în poziția C-7 a ciclului B, inclusiv a celor ce conțin fragmentul *p*-tolil-piridazinic.

Datorită grupei carbonil reactive din poziția C-7, cetoesterul **3** și drimenona **16** sunt compuși intermediari importanți pentru sinteza compușilor sus-menționați.

Cetonele **3** și **16** la tratare cu clorhidrat de hidroxilamină într-un amestec din etanol:piridină (raport de 1:1) formează oxima drimanică **26** (98%) și oxima homodrimanică **27** (98%), compuși cristalini (Figura 2.9) [16].



Reagenți și condiții de reacție: **i.** KOH, EtOH, Δ , 3 ore, 98 % sau KOH, EtOH, MW, 1.5 ore, 98%; **ii.** $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH, Py, 24 ore, 98%; **iii.** KOH, EtOH, Δ , 3 ore, 95%; **iv.** LiAlH_4 , THF, 5-24 ore, 51% (**29**), 55-60% (**30**) și 10-12% (**31**); **v.** NaH, THF, t.c., 5-7 ore, 79-88%.

Fig.2.9. Sinteza compușilor drimatici și homodrimatici cu conținut de azot în poziția C-7 a ciclului B

În continuare oxima homodrimanică **27** a fost supusă reacției de saponificare în soluție alcoolică de KOH, cu formarea oximei acidului homodrimanic **28**, obținut cu un randament de 95%, compus cristalin [16].

Oximele **26-28** au fost supuse reacției de reducere cu alumohidru de litiu (LiAlH_4) în tetrahidrofuran anhidru (THF). În cazul oximei drimanice **26** se formează drim-8-en-7 α -amina **29**, cu un randament de 51%, compus cristalin. În cazul reducerii oximelor homodrimanice **27** și **28** în condiții identice, contrar așteptărilor, nu se formează aminele homodrimanice, dar se obține un amestec de doi compuși: oxima 16-hidroxi-11-homodrim-8-en-7-onei **30** și 16-hidroxi-11-homodrim-8-en-7-ona **31**, cu randamente de 55% și 10% în cazul oximei **27** și de 60% și 12% în cazul oximei **28**.

Alte încercări de a reduce grupa oximică din moleculele compușilor **27** și **28** până la grupare amină nu s-au încheiat cu succes, probabil din cauza impedimentelor sterice care apar în moleculele oximelor homodrimanice menționate **27** și **28**, spre deosebire de molecula oximei drimanice **26**.

În continuare ne-am propus să realizăm reacția de cuplare a aminei drimanice **29** cu halogenura azaheterociclică **32** în conformitate cu metoda descrisă în subcapitolul 2.1, unde compușii drimanici și homodrimanici sunt halogenați (Br), iar fragmentul azaheterociclic conține grupare amină. Spre regret, însă, reacția de cuplare alternativă nu a avut loc.

Din acest motiv ne-am propus să efectuăm reacția de cuplare a oximelor **26** și **27** cu 3-cloro-6-*p*-tolil-piridazina **32** în THF în prezența hidrurii de sodiu (NaH). În rezultatul acestei reacții s-a obținut O-(3-*p*-tolil-6H-piridazin-1-il)oxima drim-8-en-7-onei **33** (81%) și esterul metilic al acidului O-(3-*p*-tolil-6H-piridazin-1-il)oxim-11-homodrim-8-en-16-oic **34** (79%), ambii compuși cristalini [17].

Testarea *in vitro* a compușilor noi obținuți a demonstrat că hidroxioxima **30** și hidroxicetona **31** au demonstrat o activitate antifungică pronunțată cu valorile CMI egale cu 12.5×10^{-2} μg/mL și 9.4×10^{-2} μg/mL, respectiv, aceasta fiind de câteva ori mai mare în comparație cu compusul de referință Caspofungin (0.25 μg/mL), și activitate antibacteriană pronunțată cu valorile CMI egale cu 0.50 μg/mL și 0.25 μg/mL, respectiv, în comparație cu compusul de referință Kanamycin (3 μg/mL).

Oxima drimanică **26** a manifestat activitate antifungică și antibacteriană moderată cu valorile CMI egale cu 8 μg/mL și 9 μg/mL, în comparație cu compușii de referință Caspofungin (0.25 μg/mL) și Kanamycin (3 μg/mL) [18].

Astfel, ca rezultat al cercetărilor realizate, au fost sintetizați șapte compuși drimanici și homodrimanici cu conținut de azot în poziția C-7 a ciclului B, doi dintre care conțin suplimentar un fragment piridazinic. Testările *in vitro* pe culturile de fungi și speciile de bacterii au demonstrat că doi dintre compușii sintetizați manifestă activitate antimicrobiană pronunțată, iar unul manifestă activitate antimicrobiană moderată.

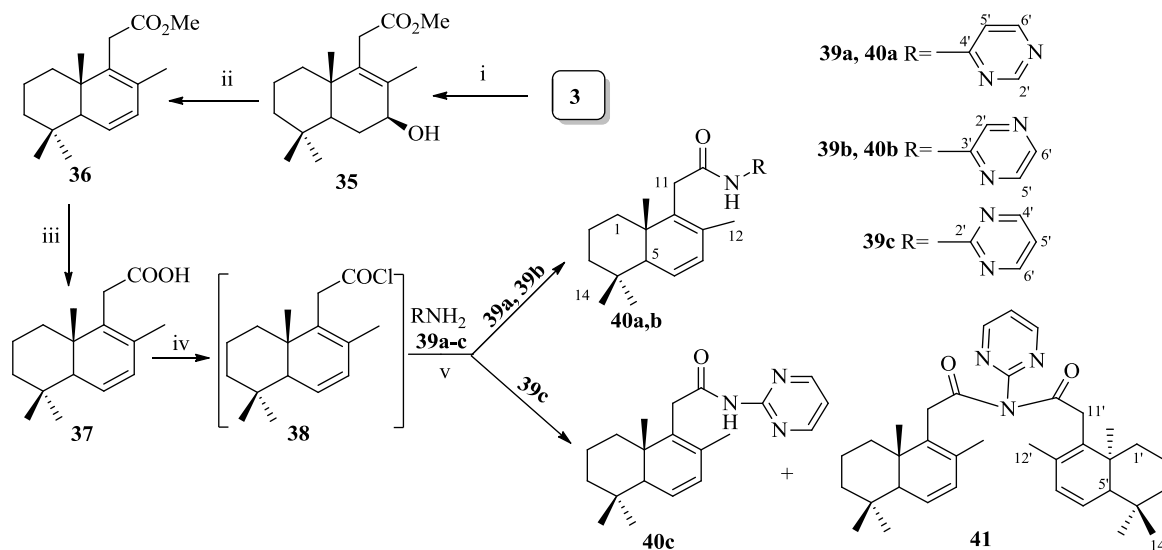
2.3. Sinteza compușilor homodrimanici cu fragment aminopirimidinic și aminopirazinic

Continuând cercetările privind sinteza unor compuși noi care să conțină fragmentele terpenic și azaheterociclic, cu scopul de a obține un potențial biologic cumulativ al structurii homodrimanice cu fragment heterociclic, a fost realizată sinteza compușilor homodrimanici cu fragment pirimidinic și pirazinic.

Cetoesterul **3** a fost supus transformărilor chimice cu formarea acidului 11-homodrim-6,8-dien-16-oic **37**, cu un randament total de 83% [3, 6].

Tratarea acidului **37** *in situ* cu clorură de oxalil în benzen anhidru a condus la clorura acidului 11-homodrim-6,8-dien-16-oic **38**, care în continuare a fost supusă reacțiilor de cuplare

cu 4-aminopirimidina **39a**, aminopirazina **39b** și 2-aminopirimidina **39c** în clorură de metilen la agitare [19].



