

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

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 577./:547.596/.597(043.2)

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

Teză

de doctor în științe chimice

Conducător științific:

doctor habilitat în științe chimice, conferențiar cercetător

ARÎCU Aculina

Autor:

LUNGU Lidia

CHIȘINĂU, 2019

© LUNGU Lidia, 2019

MULȚUMIRI

Cu o deosebită considerație, aduc sincere mulțumiri celor care m-au încurajat și mi-au oferit suport constant pentru realizarea tezei de doctor.

Mulțumesc în mod deosebit conducătorului științific doamnei Dr. hab. în științe chimice, conf. cerc. **Aculina Arîcu**, pentru susținere, ajutor și promovare pe parcursul realizării tezei de doctor.

De asemenea, mulțumesc colegilor din Laboratorul Chimia Compușilor Naturali și Biologic Activi al Institutului de Chimie, în special dnului Dr. **Alexandru Ciocârlan**, care m-au susținut și mi-au oferit consultații pe parcursul anilor de doctorat.

Mulțumesc dnului Dr. **Alic Barbă** și dnei Dr. **Elena Gorincioi**, pentru studiul structurilor prin metoda RMN, dnului Dr. **Sergiu Șova** pentru elucidarea structurilor prin metoda difracției cu raze X pe monocristal.

Rezultatele acestei tezei nu ar fi fost posibile fără ajutorul și contribuțiile valoroase ale colegilor noștri din străinătate, cu care am avut colaborări fructuoase, și anume dnei Dr. **Nicoleta Vornicu** (Iași, România) pentru testarea activității biologice a compușilor de sinteză, dnului Prof. **Ionel I. Mangalagiu** și echipei de cercetători de la Universitatea “Al. I. Cuza” Iași, România pentru implicare și profesionalism.

Cu această ocazie țin să mulțumesc și familiei mele dragi pentru sprijinul, susținerea și înțelegerea pe care mi le-au acordat pe parcursul acestor ani de cercetare continuă.

CUPRINS

ADNOTĂRI	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	9
1. METODE DE SINTEZĂ A UNOR COMPUȘI CU FRAGMENTE HETEROCICLICE	15
1.1. Metode de sinteză a compușilor cu fragmente diazinice.....	15
1.2. Sinteza compușilor cu fragmente 1,2,4-triazolice.....	19
1.3. Obținerea compușilor cu fragmente 1,3,4-oxadiazolice.....	24
1.4. Metode de sinteză a compușilor cu unități structurale 1,3,4-tiadiazolice.....	28
1.5. Sintza compușilor cu fragmente 1,3-tiazolice.....	31
1.6. Concluzii la capitolul I.....	33
2. ELABORAREA METODELOR DE SINTEZĂ A COMPUȘILOR DRIMANICI ȘI HOMODRIMANICI CU FRAGMENTE DIAZINICE BIOLOGIC ACTIVI	35
2.1. Sinteza compușilor drimanici și homodrimanici cu unități structurale piridazinonice.	35
2.2. Sinteza compușilor drimanici și homodrimanici cu conținut de azot în poziția C-7 a ciclului B.....	47
2.3. Sinteza compușilor homodrimanici cu fragment aminopirimidinic și aminopirazinic.....	53
2.4. Metode de sinteză a compușilor drimanici și homodrimanici cu fragmente diazinice..	57
2.5. Concluzii la capitolul II	68
3. SINTEZA COMPUȘILOR DRIMANICI ȘI HOMODRIMANICI CU FRAGMENT TRIAZOLIC, OXADIAZOLIC, TIADIAZOLIC ȘI TIAZOLIC BIOLOGIC ACTIVI	70
3.1. Sinteza compușilor homodrimanici cu fragment 1,2,4-triazolic.....	70
3.2. Sinteza compușilor homodrimanici cu fragment 1,3,4-oxadiazolic și 1,3,4-tiadiazolic.....	78
3.3. Sinteza compușilor drimanici și homodrimanici cu fragment 1,3-tiazolic.....	87
3.4. Metode de sinteză a compușilor drimanici și homodrimanici cu fragment triazolic, oxadiazolic, tiazolic și tiazolic.....	89
3.5. Procedeu de testare a activității antimicrobiene.....	103
3.6. Concluzii la capitolul III	104
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	106
BIBLIOGRAFIE	108
Anexa 1. Brevet de invenție. 4370.....	120
Anexa 2. Brevet de invenție. 4580.....	121
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	122
CV-ul AUTORULUI	123

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 diterpenoidei 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 или 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 или 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.

LISTA ABREVIERILOR

Ac₂O	anhidrida acetică		tiazol-2-il)-2,5-difenil
AcOH	acid acetic		tetrazoliu
AcmBr	bromura de acetoximetil	MW	iradiere cu microunde
BuOH	alcool butilic	NBS	<i>N</i> -bromsuccinimidă
CAN	cerium amoniu nitrat	2-Naphth	2-Naftol
CDI	1,1'-carbonildiimidazol	OAc	acetoxi
CMI	concentrația minimă inhibitorie	OMe	metoxi
CPC	cromatografie pe coloană	PC-3	celulele canceroase ale prostatai umane
CSS	cromatografie în strat subțire	PEG-400	polietilenglicol
d	dublet	Ph	fenil
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-ena	PhI(OAc)₂	(diacetoxiiodo)benzen
DCC	<i>N,N'</i> -diciohexil- carbodiimidă	Phth	ftalimida
DMAA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida	PomCl	clorura de pivaloiloximetil
DMAP	dimetilaminopiridina	PPh₃	trifenilfosfină
DMF	dimetilformamida	i-Pr	izopropil
DMSO	dimetilsulfoxid	Py	piridina
E.P.	eter de petrol	p.f.	punct de fierbere
Et	etil	ppm	părți per million
Et₃N	trietil amină	p.t.	punctul de topire
EtOAc	acetat de etil	RMN	rezonanță magnetică nucleară
EtOH	alcool etilic	s	singleț
Et₂O	eter dietilic	t	triplet
GC-MS	cromatograf cu gaze cuplat cu detector de masă	t.c.	temperatura camerei
Hela	celulele colului uterin uman	TFA	acid trifluoroacetic
HepG2	celule canceroase hepatice umane	THF	tetrahidrofuran
HCT116	celulele canceroase ale colonului uman	DTMT	disulfura de tetrametiltiuram
HRMS(EI)	spectroscopie de masă de înalță rezoluție, (tensiune de ionizare)	Δ	reflux
IR	infraroșu		
m	multiplet		
MeCN	acetonitril		
MeOH	metanol		
MTT	bromura de 3-(4,5-dimetil		

INTRODUCERE

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, în particular cele obținute în baza pirimidinelor, piridazinelor sau piridazonelor, 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. Prin urmare, utilizarea derivaților terpenici în calitate de sintoni chirali în reacțiile de cuplare/condensare cu heterociclii ar permite sinteza unor compuși noi biologic activi cu unități structurale terpenice și azaheterociclice - analogi ai alcaloizilor naturali.

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

Elaborarea unor metode 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 de valoare practică, inclusiv a substanțelor biologic active.

Obiective

- Sinteza compușilor drimanici și 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 și 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 ce conțin 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, în special ^1H , ^{13}C și ^{15}N RMN, IR, HR-EI-MS și prin metoda difracției cu raze X pe monocristal.
- 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. Punctele de topire au fost determinate cu aparatul Boetius. Unghiurile de rotație specifică au fost măsurate cu polarimetrul Jasco DIP 370. Spectrele IR s-au înregistrat la spectrometrul Bio-Rad-Win-IR sau Perkin-Elmer. Spectrele RMN ^1H , ^{13}C și ^{15}N au fost obținute în CDCl_3 și $\text{DMSO-}d_6$ la spectrometrul Bruker Avance DRX-400 (400.13, 100.61 și 40.54 MHz). Detectarea spectrelor de masă de rezoluție înaltă HR-ESI-MS a fost efectuată utilizând un spectrometru de masă AEI MS-902. Determinarea analizei structurale prin metoda difracției cu raze X pe monocristal a fost realizată cu difractometrul XCALIBUR E CCD echipat cu o sursă de radiație Mo-Ka grafit- monocromat. Reacțiile asistate de microunde au fost realizate într-o cuvă de cuarț într-un reactor monomod (800 W, STAR SYSTEM-2, CHEM Corporation, Matthews, NC, USA). Monitorizarea reacțiilor a fost efectuată la spectrometrul GC-MS, "Agilent-5975C și cu ajutorul cromatografiei în strat subțire (CSS) pe plăci cu silicagel Silufol (Cehia), Sorbfil, Merck 60 G (0.25 mm) și Fluka (2-25 μm).