Reagenți și condiții de reacție: **i.** NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, CH₃OH, 0.5 ore, 97%; **ii.** H₂SO₄, THF, 24 ore, 89%; **iii.** KOH, EtOH, 50°C, 3 ore, 96%; **iv.** C₆H₆ (anhidru), (COCl)₂, Δ, 2 ore; **v.** CH₂Cl₂, 40°C, 5-10 ore, 25-69%.

Fig.2.10. Sinteza compușilor homodrimanici cu fragment pirimidinic și pirazinic

În cazul 4-aminopirimidinei **39a** și aminopirazinei **39b** au fost obținute doar *mono*-acilamidele **40a** și **40b**, cu randamente de 69% și 35%, respectiv (Figura 2.10).

Iar în cazul 2-aminopirimidinei **39c** au fost obținuți doi produși de reacție: *mono*-acilamida **40c** (40%) și *bis*-acilamida **41** (25%).

Toate amidele *N*-substituite sunt rezultatul condensării grupărilor amine primare cu clorura de acil **38**. La rândul lor, toate amidele secundare pot reacționa din nou cu clorură de acil, dar, conform datelor experimentale, numai *mono*-acilamida **40c** suferă o *bis*-acilare cu formarea *bis*-acilamidei **41**. Probabil, acest lucru are loc ca urmare a delocalizării electronilor azotului către gruparea carbonil adiacentă (rezonanța legăturii amide) care reduce reactivitatea amidelor față de amine. În plus, structurile de rezonanță ale amidelor **40a-c** prezintă de asemenea delocalizarea spre ciclul aromatic astfel încât substituenții determină reactivitatea lor. Probabil și timpul de reacție este important pentru decurgerea *bis*-acilării.

Hidroxiesterul intermediar **35** a demonstrat activitate antifungică pronunțată cu valorile CMI egale cu 3.2×10^{-2} μg/mL, acestea fiind de opt ori mai mari în comparație cu compusul de referință Caspofungin (0.25 μg/mL), și activitate antibacteriană cu valorile CMI egale cu 9.4×10^{-2} μg/mL, în comparație cu compusul de referință Kanamycin (3 μg/mL).

Prin urmare, pornind de la cetoesterul **3**, printr-o secvență de transformări au fost obținuți patru compuși homodrimanici cu fragment pirimidinic și pirazinic **40a-c** și **41**.

2.4. Metode de sinteză a compușilor drimanici și homodrimanici cu fragment diazinic

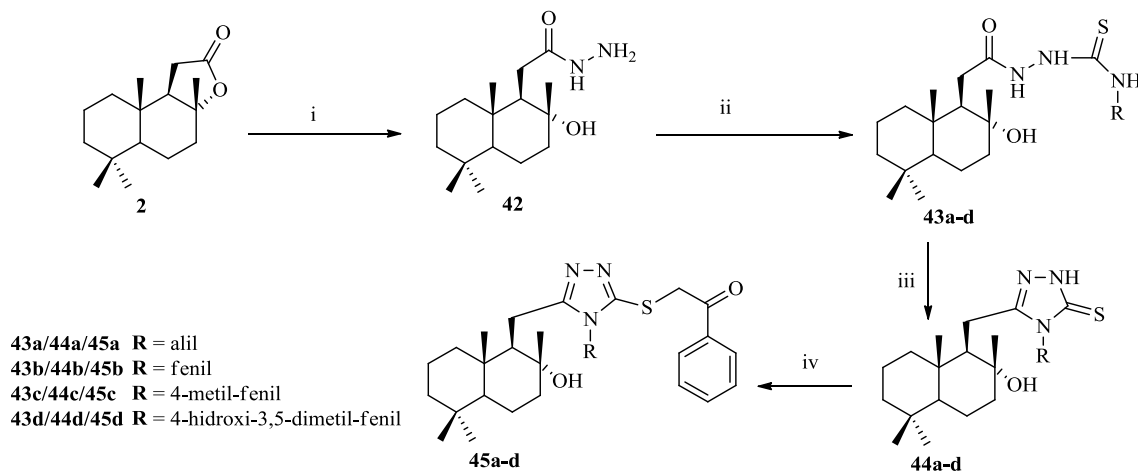
Cuprinde descrierea aparatajului utilizat, tehnicilor de lucru și a procedeelor experimentale. Totodată sunt descrise caracteristicile individuale spectrale ale compușilor noi obținuți (^1H , ^{13}C , ^{15}N RMN, IR), datele spectrometriei de masă și analizei cu raze X.

3. SINTEZA COMPUȘILOR DRIMANICI ȘI HOMODRIMANICI CU FRAGMENT TRIAZOLIC, OXADIAZOLIC, TIADIAZOLIC ȘI TIAZOLIC BIOLOGIC ACTIVI

3.1. Sinteza compușilor homodrimanici cu fragment 1,2,4-triazolic

Majoritatea produselor farmaceutice care mimează produsele naturale cu activitate biologică sunt compuși ce conțin fragmente heterociclice. Interesul față de sinteza compușilor heterociclici cu conținut ridicat de azot a crescut considerabil în ultimul deceniu, ca urmare a utilizării acestora în diferite domenii. Datorită acestui fapt și ca o continuare a cercetărilor în domeniul sesquiterpenoidelor drimanice și homodrimanice cu fragmente heterociclice biologic active ne-am propus să sintetizăm o serie de compuși cu unități structurale homodrimanice și 1,2,4-triazolice pentru a combina potențialul lor de bioactivitate.

În calitate de materie primă, pentru sinteza compușilor menționați, s-a utilizat hidrazida acidului 8 α -hidroxi-11-homodrimanic **42**. Acest compus poate fi obținut din (+)-sclareolida **2**, într-o etapă, cu un randament de 85%, conform Figurii 3.1 [20].



Reagenți și condiții de reacție: **i.** $\text{NH}_2\text{-NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$, EtOH, reflux, 5 ore, 85%; **ii.** R-NCS, EtOH, t.c. 4-5 ore, 83-91%, sau MW, 5 min, 85-92%; **iii.** NaOH (8%), 70°C, 2-3 ore, 70-83%; **iv.** Bromoacetofenona, Et_3N , acetona, t.c., 2-3 ore, 78-80%.

Fig. 3.1. Sinteza compușilor homodrimanici cu fragment 1,2,4-triazolic

În continuare, hidrazida **42** a fost cuplată cu arilizotiocianații substituiți în etanol, cu formarea hidrazincarbotoamidelor **43a-d**. Sinteza hidrazincarbotoamidelor **43a-d** prin metoda clasică, care include încălzirea, prezintă dezavantaje majore, cum ar fi durata reacției (270-300 min) și, în consecință, un consum mare de energie. Din aceste motive, s-a apelat la metodele

neconvenționale, sinteza fiind realizată prin iradiere cu microunde, la o putere de iradiere constantă, dar variind temperatura. În Tabelul 3.1 sunt prezentate condițiile de reacție și randamentele de obținere a produselor, în condiții de reacție clasică și la iradiere cu microunde.

Conform datelor indicate în Tabelul 3.1, la iradiere cu microunde, timpul de reacție scade considerabil (de la câteva ore la 5 min), energia consumată de asemenea scade considerabil, iar randamentele cresc ușor. Prin urmare, reacțiile de cuplare a hidrazidei **42** cu arilizotiocianați la iradiere cu microunde pot fi considerate ecologice [21].