Activitatea biologică a compușilor noi obținuți a fost testată pe cinci tulpini de funghi (*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 sau 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 sau homodrimanice și heterociclice, în baza diterpenoidei labdanice accesibile sclareol. Acești compuși constituie sintoni chirali

importanți pentru obținerea preparatelor de valoare practică, inclusiv a substanțelor biologice active, ce prezintă interes sporit pentru aplicații în industria farmaceutică.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării

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, calea de alternativă, cuplarea compușilor terpenici ce conțin grupări cu azot cu compuși azaheterociclici halogenați.

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.

Au fost elaborate metode de cuplare-heterociclizare a hidrazidei homodrimanice cu diverși reagenți, cu formarea compușilor terpenici ce conțin fragment 1,3,4-oxadiazolic și 1,3,4-tiadiazolic.

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 antibacteriană și antifungică înaltă. Rezultatele obținute confirmă că acești compuși pot fi utilizați la tratarea bolilor provocate de fungi și bacterii.

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 și homodrimanici cu fragmente piridazinonice, utilizând diferite strategii de sinteză.

➤ Obținerea unui compus dimeric nou cu schelet carbonic fără precedent, care reprezintă un obiect de studiu interesant pentru stabilirea mecanismelor de reacție în sinteza organică fină.

➤ Sinteza a patru compuși hibridi cu schelet hibrid homodrimanic și pirimidinic/pirazinic prin intermediul acidului 11-homodrim-6,8-dien-16-oic.

➤ Sinteza compușilor homodrimanici cu fragment 1,3,4-triazolic prin intermediul carbotioamidelor homodrimanice.

➤ Studiul comparativ al reacției de cuplare-heterociclizare a hidrazidei homodrimanice cu disulfura de tetrametiluram 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.

- Sinteza 1,3,4-oxadiazolilor homodrimanici prin reacția de heterociclizare a hidrazidei homodrimanice cu 1,1'-carbonildiimidazol și bromocian.
- 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 antifungică și antibacteriană de la moderată până la pronunțată, iar doi dintre aceștia au manifestat activitate antibacteriană și antifungică 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); The International Conference dedicated to the 50th anniversary of the Institute of Applied Physics of the A.S.M. Chisinau, Moldova (2014); Conferință Națională de Chimie, Căciulata–Călimănești, România (2014, 2016); Conferința Științifică Internațională a Doctoranzilor. Chișinău, Moldova (2015, 2016); The XVIII-th Conference “Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry”. Chisinau, Moldova (2015); The 8th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics. Chisinau, Moldova (2016); “Alexandru Ioan Cuza” University Days of Faculty of Chemistry Conference. Iasi, Romania (2016); The 6th International Conference Ecological & Environmental Chemistry. Chisinau, Moldova (2017); 20th 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, inclusiv 107 pagini de text de bază, 57 figuri, 9 tabele, 149 referințe bibliografice, și cuprinde introducerea, 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.

În introducere sunt descrise: actualitatea problemei abordate, descrierea situației în domeniu și identificarea problemelor de cercetare, scopul lucrării, obiectivele, metodologia cercetării științifice, noutatea științifică, problema științifică importantă soluționată, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, rezultatele științifice înaintate spre susținere, implementarea rezultatelor științifice, aprobarea rezultatelor, publicații la tema tezei, volumul și structura lucrării și cuvinte-cheie.

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 compușii naturali descriși cu fragment 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 acest capitol sunt descriși 21 compuși drimanici și homodrimanici noi, dintre care 12 sunt cu fragment diazinic. Pentru compușii noi sintetizați a fost testată activitatea biologică, pe cinci tulpini de fungi și două specii de bacterii. Dintre compușii testați, șapte au demonstrat activitate antifungică și antibacteriană de la moderată până la pronunțată, iar unul dintre aceștia manifestă activitate antibacteriană și antifungică cea mai înaltă.

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

În acest capitol sunt descriși 32 compuși drimanici și homodrimanici noi, dintre care 27 sunt cu fragment triazolic, oxadiazolic, tiadiazolic și tiazolic. Este descrisă testarea activității biologice a compușilor noi sintetizați pe cinci tulpini de fungi și două specii de bacterii. Dintre compușii testați opt au demonstrat activitate antifungică și antibacteriană de la moderată până la pronunțată, iar unul dintre aceștia manifestă activitate antibacteriană și antifungică cea mai înaltă.

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

1. METODE DE SINTEZĂ A UNOR COMPUȘI CU FRAGMENTE HETEROCICLICE

În prezent o atenție sporită se acordă sintezei compușilor organici cu schelet hibrid, care pot fi obținuți prin condensarea unor unități structurale sintetice sau naturale cu fragmente heterociclice. Este cunoscut faptul că majoritatea compușilor care conțin în moleculele lor fragmente heterociclice manifestă activitate biologică pronunțată.

În literatura de specialitate, însă, sunt puține date ce țin de izolarea compușilor terpenici cu fragmente heterociclice și activități biologice pronunțate [1-7].

Ca exemplu poate servi geranilfenazindiolul **1**, compus natural, care este un derivat al monoterpenoidei aciclice geraniol ce conține fragment fenazinic și este sintetizat de tulpina LB-173 *Streptomyces sp.* Geranilfenazindiolul **1** care a fost izolat din sedimentul unor probe marine, inhibă enzima acetilcolinesteraza și manifestă activitate antimicrobiană (Fig. 1.1) [8].

Alte tipuri de compuși cu schelet hibrid terpeno-heterociclici au fost izolați din bureții de mare *Agelas mauritiana*, și anume diterpenoidele labdanice cu fragment adeninic: (-)-ageloxima D **2** și (-)-8'-oxo-agelasina D **3** (Fig. 1.1). Acești compuși manifestă activitate antifungică față de tulpinile *Cryptococcus neoformans*, și activitate antileishmanială față de tulpinile *Leishmania donovani* [9].

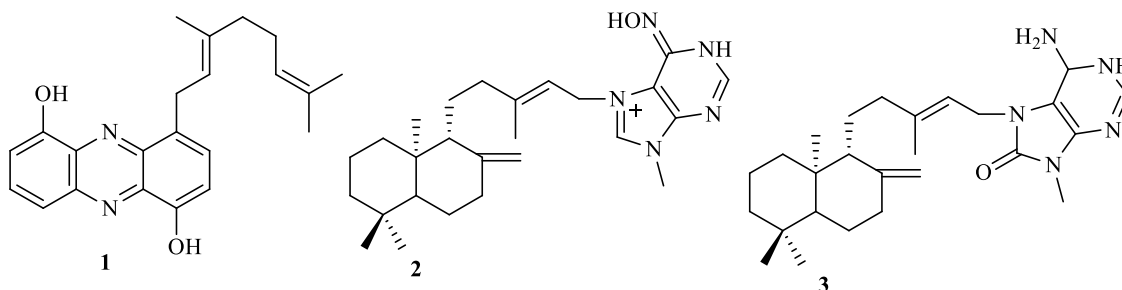


Fig. 1.1. Compuși terpenici de origine naturală cu fragmente heterociclice

1.1. Metode de sinteză a compușilor cu fragmente diazinice

Diazinele, în particular cele obținute pe bază de pirimidine, piridazine sau pirazine au demonstrat diverse activități biologice: antibacteriană, antifungică, antiinflamatorie, anticancer, antimalarică etc. [10-14].

Compușii cu fragmente diazinice pot fi obținuți prin mai multe metode, fie prin condensarea diferitor unități structurale cu fragment diazinic sau construirea fragmentului dat din compuși cu diverse grupe funcționale.

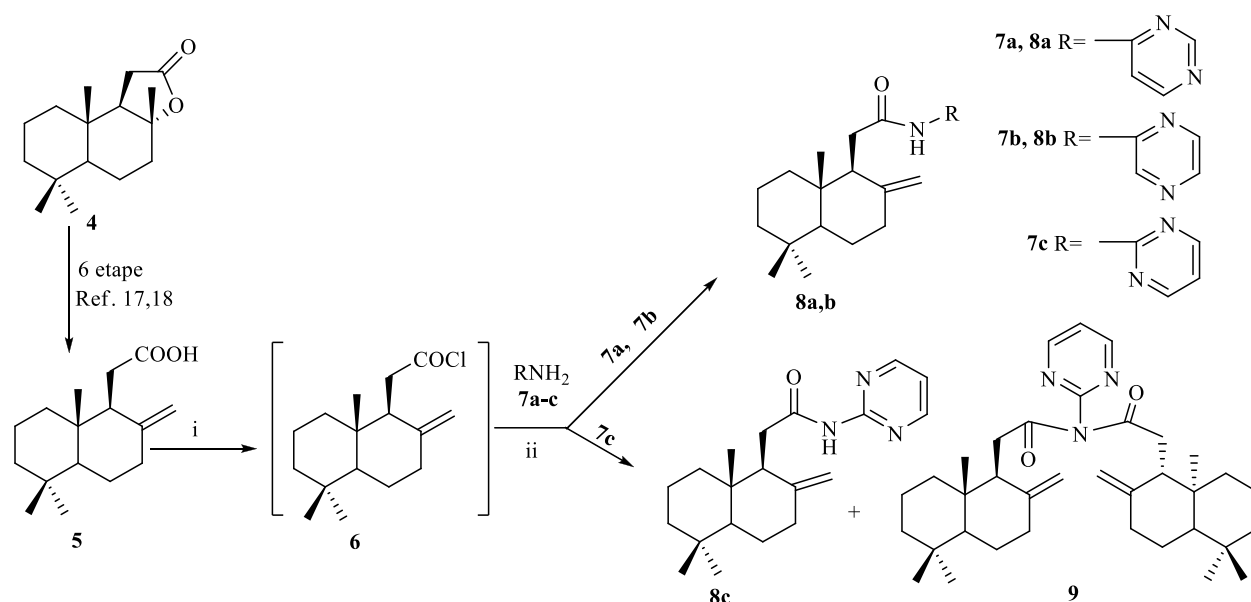
Recent, în Laboratorul “Chimia Compușilor Naturali și Biologic Activi” al Institutului de Chimie al AȘM, pentru prima dată au fost elaborate două metode de sinteză a

sesquiterpenoidelor homodrimanice cu fragment diazinic, și anume 2-aminopirimidinic, 4-aminopirimidinic și aminopirazinic [15].

În calitate de compus inițial pentru sinteza acestor produși a fost utilizat acidul biciclohomofarnesenic **5** (obținut în 6 etape cu un randament total de 60%) din sclareolida **4**, care este un compus comercial accesibil [15,16].

Precum a fost menționat anterior, acești compuși au fost obținuți prin două metode.

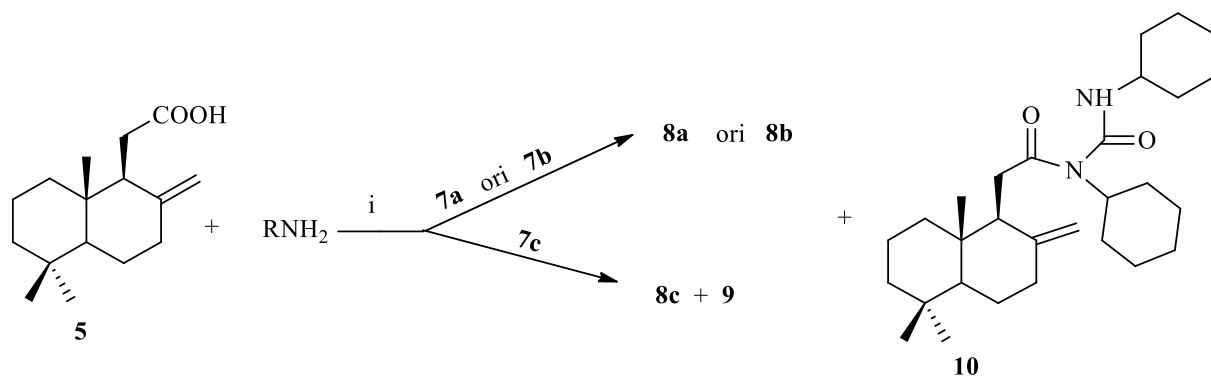
În primul caz acidul **5** a fost tratat cu clorură de oxalil în benzen, cu obținerea *in situ* a clorurei **6** intermediare, la care ulterior s-au adăugat aminele **7a-c**, reacția fiind efectuată în clorura de metilen la 40°C și agitare. În cazul 4-aminopirimidinei **7a** și aminopirazinei **7b** au fost obținute doar amidele monoacilate **8a** și **8b**. La tratarea acidului **5**/clorurei **6** cu 2-aminopirimidina **7c** au fost obținuți doi compuși: amida monoacilată **8c** și *bis*-acilamida **9** (Fig. 1.2).



Reagenți și condiții de reacție: **i.** (COCl)₂, C₆H₆, 2 ore; **ii.** CH₂Cl₂, 40°C, 2-15 ore, 15-60%.

Figura 1.2. Schema de sinteză a sesquiterpenoidelor homodrimanice cu fragment diazinic

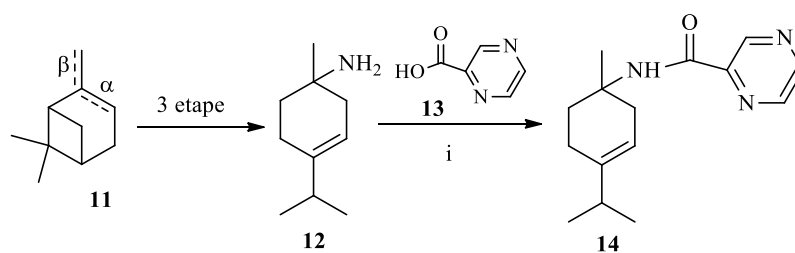
În al doilea caz, acidul **5** a fost tratat direct cu aminele **7a-c** în prezență de biciclocarbodiimidă (DCC) și 4-dimetilaminopiridină (DMAP). În rezultatul acestei reacții, în afară de amidele cunoscute **8a-c** și **9**, s-a obținut un compus nou *N*-Δ^{8,13}-bicyclohomofarnezenoil-*N,N'*-dicyclohexilureea **10** (Fig.1.3). Compușii hibridi **8a-c**, **9** și **10** au demonstrat o activitate antibacteriană pronunțată [15].



Reagenți și condiții de reacție: **i**. DCC, 4-DMAP, CH₂Cl₂, 5-28 ore, 17-53%.

Figura 1.3. Metodă alternativă de sinteză a sesquiterpenoidelor homodrimanice cu fragment diazinic

Zhu S. și col. [19] au realizat sinteza monoterpenoidei cu fragment pirazinic, și anume, *p*-ment-3-en-1-amin-pirazin-2-carboxamida **14**. Ca punct de pornire a servit amestecul de α - și β -pineni **11** din care, în câteva etape, a fost obținută *p*-ment-3-en-1-amina **12** (Fig. 1.4). În continuare amina **12** a fost supusă reacției de condensare cu acidul pirazincarboxilic **13**, cu formarea compusului hibrid **14**. Spre deosebire de reacția descrisă în Figurile 1.2 și 1.3 unde terpenoida conține fragmentul carboxilic, iar heterociclii - gruparea amină, în acest caz a interacționat grupa amină atașată la monoterpenoida cu gruparea acidă din heterociclu. Rezultatele testării au indicat că compușii sintetizați posedă activitate antimicrobiană semnificativă.