Tabelul 3.1. Sinteza carbotioamidelor **43a-d** în condiții clasice și la iradiere cu microunde

Compusul	Metoda clasică		Iradieră cu microunde	
	Timpul de reacție, min	Randamentul %	Timpul de reacție, min	Randamentul %
43a	300	86	5	87
43b	300	83	5	85
43c	270	85	5	88
43d	300	91	5	92

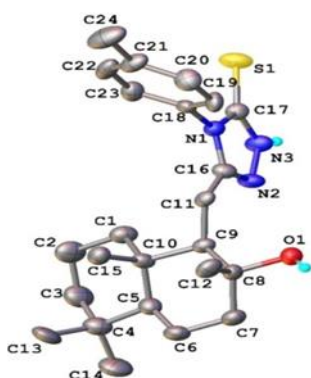


Fig.3.2. Structura moleculară a compusului **44c**

Hidrazincarbotioamidele **43a-d** au fost tratate cu soluție apoasă de NaOH (8%), la temperatura de 70°C, cu formarea compușilor homodrimanici respectivi cu fragment triazolic **44a-d** cu randamente de 70–83%.

1,2,4-Triazolii-S-substituiți **45a-d** au fost obținuți prin reacția de cuplare a triazolilor **44a-d** cu bromoacetofenona în acetonă în prezența trietilaminei (Et₃N). Teoretic, grupa funcțională N-H din fragmentul triazolic poate fi supusă reacției de condensare cu un derivat aromatic halogenat, în cazul nostru cu bromoacetofenona. Însă, fragmentul triazolic din compuși **44a-d** există sub formă de două structuri de rezonanță. Unul fiind zwitterion aromatic, unde N1 este încărcat pozitiv, iar sulfură este negativ. Excesul de electroni face ca sulfură să fie un nucleofil care reacționează ușor cu bromoacetofenona [21, 22].

Stereochimia compușilor **44c** și **45d** a fost definitiv confirmată prin metoda difracției cu raze X pe monocristal (Figura 3.2 și 3.3).

Am continuat cercetările realizând condensarea 5-amino-1,2,4-triazolului cu un acid homodrimanic în scopul obținerii compușilor cu schelet mixt homodrimanic și triazolic. Acidul 11-homodrim-6,8-dien-16-oic **37** a fost obținut din sclareolida **2** în cinci etape (cu un randament total de 47%) (Figura 2.10).

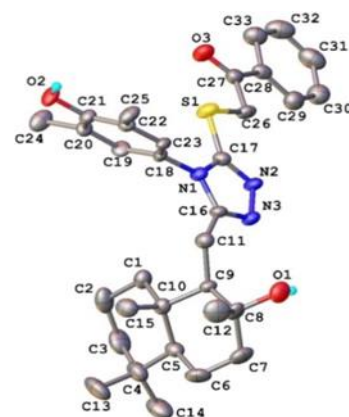
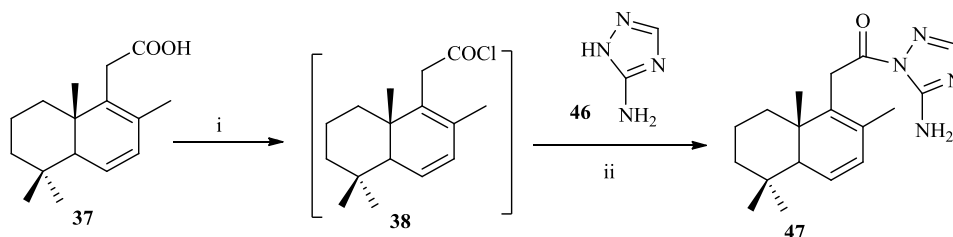


Fig.3.3. Structura moleculară a compusului **45d**

Tratarea acidului **37** *in situ* cu clorură de oxalil în benzen anhidru a condus la clorura acidului 11-homodrim-6,8-dien-16-oic **38**, care în continuare a fost supusă reacției de cuplare cu 5-amino-1,2,4-triazolul **46**, în clorură de metilen la agitare, cu formarea 5-amino-1,2,4-triazolului homodrimanic **47** (Figura 3.4). Analiza datelor spectrale ale produsului de reacție a arătat că triazolul **46** a reacționat cu clorura **38** în una din formele tautomerice și că amida **47** conține grupa NH₂ [19].



Reagenți și condiții de reacție: **i.** C₆H₆ (anhidru), (COCl)₂, Δ, 2 ore; **ii.** CH₂Cl₂, 40°C, 5 ore, 30%.

Fig. 3.4. Sinteza 5-amino-1,2,4-triazolului homodrimanic **47**

Testarea *in vitro* a compușilor noi obținuți a demonstrat că compușii **43c** și **44d** manifestă activitate antifungică (la CMI 0.125 μg/mL și 0.094 μg/mL) și activitate antibacteriană pronunțată (la CMI 0.064 μg/mL și 0.047 μg/mL). Activitatea antibacteriană a triazolului **44d** este de 63 ori mai mare în comparație cu compusul de referință Kanamycin (CMI 3.5 μg/mL). În calitate de agent antifungic acesta este de trei ori mai activ în comparație cu compusul de referință Caspofungin (CMI 0.24 μg/mL). Compușii **45a-d**, care au grupa tiolică SH în poziția trei a fragmentului triazolic substituită cu un fragment al acetofenonei, sunt inactivi.

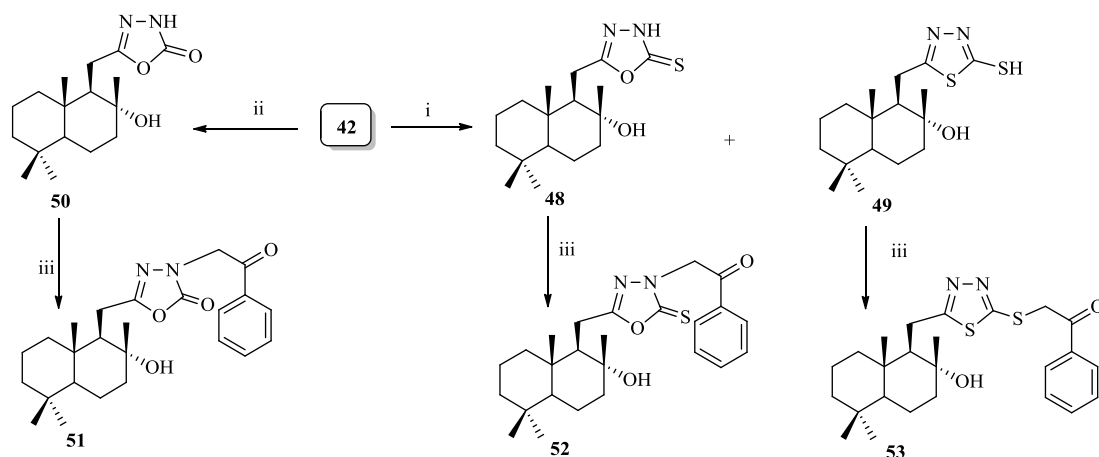
Astfel, pornind de la sclareolida **2**, în două etape au fost obținute carbotioamidele homodrimanice, compuși intermediari importanți. Acestea în continuare au fost transformate într-o serie de compuși homodrimanici cu fragment triazolic. Evaluarea *in vitro* a activităților antibacteriene și antifungice ale compușilor cu schelet hibrid terpenic și carbotioamidic sau triazolic pe cinci tulpini de fungi și două specii de bacterii a demonstrat că doi dintre aceștia manifestă activitate pronunțată.