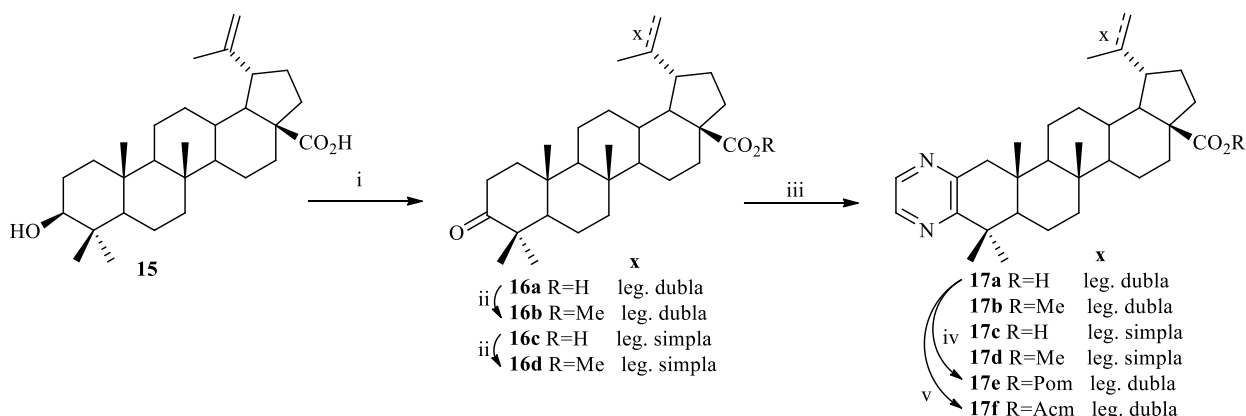


Reagenți și condiții de reacție: **i**. SOCl₂, CH₂Cl₂, Et₃N, 94%.

Figura 1.4. Sinteza *p*-ment-3-en-1-amin-pirazin-2-carboxamidei **14**

Urban M. și col. [20] au realizat sinteza triterpenoidelor pentaciclice cu fragment pirazinic. Drept punct de pornire a servit acidul 3- β -hidroxilup-20(29)-en-28-oic **15**, care a fost extras din scoarța arborelui *Platanus hispanica*. Acidul **15** a fost supus unor transformări, în urma cărora a fost obținută o serie de cetone **16a-d**, care la tratare cu etilendiamină și sulf în morfolină, au format triterpenoidele cu fragment pirazinic **17a-f** (Fig. 1.5). Compușii obținuți au fost testați *in vitro* la activitate citotoxică. S-a constatat că triterpenoidele **17a**, **17c** și **17f** manifestă activitate citotoxică semnificativă împotriva celulelor carcinomului uman (A 549) și leucemiei mieloide

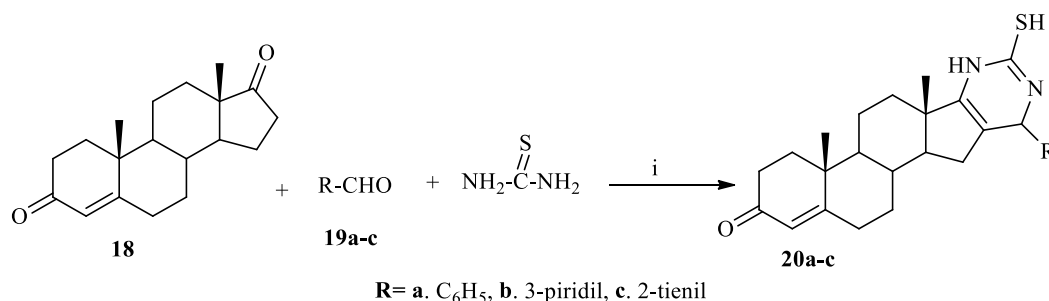
umane (K 562). Compusul **17a** de asemenea manifestă activitate pronunțată față de celulele leucemice T-limfoblastice CEM.



Reagenți și condiții de reacție: **i.** CrO₃, DMF, t.c.; **ii.** CH₂N₂, CHCl₃, Et₂O, t.c.; **iii.** etilendiamina, morfolina, S, Δ, 2-4 ore, 41-85%; **iv.** PomCl, DBU, CH₂Cl₂, MeCN, t.c., 14 ore, 70%; **v.** AcmBr, DBU, CH₂Cl₂, MeCN, t.c., 14 ore, 58%.

Figura 1.5. Schema de sinteză a triterpenoidelor cu fragment pirazinic

Mohareb R.M. și col. [21] au sintetizat o serie de compuși biologic activi **20a-c** cu fragment androstenedionic și pirimidinic. Androstenediona **18** la interacțiunea cu aldehidele aromatice **19a-c** și tioureea formează androstenione cu fragmente pirimidinice **20a-c** (Fig. 1.6). Compușii **20b** și **20c** manifestă activitate citotoxică față de celulele canceroase și anume celulele cancerului gastric, de colon, hepatic, mamar, carcinoma și celulele fibroblaste.

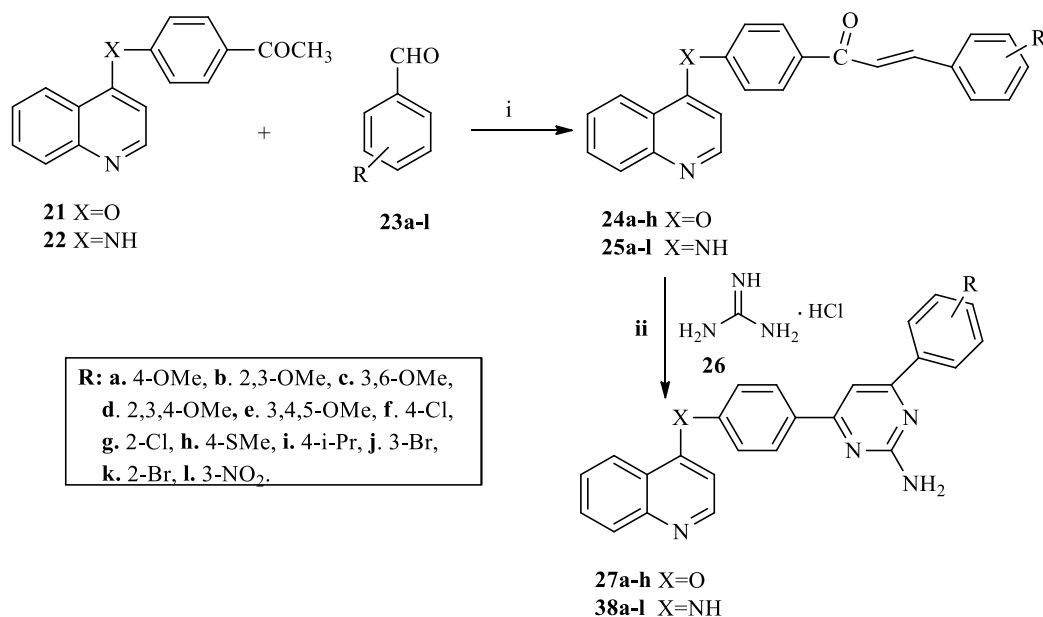


Reagenți și condiții de reacție: **i.** EtOH, Et₃N, Δ, 1 oră, 84-88%.

Figura 1.6. Schema de sinteză a androstenionelor cu fragment pirimidinic

Sinteza pirimidinelor **27a-h** și **38a-l** a fost realizată prin heterociclizarea calconelor **24a-h** și **25a-l** cu clorhidratul guanidinei **26** în prezență de NaH în dimetilformamidă (DMF). Calconele **24a-h** și **25a-l** la rândul lor au fost obținute prin condensarea aldolică Claisen-Schmidt a cetonelor **21** și **22** cu aldehidele **23a-l** în mediu bazic (Fig. 1.7) [22]. Toți compușii obținuți au fost testați la activitate antituberculostatică și antimalarică, quinolincalconele **25b** și **25c** au demonstrat activitate *in vitro* antituberculostatică înaltă împotriva tulpinilor *Mycobacterium*

tuberculosis H₃RV, și quinolinpirimidinele **28h** și **28i** au manifestat activitate *in vitro* antimalarică înaltă împotriva tulpinilor *Plasmodium falciparum* NF-54.



Reagenți și condiții de reacție: **i.** 10% NaOH, MeOH, 0°C, 5 ore, 60-78%; **ii.** DMF, NaH, 120°C, 10 ore, 48-68%.

Figura 1.7. Schema de sinteză a quinolinelor cu fragment pirimidinic

1.2. Sinteza compușilor cu fragmente 1,2,4-triazolice

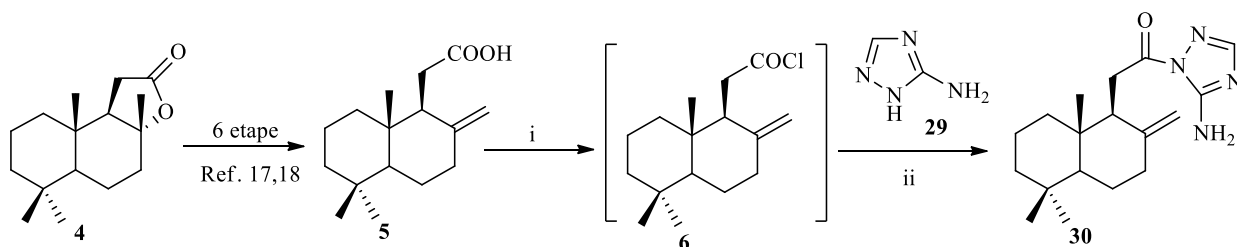
Printre compușii heterociclici, triazolul este un fragment foarte important pentru modelarea preparatelor medicamentoase noi, dizolvanților, plastifianților, produselor cosmetice, etc. Compușii care conțin în moleculă fragment triazolic manifestă un spectru larg de activități biologice, precum cea antiinflamatorie, antibacteriană, antimicotică, antifungală, antituberculostatică, analgezică etc. [23-27].

Există mai multe metode de sinteză a compușilor cu fragment triazolic, atât prin formarea acestuia la interacțiunea diferitor grupe funcționale, cât și prin condensarea fragmentului triazolic propriu-zis cu diferite unități structurale.

Un interes practic deosebit prezintă transformările chimice ale compușilor organici naturali, unele dintre acestea incluzând sinteze ale compușilor terpenici cu fragmente triazolice.

În Laboratorul “Chimia Compușilor Naturali și Biologic Activi” al Institutului de Chimie al AȘM, pentru prima dată a fost realizată sinteza sesquiterpenoidei homodrimanice cu fragment 1,2,4-triazolic [28]. Ca punct de pornire a servit sclareolida **4**, compus natural comercial accesibil, care a fost transformat în acidul $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenic **5**, în șase etape (cu un randament total de 60%) [17,18]. Clorura acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenic **6**, obținută *in situ*

din acidul $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenic **5**, a fost cuplată cu 3-amino-1,2,4-triazolul **29** în diclorometan cu formarea amidei acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenic **30** (Fig. 1.8). Această metodă presupune doar substituția fragmentului 1,2,4-triazolic, nu și formarea lui în cadrul moleculei.



Reagenți și condiții de reacție: **i.** $(\text{COCl})_2$, C_6H_6 , 20°C , 1 oră, Δ , 1 oră; **ii.** CH_2Cl_2 , 20°C , 3 ore, t.c., 58%.

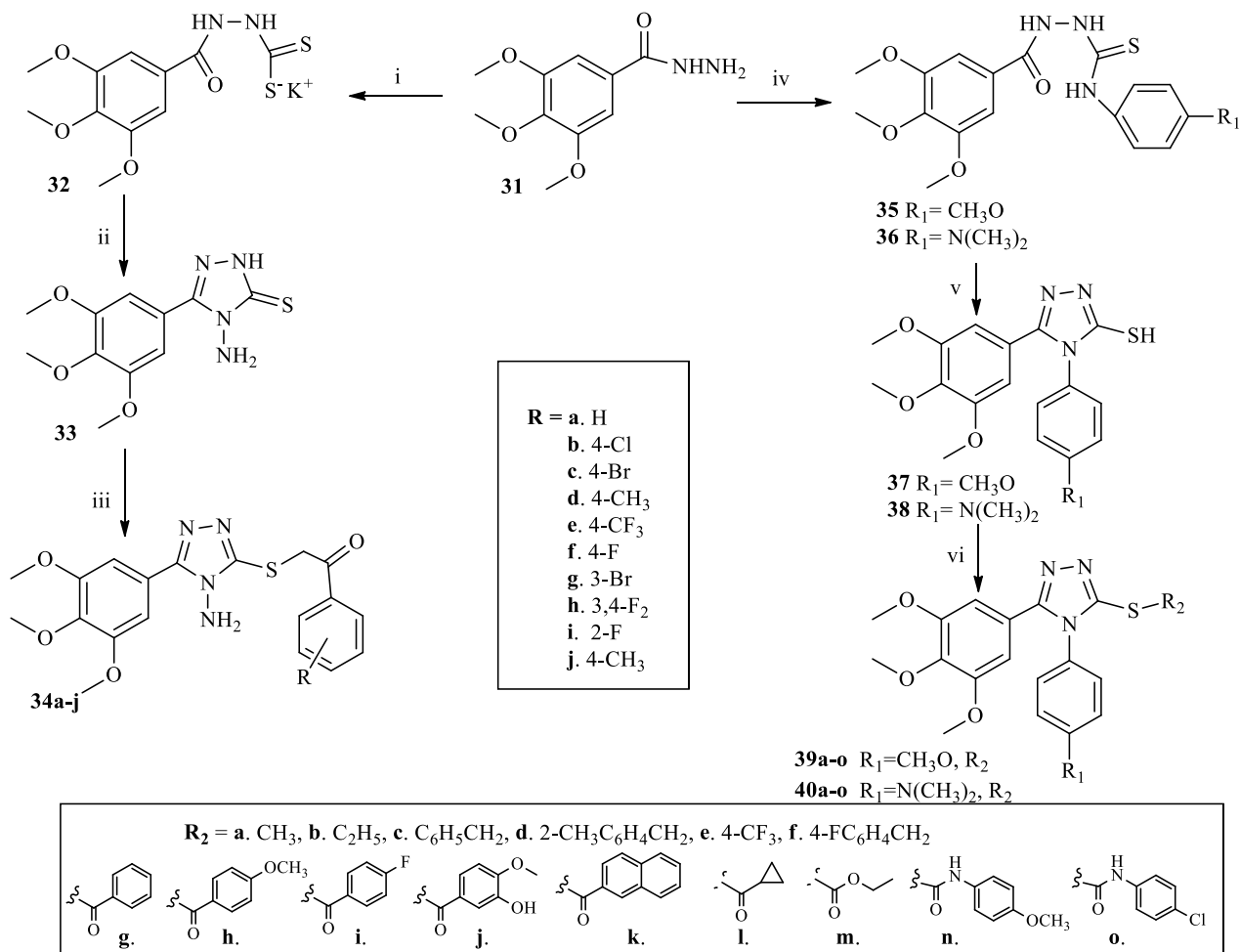
Figura 1.8. Schema de sinteză a sesquiterpenoidei homodrimanice **30** cu fragment triazolic

Cele mai frecvente metode de construcție a fragmentului triazolic includ reacțiile hidrazinelor sau derivaților hidrazinei cu agenții electrofili potriviți. Această metodă presupune interacțiunea hidrazidei unui acid cu sulfura de carbon (CS_2) în mediu bazic, cu formarea ditiocarbamatului de potasiu, care la interacțiune cu hidratul de hidrazină la temperatură înaltă formează ciclul 1,2,4-triazolic.

Utilizând această metodă, Zhao P.L. și col. [29] au sintetizat 4-amino-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tionea **33**, din ditiocarbamatul intermediar **32**, care la rândul lui a fost sintetizat din hidrazida **31**. Triazolul **33** a fost supus reacției de cuplare cu o serie de derivați ai bromoacetofenonei în mediu bazic, cu formarea unor derivați ai 3-alcilsulfanil-4-amino-1,2,4-triazolilor **34a-j** (Fig.1.9). Compușii obținuți au fost testați *in vitro* la activitate antiproliferativă. S-a constatat că compușii **34d** și **34j** manifestă activitate față de celulele canceroase umane, și anume HepG2 (celulele canceroase hepatice umane), HCT116 (celulele canceroase ale colonului uman), PC-3 (celulele canceroase ale prostatei umane), și Hela (celulele colului uterin uman).