3.2. Sinteza compușilor homodrimanici cu fragment 1,3,4-oxadiazolic și 1,3,4-tiadiazolic

Oxadiazolul și tiadiazolul conțin un nucleu heterociclic universal, care prezintă interes sporit în chimia medicamentelor în căutarea noilor preparate terapeutice.

În continuarea activității noastre destinate preparării compușilor cu schelet hibrid sesquiterpenic drimanic/homodrimanic și heterociclic, cu un potențial biologic cumulativ, în acest compartiment sunt descrise rezultatele sintezelor unor compuși homodrimanici cu fragment oxa- și tiadiazolic și evaluate *in vitro* proprietățile antibacteriene și antifungice ale acestora.

În calitate de materie primă, pentru sinteza compușilor menționați, s-a utilizat hidrazida acidului 8 α -hidroxi-11-homodrimanic **42**, care la interacțiune cu disulfura de tetrametiltiuram (DTMT) în dimetilformamida (DMF) formează 11-[5-tioxo-(1,3,4-oxadiazol)-2-il]-driman-8 α -olul **48** și 11-[5-mercapto-(1,3,4-tiadiazol)-2-il]-driman-8 α -olul **49** (Figura 3.5). Raportul dintre oxadiazolul **48** și tiadiazolul **49** depinde de cantitatea de DTMT luată în reacție (Tabelul 3.2).



Reagenți și condiții de reacție: **i.** TMTD, DMF, 90 °C, 1,5 ore, **48** (20-86%), **49** (5-70%); **ii.** CDI, Et₃N, THF, 0 °C, 74%; **iii.** Bromoacetofenona, Et₃N, acetona, 3 ore, 80-91%.

Fig. 3.5. Sinteza compușilor homodrimanici cu fragment oxadiazolic și tiadiazolic

În cazul când în reacție se utilizează 0.5 mol DTMT la 1 mol de hidrazidă **42** reacționează doar 45% din hidrazida inițială, cu formarea oxadiazolului **48**. La tratarea 1 mol de hidrazidă **42** cu 1 mol de DTMT se formează un amestec din oxadiazolul **48** și tiadiazolul **49**, în care predomină oxadiazolul **48**. Iar în cazul interacțiunii 1 mol de hidrazidă **42** cu 1.5 mol DTMT se obține același amestec, dar aici prevalează tiadiazolul **49**.

Tabelul 3.2. Studiul comparativ al reacției de heterociclizare a hidrazidei **42** cu DTMT

Cantitatea de DTMT luată în reacție (eq.)	Randament (%)		
	42	48	49
0.5	46	45	-
1.0	-	86	5
1.5	-	20	70

Formarea 1,3,4-tiadiazolului **49** poate fi explicată ținând cont de următoarele considerente. DTMT la interacțiunea cu compușii ce conțin grupe amine formează ionul de *N,N*-dimetilditiocarbamat **54**. Acest ion atacă inelul 1,3,4-oxadiazolului **48** cu desfacerea ciclului, apoi nucleofilul oxigenat **55** atacă carbonul din restul ditiocarbamic. Nucleofilul **56** nou format, la rândul său, atacă carbonul legat de oxigen conducând la formarea ciclului tiadiazolic **49** și eliminarea ionului *N,N*-dimetilmonotiocarbamat **57** (Figura 3.6).

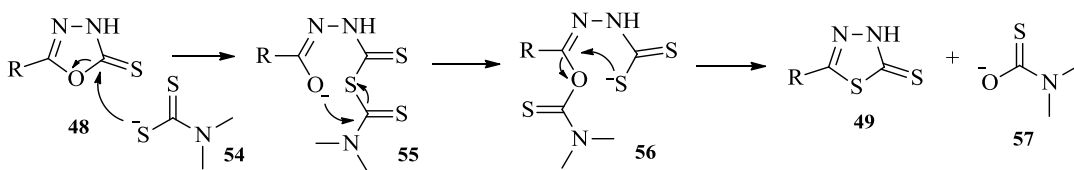


Fig. 3.6. Mecanismul propus de formare a inelului 1,3,4-tiadiazolic

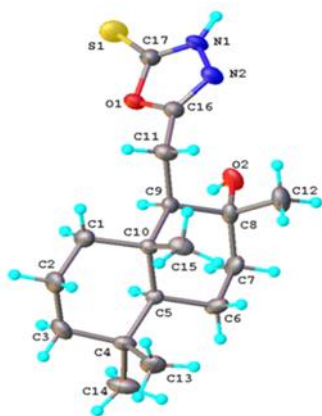


Fig. 3.7. Structura moleculară a compusului **48**

Stereochimia compusului **48** a fost confirmată și prin metoda difracției cu raze X pe monocristal (Figura 3.7).

Sinteza 11-[5-oxo-(1,3,4-oxadiazol)-2-il]-driman-8 α -olului **50** constă în tratarea hidrazidei **42** cu 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) și Et₃N în tetrahidrofuran (THF), cu un randament de 74% [23].

În continuare oxadiazolii **48**, **50** și tiadiazolul **49** au fost supuși reacțiilor de cuplare cu bromoacetofenona în acetonă în prezența Et₃N cu formarea 11-[3-benzoilmetil-5-oxo-(1,3,4-oxadiazol)-2-il]-driman-8 α -olului **51**, cu un randament de 80%, 11-[3-benzoilmetil-5-tioxo-(1,3,4-oxadiazol)-2-il]-driman-8 α -olului **52**, cu un randament de 91%, și 11-[5-benzoilmetiltio-(1,3,4-tiadiazol)-2-il]-driman-8 α -olului **53**, cu un randament de 85% [24].

Stereochimia compusului **53** a fost confirmată și prin metoda difracției cu raze X pe monocristal (Figura 3.8) [25].

Pentru a obține compuși terpenici cu fragment tiadiazolic s-a folosit și metoda de sinteză “one-pot”, la interacțiunea hidrazidei homodrimanice **42** cu derivații izotiocanați, fără izolarea compușilor intermediari. Această reacție a fost realizată în prezența Et₃N în apă, cu formarea 2-amino-1,3,4-tiadiazolilor **58a-c** cu randamente de 70-78% (Figura 3.9) [26].

O altă metodă de obținere a 11-[5-amino-(1,3,4-oxadiazol)-2-il]-driman-8 α -olului **59** constă în tratarea hidrazidei **42** cu bromocian (CNBr) în dioxan apos. Ca rezultat se formează oxadiazolul **59** cu un randament de 80% (Figura 3.9).

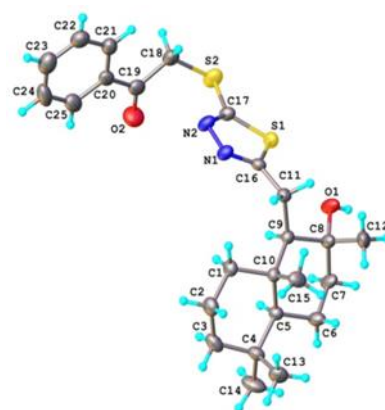
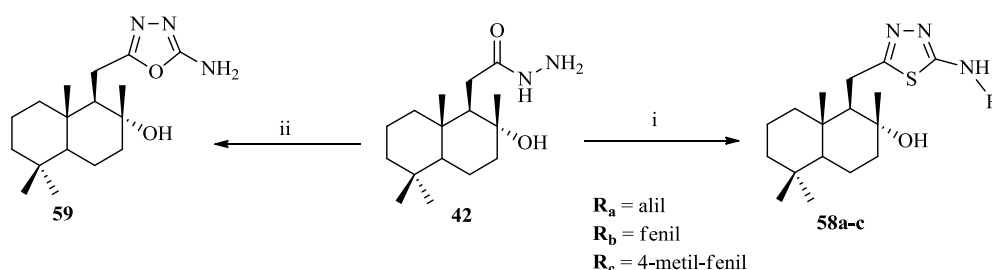


Fig. 3.8. Structura moleculară a compusului **53**



Reagenți și condiții de reacție: **i.** R_{a-c}-NCS, Et₃N, H₂O, reflux, 18 ore, 70-78%; **ii.** CNBr, NaHCO₃, dioxan apos, 1 oră, 80%.