O altă metodă eficientă și des utilizată în sinteza triazolilor include interacțiunea izotiocianatilor cu hidrazida unui acid și ciclizarea ulterioară a compusului intermediar. Li Y.H. și col. [30] au sintetizat o serie de compuși precum 3-alcilsulfanil-1,2,4-triazolii **39a-o** și **40a-o** care au fost obținuți prin intermediul tiosemicarbazidelor **39** și **40** în condiții bazice. Tiosemicarbazidele **35** și **36**, la rândul lor, au fost sintetizate prin interacțiunea hidrazidei **31** cu derivații izotiocianați în MeOH (Fig. 1.9). Compușii obținuți au fost testați *in vitro* la activitate antiproliferativă. Triazolul **39o** a manifestat activitate puternică față de celulele canceroase

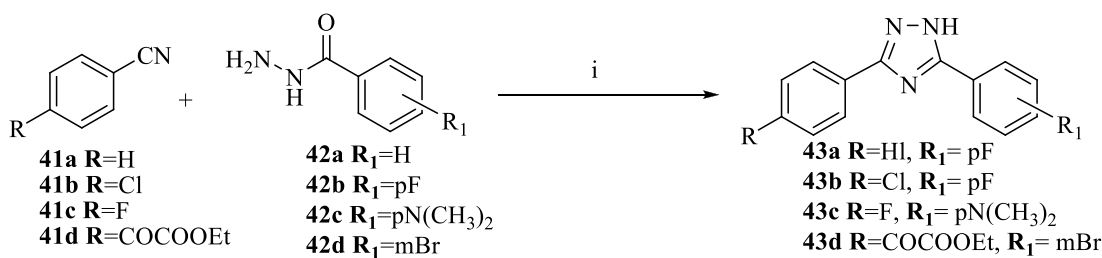
umane, și anume PC-3 (celulele canceroase ale prostatei umane) în comparație cu compusul standard Combretastatin-A4.



Reagenți și condiții de reacție: **i.** KOH, CS₂, EtOH, t.c.; **ii.** NH₂NH₂·H₂O (60%), H₂O, AcOH, Δ; **iii.** K₂CO₃, (CH₃)₂CO, derivați ai bromoacetofenonei, t.c. 56-88%; **iv.** Derivați izotiocianați, EtOH, Δ; **v.** 1M NaOH, Δ; **vi.** K₂CO₃, R₁Hal, DMF, t.c.

Figura 1.9. Schema de sinteză a 3,4,5-trimetoxifenolilor cu fragment 1,2,4-triazolic

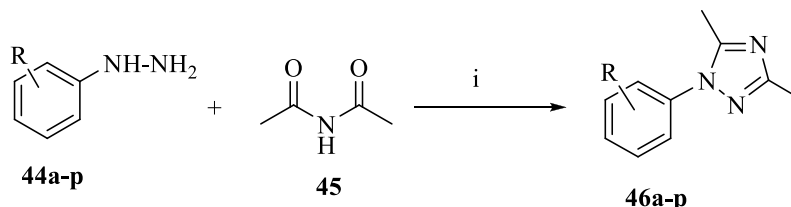
Pentru obținerea compușilor cu fragment triazolic se mai folosește și metoda de interacțiune directă a hidrazilor acizilor carboxilici cu nitrilii. Această metodă a fost pe larg utilizată de Yeung K.S. și col. [31] pentru obținerea compușilor 1,2,4-triazolici-3,5-disubstituiți **43a-d**. Această reacție de condensare este realizată într-o singură etapă, la iradiere cu microunde, prin interacțiunea nitrililor **41a-d** cu hidrida derivaților acizilor carboxilici **42a-d** în prezența unor cantități catalitice de K₂CO₃ în BuOH (Fig.1.10).



Reagenți și condiții de reacție: **i.** K₂CO₃, BuOH, 150°C, MW.

Figura 1.10. Schema de sinteză a 1,2,4-triazolilor asimetrici

Neuhaus W.C. [32] a propus o metodă de sinteză directă a 1,2,4-triazolilor în condiții moi și inofensive pentru mediul înconjurător. La tratarea hidrazinelor aromatice **44a-p** cu diacetamida **45** pe suport de Al₂O₃ în dimetilformamidă se formează *N*-aril-1,2,4-triazolii **46a-p** (Fig. 1.11).

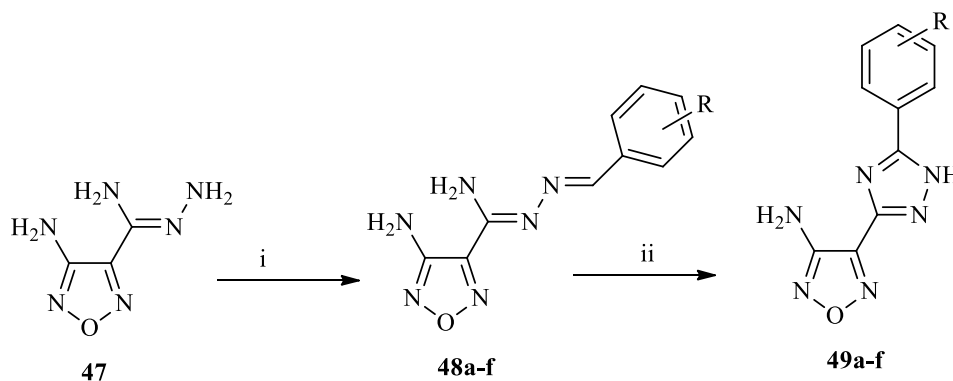


R= a. 2-Br, b. 2-Cl, c.4-Cl, d. 3,4-Cl, e. 3,5-Cl, f. 3-F, g.4-F, h. 2-CF₃, i. 2-CH₃, j. 4-iPr, k.2,4-CH₃, l. 2,5-CH₃, m. 2-Et, n. 3-NO₂, o. 4-NO₂, p. 4-CN.

Reagenți și condiții de reacție: **i.** DMF, Al₂O₃, 60-75°C, 77-99%.

Figura 1.11. Schema de sinteză a 1,2,4-triazolilor

O altă metodă simplă și eficientă de sinteză a compușilor cu fragment 1,2,4-triazolic include ciclizarea oxidativă a *N*'-ariliden amidrazonelor **48a-f** cu utilizarea diacetoxiidobenzenuului (PIDA), un reagent accesibil și netoxic [33]. Compușii intermediari, *N*'-ariliden amidrazone **48a-f**, la rândul lor sunt obținuți la condensarea amidrazonei **47** cu fenilaldehidele (Fig. 1.12).



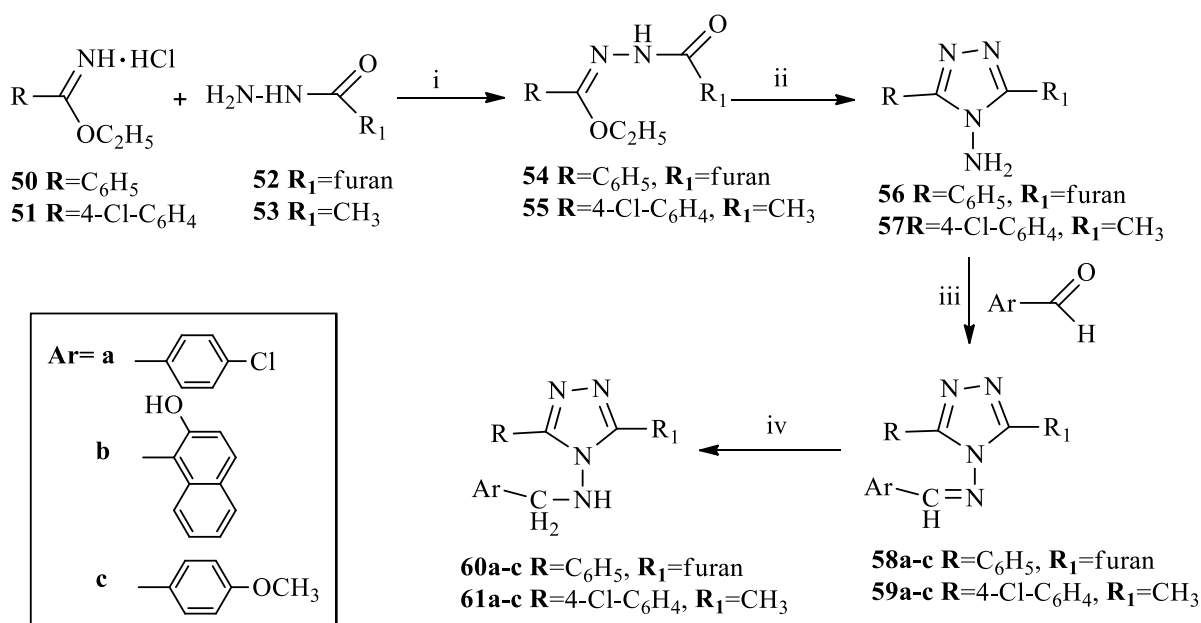
R= a. H, b. 4-OEt, c. 4-(i-Pr), d. 4-F, e. 4-NO₂, f. 2,4-Cl₂.