Fig. 3.9. Sinteza compușilor homodrimanici cu fragment 2-amino-1,3,4-tiadiazolic și 2-amino-1,3,4-oxadiazolic

Testarea in vitro a compușilor noi obținuți a demonstrat că tiadiazolul **49** manifestă activitate antifungică (la CMI 0.032 μ g/mL) și activitate antibacteriană (la CMI 0.094 μ g/mL)

pronunțată. Activitatea antibacteriană a compusului **49** este de treizeci de ori mai mare în comparație cu compusul de referință Kanamycin (CMI 3.5 $\mu\text{g/mL}$). În calitate de agent antifungic acest compus este de opt ori mai activ decât compusul de referință Caspofungin (CMI 0.24 $\mu\text{g/mL}$) [27]. Tiadiazolul **58a** manifestă activitate antifungică (CMI 0.25 $\mu\text{g/mL}$) și activitate antibacteriană pronunțată (CMI 0.5 $\mu\text{g/mL}$). Activitatea antibacteriană a compusului **58a** este de șase ori mai mare în comparație cu compusul de referință Kanamycin (CMI 3.5 $\mu\text{g/mL}$).

Oxadiazolii **48** și **51** manifestă activitate antifungică semnificativă la o concentrație minimă inhibitorie (CMI) egală cu 1.3 și 2 $\mu\text{g/mL}$, în comparație cu compusul de referință Caspofungin (CMI 0.24 $\mu\text{g/mL}$), totodată compusul **51** manifestă și activitate antibacteriană pronunțată (CMI 0.50 $\mu\text{g/mL}$) care este de șapte ori mai mare în comparație cu compusul de referință Kanamycin (CMI 3.5 $\mu\text{g/mL}$).

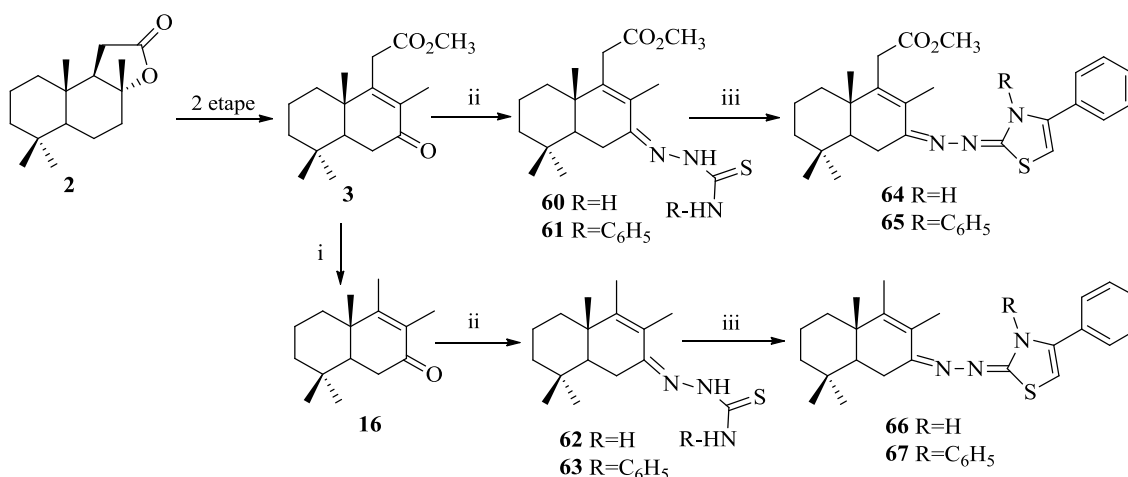
Astfel, în rezultatul cercetărilor realizate au fost sintetizați zece compuși cu schelet mixt homodrimanic și oxadiazolic sau tiadiazolic. Structurile acestor compuși au fost confirmate prin spectroscopia RMN, spectrometria de masă, iar pentru doi compuși prin metoda difracției cu raze X pe monocristal. Testările *in vitro* pe tulpini de fungi și specii de bacterii au demonstrat că doi dintre compușii sintetizați manifestă activitate antifungică și antibacteriană pronunțată.

3.3. Sinteza compușilor drimanici și homodrimanici cu fragment 1,3-tiazolic

În continuarea cercetărilor noastre privind sinteza compușilor noi, care să conțină ambele fragmente terpenic și azaheterociclic, cu scopul de a obține un potențial biologic cumulativ al structurii homodrimanice și drimanice cu fragment heterociclic, a fost realizată sinteza compușilor drimanici și homodrimanici cu fragmente tiosemicarbazonic și 1,3-tiazolic.

În calitate de materie primă, pentru sinteza compușilor menționați, s-a utilizat esterul metilic al acidului 7-oxo-11-homodrim-8-en-16-oic **3**, care a fost obținut din sclareolida **2**, în două etape (cu un randament total de 57%) (Figura 2.1, capitolul 2). Totodată drimenona **16** a fost obținută prin decarboxilarea cetoesterului **3**, conform schemei descrise în Figura 2.6, capitolul 2.

Cetonele **3** și **16** au fost supuse reacției de cuplare cu tiosemicarbazida și 4-feniltiosemicarbazida (raport molar de 1:1) în alcool etilic cu formarea a patru tiosemicarbazone **60-63** cu randamente de 71-83% [28] (Figura 3.10).



Reagenți și condiții de reacție: **i.** KOH, EtOH, Δ , 3 ore, (sau MW, 1.5 ore), 98%; **ii.** $\text{NH}_2\text{NHCSNH}_2$ sau $\text{NH}_2\text{NHCSNHC}_6\text{H}_5$, EtOH, t.c., 24 ore, 71-85%; **iii.** Bromoacetofenona, EtOH, t.c., 2-4 ore, 75-83%.

Fig. 3.10. Sinteza compușilor drimanici și homodrimanici cu fragment 1,3-tiazolic

În continuare tiosemicarbazonele **60-63** au fost supuse reacției de heterociclizare cu bromoacetofenona (raport molar 1:1) în etanol, cu formarea a patru compuși drimanici și homodrimanici cu fragment 1,3-tiazolic **64-67**, cu randamente de 75-83% [29].

Prin urmare, pornind de la cetonile **3** și **16** printr-o secvență de transformări a fost obținută în premieră o serie de compuși drimanici și homodrimanici cu fragmente tiosemicarbazonic și 1,3-tiazolic. Structurile acestor compuși au fost confirmate prin spectroscopie RMN și IR.

3.4. Metode de sinteză a compușilor drimanici și homodrimanici cu fragment triazolic, oxadiazolic, tiadiazolic și tiazolic

Cuprinde descrierea tehnicilor de lucru și a procedeelelor experimentale. Totodată sunt descrise caracteristicile individuale spectrale ale compușilor noi obținuți (^1H , ^{13}C , ^{15}N RMN, IR), datele spectrometriei de masă și analizei cu raze X.

3.5. Procedeu de testare a activității antimicrobiene

Cuprinde descrierea procedurii de testare pe cinci tulpini de fungi (*Aspergillus niger* ATCC 53346, *Fusarium solani* ATCC 20327, *Penicillium chrysogenum* ATCC 20044, *Penicillium frequentans* ATCC 10110, *Alternaria alternata* ATCC 8741) și două specii de bacterii: gram-negativă (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27813) și gram-positivă (*Bacillus sp.* ATCC 15970) prin metoda diluțiilor consecutive în mediu agarizat.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

1. Au fost elaborate și realizate metode de sinteză a unei serii de compuși noi drimanici și homodrimanici cu conținut de azot și/sau sulf, inclusiv cu fragmente heterociclice pe baza diterpenoidei labdanice accesibile - sclareolul. Acești compuși prezintă interes fundamental, prin contribuții la dezvoltarea domeniului terpenoidelor în sinteza organică fină, cât și interes aplicativ pentru industria farmaceutică.
2. Au fost elaborate două strategii de sinteză a compușilor terpenici cu fragmente azaheterociclice. Prima strategie constă în cuplarea compușilor terpenici halogenați cu compuși azaheterociclici conținând grupare amină [3, 10], și calea de alternativă, cuplarea compușilor terpenici ce conțin grupări funcționale cu azot cu compuși azaheterociclici halogenați, pornind de la sclareolida [16, 17]. Pentru prima dată a fost realizată sinteza a opt compuși cu schelet hibrid drimanic/homodrimanic și *p*-tolil-piridazinonic.
3. Interacțiunea bromurii homodrimanice cu *p*-tolil-piridazinona conduce la formarea esterului metilic al acidului 7-oxo-12-(6-oxo-3-*p*-tolil-6H-piridazin-1-il)-11-homodrim-8-en-16-oic. Utilizarea *p*-tolil-4,5-dihidro-piridazinonei în aceleași condiții de reacție, contrar așteptărilor, conduce la formarea (2*S*,4'*R*,4*b*'*R*,8*a**S*,*E*)-metil 1-(2-metoxi-2-oxoetiliden)-4*b*',5,5,8*a*,8',8'-hexametil-3,10'-dioxo-2',3,4,4*a*,4',4*b*',5,5',6,6',7,7',8,8*a*,8',8*a*',9',10'-octa decahidro-1*H*,1'*H*-spiro[naftalen-2,3'-fenantren]-4'-carboxilatului, structura căruia a fost confirmată prin metoda difracției cu raze X pe monocristal [3-5].
4. Pornind de la drim-8-en-7-onă a fost realizată în premieră sinteza drim-8-en-7*α*-aminei, prin intermediul oximei drim-8-en-7-onei. Totodată, pornind de la esterul metilic al acidului 7-oxo-11-homodrim-8-en-16-oic, au fost realizate sintezele a trei oxime homodrimanice, care s-au dovedit a fi intermediari importanți în sinteza compușilor cu schelet hibrid terpenic și heterociclic [16].
5. Pornind de la esterul metilic al acidului 7-oxo-11-homodrim-8-en-16-oic, în trei etape, a fost obținut acidul 11-homodrim-6,8-dien-16-oic, compus intermediar important, din care au fost obținuți patru compuși cu schelet hibrid homodrimanic, pirimidinic și pirazinic [19].
6. În premieră a fost realizată sinteza în trei etape a compușilor homodrimanici cu fragment 1,3,4-triazolic din sclareolida comercial accesibilă, prin intermediul carbotioamidelor homodrimanice. Pentru carbotioamidele intermediare sintezele au fost efectuate atât prin metode clasice, cât și la iradiere cu microunde, ceea ce a condus la accelerarea procesului, mărirea randamentelor și micșorarea cantităților de energie și de solvenți utilizați [21, 22].

7. A fost studiată reacția de cuplare-heterociclizare a hidrazidei acidului 8 α -hidroxi-11-homodrimanic cu disulfura de tetrametiltiuram cu formarea a doi compuși: 11-[5-tioxo-(1,3,4-oxadiazol)-2-il]-driman-8 α -ol și 11-[5-mercapto-(1,3,4-tiadiazol)-2-il]-driman-8 α -ol [24, 25]. Rezultatul acestui studiu a arătat că la mărirea cantității de reactiv utilizat în raport cu hidrazida homodrimanică se micșorează cantitatea de oxadiazol și se mărește cantitatea de tiadiazol. A fost elucidat mecanismul acestor transformări.
8. În premieră, a fost utilizată metoda “one-pot” de sinteză a compușilor homodrimanici cu fragment 1,3,4-tiadiazolic, la interacțiunea hidrazidei acidului 8 α -hidroxi-11-homodrimanic cu derivații izotiocianați, fără izolarea compușilor intermediari.
9. Interacțiunea hidrazidei acidului 8 α -hidroxi-11-homodrimanic cu 1,1'-carbonildiimidazol și bromocian a condus la sinteza compușilor homodrimanici noi cu fragment 1,3,4-oxadiazolic, structura cărora a fost confirmată prin metode spectrale [23].
10. În premieră au fost obținute tiosemicarbazonele drimanice și homodrimanice prin reacția de cuplare a cetonelor intermediare importante - esterul metilic al acidului 7-oxo-11-homodrim-8-en-16-oic și drim-8-en-7-ona, cu tiosemicarbazida și 4-feniltiosemicarbazida [28]. Acestea, la rândul lor, prin intermediul reacției de heterociclizare au fost transformate în compuși drimanici și homodrimanici cu fragment 1,3-tiazolic, structura cărora a fost confirmată prin metode spectrale [29].
11. A fost testată activitatea biologică a 53 de compuși noi sintetizați pe cinci specii de fungi (*Aspergillus niger*, *Fusarium solani*, *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium frequentans*, *Alternaria alternata*) și două specii de bacterii gram-negative (*Pseudomonas aeruginosa*) și gram-positive (*Bacillus* sp.). Dintre compușii testați, 15 au demonstrat activitate antifungică și antibacteriană de la moderată până la pronunțată [15, 27].

În baza concluziilor prezentate putem recomanda următoarele:

- 11,12-bis-*p*-Tolil-piridazonil-drim-5,8-dien-7-ona, obținută în premieră, brevetată și testată în calitate de compus ce posedă proprietăți antimicrobiene pronunțate, poate fi testată la toxicitate, preclinic și clinic în scopul utilizării pe larg în industria farmaceutică.
- Compușii noi cu fragment drimanic sau homodrimanic și azaheterociclic, ce manifestă activitate antimicrobiană pronunțată, pot fi cercetați în continuare în vederea utilizării lor la tratarea bolilor provocate de fungi și bacterii.