Reagenți și condiții de reacție: **i.** ArCHO, EtOH, t.c., 1.5 ore, 74-90%, **ii.** PhI(OAc)₂, CHCl₃, Δ, 3 ore, 67-78%.

Figura 1.12. Reacția de ciclizare oxidativă a *N*'-ariliden amidrazonelor

O nouă strategie de sinteză a 1,2,4-triazolilor a fost propusă de Sokmen B.B. și col. [34]. Această metodă constă în sinteza acilhidrazonei **54** intermediare care a fost obținută prin condensarea hidrazidei acidului furanoic **52** cu clorhidratul benzimidazolului de etil **50** în mediul de alcool. La tratarea acilhidrazonei **54** cu hidrat de hidrazină la reflux în 1-propanol, se formează 4-amino-3-furan-2-il-5-fenil-1,2,4-triazolul **56**. La tratarea compusului **56** cu aldehide aromatice se formează o serie de baze Schiff ai triazolilor **58a-c**, iar reducerea legăturii duble cu NaBH₄ în metanol conduce la formarea compuşilor **60a-c** (Fig. 1.13). Toți compușii obținuți au fost testați la activitate antimicrobiană și antioxidantă. Compusul **54** manifestă activitate înaltă împotriva bacteriilor *Escherichia coli* și *K. pneumonia*. Totodată, compușii **56** și **60c** manifestă activitate moderată împotriva bacteriilor *S. typhimurium* și *P. vulgaris*.

Gumrukcuoglu N. și col. [35] au utilizat aceleași metode de sinteză a 1,2,4-triazolilor, compușii de pornire fiind clorhidratul iminoesterului **51** și acil hidrazina **53** (Fig. 1.13). Compușii **55**, **57**, **59a-c** și **61a-c** au fost testați la activitate antimicrobiană. Cele mai bune rezultate au demonstrat că triazolii **59** și **61**, care sunt activi împotriva bacteriilor *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* și *Bacillus subtilis* și altele.



Reagenți și condiții de reacție: **i.** EtOH, 0°C, 6 ore, 66-72%; **ii.** NH₂NH₂·H₂O, 1-propanol, Δ, 24 ore, 72-78%; **iii.** AcOH (gl.), Δ, 4 ore, 69-86%; **iv.** NaBH₄, MeOH, Δ, 20min., 76-91%.

Figura 1.13. Schema de sinteză a 1,2,4-triazolilor

1.3. Obținerea compușilor cu fragmente 1,3,4-oxadiazolice

1,3,4-Oxadiazolii reprezintă o clasă de compuși heterociclici care conțin un atom de oxigen și doi atomi de azot într-un inel cu cinci atomi. Compușii care conțin în moleculă fragmentul oxadiazolic manifestă un spectru larg de activități biologice, cum ar fi cea antiinflamatorie, antibacteriană, citotoxică, antihipertensivă, antituberculostatică, analgezică etc. [36-41].

Compușii 1,3,4-oxadiazolici disubstituiți prezintă un interes de valoare, atât în sinteza organică, cât și în chimia medicamentelor.

1,3,4-Oxadiazolii disubstituiți **64** pot fi obținuți printr-o sinteză directă la heterociclizarea acilhidrazinelor **62** cu un acid **63**, utilizând o varietate mare de reagenți de ciclizare. În calitate de agent de heterociclizare poate fi folosit POCl₃ (metoda 1), atât prin intermediul metodei convenționale (refluxare) [42, 43], cât și la iradiere cu microunde (această metodă permite micșorarea timpului și majorarea randamentelor de reacție) [44], hexanitratoceratul de amoniu (CAN) în diferiți solvenți organici cum ar fi etanolul, acetonitrilul, toluenul, dar cel mai eficient s-a dovedit a fi polietilenglicolul (PEG-400) (metoda 2) [45], sau 1,1'-carbonildiimidazolul (CDI), trifenilfosfina (Ph₃P) și CBr₄ în diclorometan (metoda 3) [46] (Fig. 1.14).

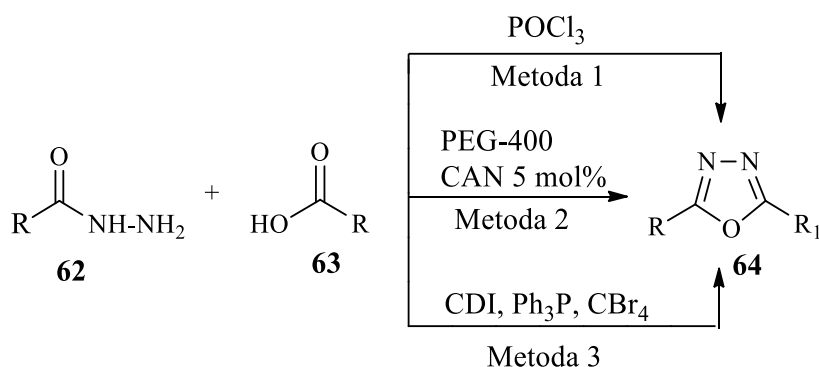


Figura 1.14. Diverse metode de sinteză a 1,3,4-oxadiazolilor

Kadi A.A. și col. [43] au sintetizat o serie de compuși 2-(1-adamantil)-5-substituit-1,3,4-oxadiazoli **66** utilizând metoda 1 (Schema 1) care au fost testați la activitate antimicrobiană și antiinflamatorie. Compușii **67a-c** manifestă activitate puternică față de bacteriile Gram-pozitive: *B. subtilis* și *S. aureus*, bacteriile Gram-negative: *E. coli* și *P. aeruginosa*.

Xu J. și col. [44] au obținut o serie de 5-aril-2-(3-metilazulen-1-il)-1,3,4-oxadiazoli **66a-f**, care au fost testați *in vitro* la activitate antifungică pe tulpinile de fungi *Aspergillus flavus*, *A. fumigates*, *Penicillium* și *Trichophyton*. Compusul **66d** manifestă activitate relevantă împotriva tuturor fungilor, compușii **66a**, **66c** și **66e** manifestă activitate înaltă împotriva fungilor *A. flavus* și moderată împotriva *Penicillium*, și **66b** și **66f** sunt activi față de *Penicillium* și *Trichophyton* în comparație cu compusul standard Ciclopiroxolamina.