BIBLIOGRAFIE

1. Jansen B. J. M., De Groot A. Occurrence, biological activity and synthesis of drimane sesquiterpenoids. In: Nat. Prod. Rep., 2004, vol. 21, p. 449-477.
2. Fraga B. M. Natural sesquiterpenoids. In: Nat. Prod. Rep. 2013, vol. 30, p. 1226-1264.
3. Ciocarlan A. et al. Synthesis of Novel Tetranorlabdane Derivatives with Unprecedented Carbon Skeleton. In: Synlett, 2017, vol. 28, nr. 5, p. 565-571.
4. Ciocarlan A. et al. Synthesis of Hybrid Terpeno-Azaheterocyclic Compounds. In: The International Conference dedicated to the 55th anniversary of the Institute of Chemistry of the A.S.M. Chisinau, Moldova, 28-30.05.2014, p. 45.
5. Ciocarlan A. et al. Synthesis of New Homodrimanic Dimers. In: The International Conference dedicated to the 50th anniversary of the Institute of Applied Physics of the A.S.M. Chisinau, Moldova, 16-19.09.2014, p. 146.
6. Edu C. Elaborarea metodelor de sinteză a compușilor tetra- și pentanorlabdanici practic importanți. Teza de doctor, Chișinău, 2012, p. 139.
7. Lungu L. Sinteza 13-p-tolil-piridazonil-12-acetoxi-11-homodrim-8(9)-en-7-onei cu potențială activitate biologică. In: Conferința Științifică Internațională a Doctoranzilor, ediția a V-a. Chișinău, R. Moldova, 25.05.2016, p. 91-94.
8. Vlad P. F., Vorobieva E.A. Synthesis of drim-8-en-7-one. In: Chem. Nat. Comp., 1983, vol. 2, p. 148-149.
9. Koltsa M.N. et al. Synthesis of drim-8(9)-en-7-one, drim-5,8(9)-dien-7-one, and their 11,12-dibromo derivatives from norambreinolide. In: Russ. Chem. Bull., 1996, vol. 45, nr. 1, p. 208-214.
10. Aricu A. et al. Synthesis of new antibacterial and antifungal drimane sesquiterpenoids with azaheterocyclic units. In: Med. Chem. Res., 2016, vol. 25, nr. 10, p. 2316-2323.
11. Ciocarlan A. et al. Synthesis of Polyfunctional Drimanes from Drim-7,9(11)-diene and Drim-8-en-7-one. In: Synth. Commun., 2013, vol. 43, p. 3020-3033.
12. Lungu L. et al. Synthesis of new biological active pentanorlabdane-azaheterocyclic compounds. In: The XXXIII-rd Romanian Chemistry Conference, Calimanesti-Caciulata, Romania, 1-3.10. 2014, p. 26.
13. Lungu L. Sinteza 11,12-bis-p-tolil-piridazonil-drim-5(6),8(9)-dien-7-onei biologic active. In: Conferința Științifică Internațională a Doctoranzilor. Chișinău, R. Moldova, 10.03.2015, p. 54.
14. Lungu L. et al. Synthesis, Biological Activity and X-Rays Analysis of 11,12-P-Tolylpyridazonyl-drim-5(6),8(9)-en-7-one. In: The XVIII-th Conference "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry", Chisinau, R. Moldova, 8-9.10.2015, p. 93.
15. Brevet de invenție. 4370 C1, 30.04.2016, MD. 11,12-Bis-p-tolil-piridazonil-drim-5(6),8(9)-dien-7-onă care manifestă proprietăți antifungice și antibacteriene. / Aricu A. et al, BOPI. Nr. 9/2015.
16. Lungu L. Synthesis of new nitrogen-containing drimane and homodrimane sesquiterpenoids from sclareolide. In: Chem. J. Mold., 2015, vol. 10, nr. 2, p. 58-61.

17. Lungu L. et al. Synthesis and NMR characterization of some new „hybrids” with combined skeleton containing heterocycle pharmacophores. In: 19th Central and Eastern European NMR Symposium & Bruker Users’ Meeting, Timisoara, Romania, 5-8.09.2017, p. 22.
18. Ciocarlan A. et al. New Antifungal and Antibacterial Nitrogen Containing Terpenes. The International Conference dedicated to the 55th anniversary of the Institute of Chemistry of the A.S.M. Chisinau, Moldova, 28-30.05.2014, p. 196.
19. Duca Gh. et al. Synthesis of new homodrimane sesquiterpenoids containing diazine, 1,2,4-triazole and carbazole rings. In: Chem. J. Mold., 2018, nr.1, p. 69-73.
20. Styngach E.P. et al. Crystal and molecular structure of (1S,2S,4aS, 8aS)-N-(N-allyldiaminomethanethione)-1-(2-hydroxy-2,5,5,8a-tetramethyldecahydronaphthalenyl)acetamide. In: J. Struct. Chem. 2005, vol. 46, p. 765-769.
21. Smigon C. et al. Microwave Assisted of Some New Tetranorlabdane Compounds and Their Biological Activity. In: The 6th International Conference Ecological & Environmental Chemistry. Chisinau, R. Moldova, 2-3.03. 2017, p. 221.
22. Lungu L. et al. Synthesis of New Biological Active Tetranorlabdane Compounds with Triazole Units. In: The XXXIV-th Romanian Chemistry Conference, Calimanesti-Caciulata, Romania, 4-7.10. 2016, p. 11.
23. Lungu L. et al. Synthesis of new tetranorlabdane compounds with oxadiazole units. In: “Alexandru Ioan Cuza” University Days of Faculty of Chemistry Conference. Iasi, Romania, 27-29.10.2016, p. 63.
24. Șmigon C. et al. Synthesis of new biological active tetranorlabdane compounds with thiadiazole units. In: The XXXIV-th Romanian Chemistry Conference, Calimanesti-Caciulata, Romania, 4-7.10.2016, p. 14.
25. Lungu L. et al. Synthesis and x-ray analysis of new tetranorlabdane compound with thiadiazole unit. In: The 8th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics. Chisinau, R. Moldova, 12-16.09.2016, p. 151.
26. Aryanasab F., Halimehjani A. Z., Saidi M.R. Dithiocarbamate as an efficient intermediate for the synthesis of 2-amino-1,3,4-thiadiazoles in water. In: Tetrahedron Lett., 2010, vol. 51, p. 790–792.
27. Brevet de invenție. 4580 C1, 28.02.2019, MD. Compus (1R,2R,8aS)-1-((5-mercapto-1,3,4-thiadiazol-2-il)metil)-2,5,5,8a-tetrametildecahidro naftalen-2-ol cu proprietăți antifungice și antibacteriene. / Autori: Aricu A. et al.
28. Aricu A. et al. Synthesis of new biologically active polyfunctional terpenoids based on industrial wastes. In: The 6th International Conference Ecological & Environmental Chemistry. Chisinau, R. Moldova, 2-3.03.2017, p. 168.
29. Lungu L. et al. Synthesis of new potential biologically active tetra- and pentanorlabdane compounds with 1,3-thiazole units. In: 20th Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering, Poiana Brasov, Romania, 6-9.09.2017, p. S2- 52.

ADNOTARE

LUNGU Lidia, “**Sinteza terpenoidelor drimanice și homodrimanice cu unități structurale heterociclice și studiul activității antimicrobiene**”, teză de doctor în chimie, mun. Chișinău, Republica Moldova, 2019. **Domeniul de cercetare:** Chimie bioorganică; chimia compușilor naturali și fiziologic activi. Teza constă din introducere, lista abrevierilor, investigații în literatura de specialitate (capitolul 1), 2 capitole de bază, concluzii generale, bibliografie din 149 referințe, volumul total de 124 pagini, precum și 57 figuri și 9 tabele. Rezultatele obținute au fost publicate în 20 de lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: sinteză, ciclizare, (+)-sclareolidă, sesquiterpenoide drimanice, compuși homodrimanici, fragment azaheterociclic, iradiere cu microunde, activitate antimicrobiană, testare *in vitro*.

Scopul și obiectivele lucrării constau în elaborarea metodelor de sinteză a compușilor noi biologic activi cu unități structurale drimanice sau homodrimanice și heterociclice, stabilirea structurii și cercetarea activității lor biologice, precum și studiul posibilității de utilizare a acestora în calitate de sintoni chirali la obținerea compușilor cu valoare practică, inclusiv a substanțelor biologic active.

Noutatea și originalitatea științifică. Elaborarea unor metode noi, eficiente, originale și ecologice de sinteză a compușilor cu schelet combinat drimanic sau homodrimanic și azaheterociclic pornind de la sclareol – diterpenoidă labdanică accesibilă extrasă din deșeurile de la extragerea uleiului eteric din Salvie tămâioasă (*Salvia sclarea* L.). Originea naturală a componentelor terpenice presupune biocompatibilitate, o activitate biologică selectivă și o toxicitate joasă.

Problema științifică importantă soluționată constă în sinteza dirijată a unei serii de compuși optic activi noi cu unități structurale drimanice sau homodrimanice și heterociclice, în baza diterpenoidelor labdanice accesibile - sclareol. Acești compuși reprezintă sintoni chirali importanți pentru obținerea preparatelor cu valoare practică, inclusiv a substanțelor biologic active, ce prezintă interes sporit pentru aplicații în industria farmaceutică.

Valoarea aplicativă a lucrării. Au fost elaborate metode de cuplare și/sau heterociclizare a sesquiterpenoidelor drimanice și homodrimanice cu compuși azaheterociclici. Toți compușii sintetizați au fost testați pe cinci tulpini de fungi și două specii de bacterii, 15 dintre compușii testați au manifestat activitate antifungică și antibacteriană pronunțată, iar doi dintre aceștia - activitate antibacteriană și antifungică înaltă.

Un alt aspect important pentru economia țării noastre îl reprezintă folosirea deșeurilor de origine vegetală în scopul obținerii substanțelor utile.

Implementarea rezultatelor științifice. Compușii noi obținuți cu fragmente drimanic sau homodrimanic și azaheterociclic au fost testați la activitate antimicrobiană. Au fost brevetate metodele de sinteză și activitatea antifungică și antibacteriană a doi compuși. Rezultatele obținute confirmă faptul că acești compuși pot fi utilizați la tratarea bolilor provocate de fungi și bacterii.

SUMMARY

LUNGU Lidia, "**Synthesis of drimane and homodrimane terpenoids with heterocyclic structural units and the study of antimicrobial activity**", the thesis for the degree of Doctor in chemistry, Chisinau, Republic of Moldova, 2019. **Research field:** Bioorganic chemistry; chemistry of natural and physiologically active compounds. The thesis consists of the introduction, list of abbreviations, investigations in the specialized literature (chapter 1), 2 main chapters, general conclusions, bibliography of 149 references, full volume of 124 pages, 57 figures and 9 tables. The obtained results were presented in 20 scientific publications.

Key words: synthesis, cyclization, (+)-sclareolide, drimane sesquiterpenoids, homodrimane compounds, azaheterocyclic fragment, microwave irradiation, antimicrobial activity, *in vitro* testing.

The purpose and objectives of the study. The thesis is devoted to the elaboration of the methods of synthesis of the new biologically active compounds with drimane or homodrimane and heterocyclic structural units, the establishment of the structure and the research of their biological activity, as well as the study of the possibility of their use as chiral synthons for getting compounds of practical value, including biologically active substances.

Novelty and scientific originality. Development of new, efficient, original and ecologically pure methods of synthesis of compounds which consist from drimane or homodrimane and azaheterocyclic combined skeleton from sclareol - a labdanic diterpenoid easily available, extracted from waste of clary sage (*Salvia sclarea* L.) after extraction of essential oil. The natural origin of terpenic components involves biocompatibility, selective biological activity and low toxicity.

The solved important scientific problem consists in the directed synthesis of a series of new optically active compounds with drimane or homodrimane and heterocyclic structural units, based on accessible labdanic diterpenoid - sclareol. These compounds are chiral synthons that are important for obtaining compounds of practical value, including biologically active substances, which are of great interest for applications in pharmaceutical industry.

Practical importance of the study. Methods of coupling and/or heterocyclization of drimane and homodrimane compounds with azaheterocyclic compounds have been developed. All the synthesized compounds were tested on five fungal strains and two species of bacteria, 15 of the tested compounds showed pronounced antifungal and antibacterial activity and two of them exhibit high antibacterial and antifungal activity.

Another important aspect is the use of vegetable wastes with the view of obtaining substances of practical importance for the economy of our country.

Implementation of scientific results. New obtained compounds with drimanic or homodrimanic and azaheterocyclic fragments were tested for antimicrobial activity. Methods of synthesis and antifungal and antibacterial activity of two compounds were patented. The obtained results confirm that these compounds can be used to treat fungal and bacterial diseases.

АННОТАЦИЯ

ЛУНГУ Лидия, “Синтез дримановых и гомодримановых терпеноидов со структурными гетероциклическими фрагментами и исследование антимикробной активности”, диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук, Кишинев, Республика Молдова, 2019. **Область исследования:** Биоорганическая химия; химия природных и физиологически активных соединений. Диссертация состоит из введения, списка сокращений, аналитического обзора литературы по теме (глава 1), 2 основных глав, общих выводов, библиографии из 149 наименований, общий объем 124 страницы, включая 57 рисунков и 9 таблиц. Полученные результаты опубликованы в 20 научных работах. **Ключевые слова:** синтез, (+)-склареолид, циклизация, дримановые сесквитерпеноиды, гомодримановые соединения, азагетероциклический фрагмент, микроволновое облучение, антимикробная активность, тестирование *in vitro*.

Целью и задачами диссертации являются разработка методов синтеза новых биологически активных соединений с дримановыми/гомодримановыми и гетероциклическими фрагментами, установление структуры и исследование их биологической активности, а также изучение возможности их использования в качестве хиральных синтонов для получения практически важных соединений, в том числе биологически активных веществ.

Новизна и научная оригинальность. Разработка новых, эффективных, оригинальных и экологически чистых методов синтеза соединений с комбинированным дримановым/гомодримановым и азагетероциклическим скелетом, начиная с доступного лабданового дитерпеноида - склареола, извлеченного из отходов экстракции эфирного масла *Salvia sclarea* L. Естественное происхождение терпенов включает биосовместимость, селективную биологическую активность и низкую токсичность.

Решенная научная задача заключается в направленном синтезе ряда новых оптически активных соединений с дримановыми/гомодримановыми и гетероциклическими фрагментами на основе доступного лабданового дитерпеноида - склареола. Эти соединения являются важными хиральными синтонами для получения препаратов, включая биологически активные вещества, которые представляют большой интерес для применения в фармацевтической промышленности.

Практическое значение работы. Были разработаны методы соединения и/или гетероциклизации дримановых или гомодримановых соединений с азагетероциклическими фрагментами. Все синтезированные соединения были испытаны на пяти видах грибов и двух видах бактерий, 15 из испытуемых соединений показали выраженную противогрибковую и антибактериальную активность, а два из них проявили высокую антибактериальную и противогрибковую активность. Другим важным аспектом является использование отходов растительного сырья для получения веществ, которые являются практически ценными для экономики нашей страны.

Использование результатов исследований. Новые соединения, полученные с дримановыми или гомодримановыми и азагетероциклическими фрагментами, были протестированы на антимикробную активность. Были запатентованы методы синтеза, противогрибковая и антибактериальная активность двух соединений. Полученные результаты подтверждают, что эти соединения могут быть использованы для лечения грибковых и бактериальных заболеваний.

LUNGU Lidia

**SINTEZA TERPENOIDELOR DRIMANICE ȘI
HOMODRIMANICE CU UNITĂȚI STRUCTURALE
HETEROCICLICE ȘI STUDIUL ACTIVITĂȚII
ANTIMICROBIENE**

143.04. – Chimie bioorganică, chimia compușilor naturali și fiziologic activi

Autoreferatul tezei de doctor în științe chimice

Aprobat spre tipar: 26.02.2019

Hârtie offset.

Coli de tipar.: 1.9

Formatul hârtiei 60x84 1/16

Tipar offset. Tiraj: 60 ex.

Comanda nr. 23/19

Centrul Editorial-Poligrafic al USM

Str. A. Mateevici, 60, Chișinău, MD-2009, Republica Moldova