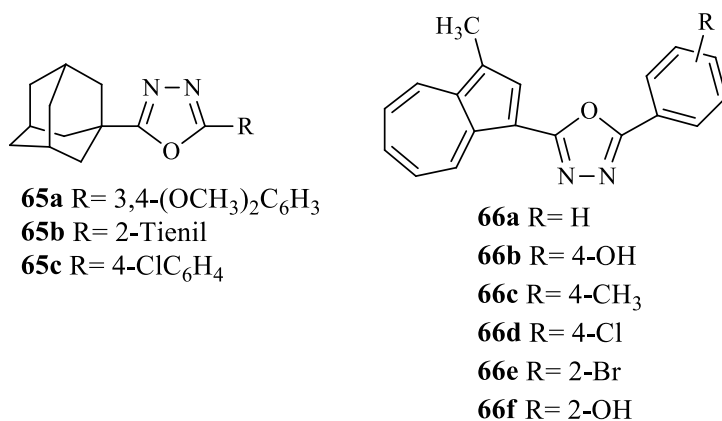
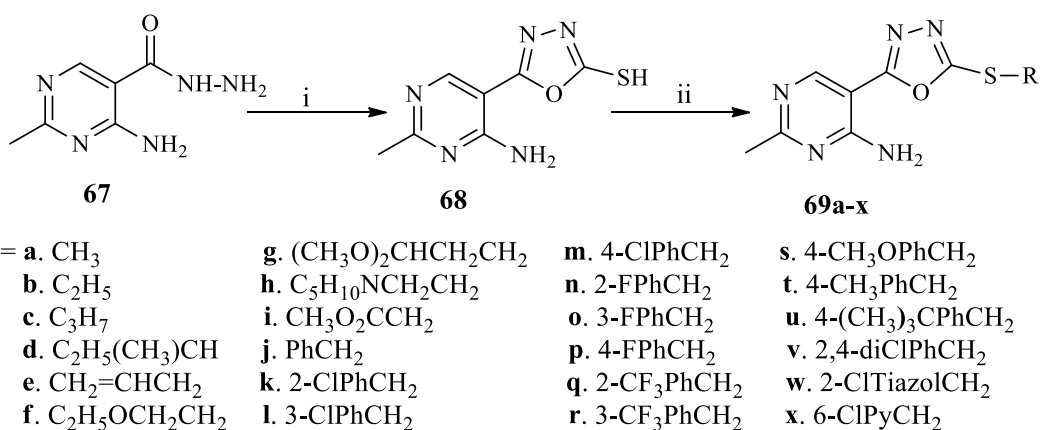


Fig.1.15. Compuși cu fragment oxadiazolic cu activitate biologică

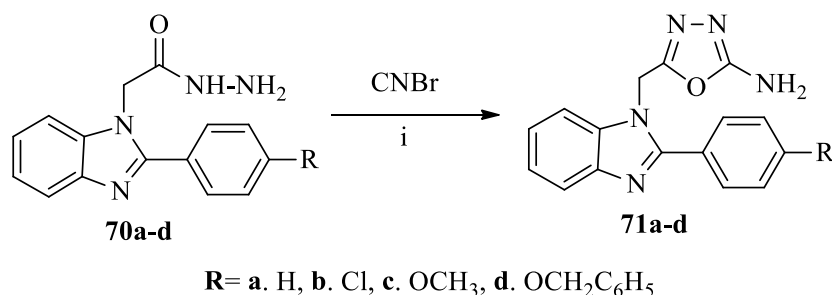
Una dintre metodele cele mai des utilizate de sinteză a 1,3,4-oxadiazolilor, include reacția de ciclizare a hidrazidei unui acid cu disulfura de carbon. În lucrarea [47] este descrisă metoda de sinteză a oxadiazolilor. La tratarea hidrazidei acidului 4-amino-3-metilpirimidinic **67** cu disulfura de carbon și hidroxid de potasiu în etanol s-a format 5-tio-(4-amino-2-metilpirimidin-5-il)-1,3,4-oxadiazolul **68**, care ulterior a fost cuplat cu o serie de derivați halogenați, cu formarea unei serii de derivați ai 2-substituit-metilthio-5-(4-amino-2-metilpirimidin-5-il)-1,3,4-oxadiazolilor **69a-x** (Fig. 1.16). Compușii **68** și **69a-x** au fost testați *in vivo* la activitate antivirală, rezultatele preliminare a biotestelor au demonstrat că oxadiazolii **69k**, **69n**, **69q** și **69w** manifestă efect curativ împotriva virusului mozaicului tutunului *Tobacco mosaic virus* (TMV) la 50.57%, 51.26%, 56.86%, 53.34%, 50.64%, și 52.21%, respectiv, care a fost similar cu cel al compusului standard Ningnanmycin (56.40%) la 500 μg/mL. Cel mai activ s-a dovedit a fi compusul **69i**.



Reagenți și condiții de reacție: **i.** CS₂, KOH, C₂H₅OH, H₂O; **ii.** RX, NaOH, H₂O.

Figura 1.16. Schema de sinteză a 2-substituit-metilthio-5-(4-amino-2-metilpirimidin-5-il)-1,3,4-oxadiazolilor **69a-x**

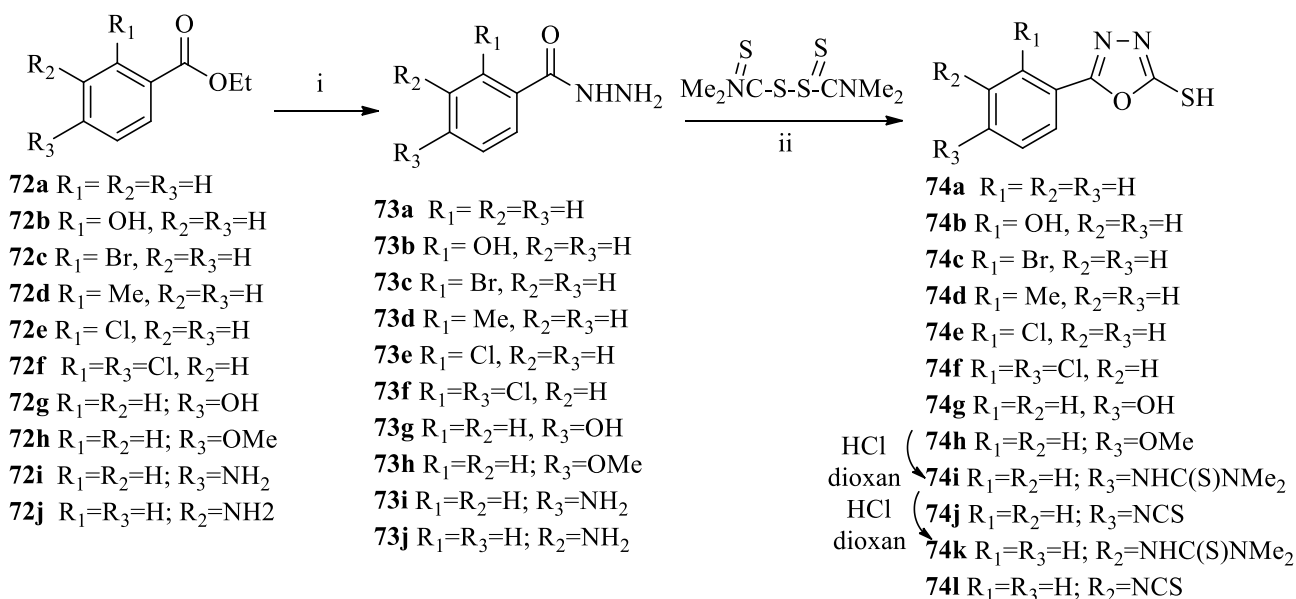
Kerimov I. și col. [48] au propus o metodă nouă de sinteză a 2-amino-1,3,4-oxadiazolilor **71a-d** (Fig. 1.17) care au fost obținuți la ciclizarea hidrazidei derivaților acidului fenil-1*H*-benzimidazol acetic **70a-d** în etanol cu bromocian, cu un randament de 38-60%.



Reagenți și condiții de reacție: i. C₂H₅OH, 60-70°C, 6 ore, 38-60%.
Figura 1.17. Schema de sinteză a 2-amino-1,3,4-oxadiazolilor **71a-d**.

Un interes deosebit prezintă și 2-tio-1,3,4-oxadiazolii care pot fi obținuți la interacțiunea hidrazidelor acizilor benzoici cu sulfura de tetrametiltiuram (DTMT). În schema de mai jos, cetoesterii **72a-j** interacționează cu hidratul de hidrazină în alcool etilic la reflux, cu formarea hidrazidelor **73a-j**. În continuare la interacțiunea acestora cu DTMT în DMF se formează 5-aril-2-tio-1,3,4-oxadiazolii **74a-l**, randamentele cărora variază de la 72% până la 90%.

În compușii **73i** și **73j** este prezentă gruparea NH₂, care interacționează cu DTMT la încălzire în raport de 1:1.5 în DMF, cu formarea fragmentului tioureic trisubstituit **74i** și **74k**. Aceștia au fost prelucrați cu HCl gazos în dioxan, cu formarea izotiocianaților **74j** și **74l** (Fig. 1.18).

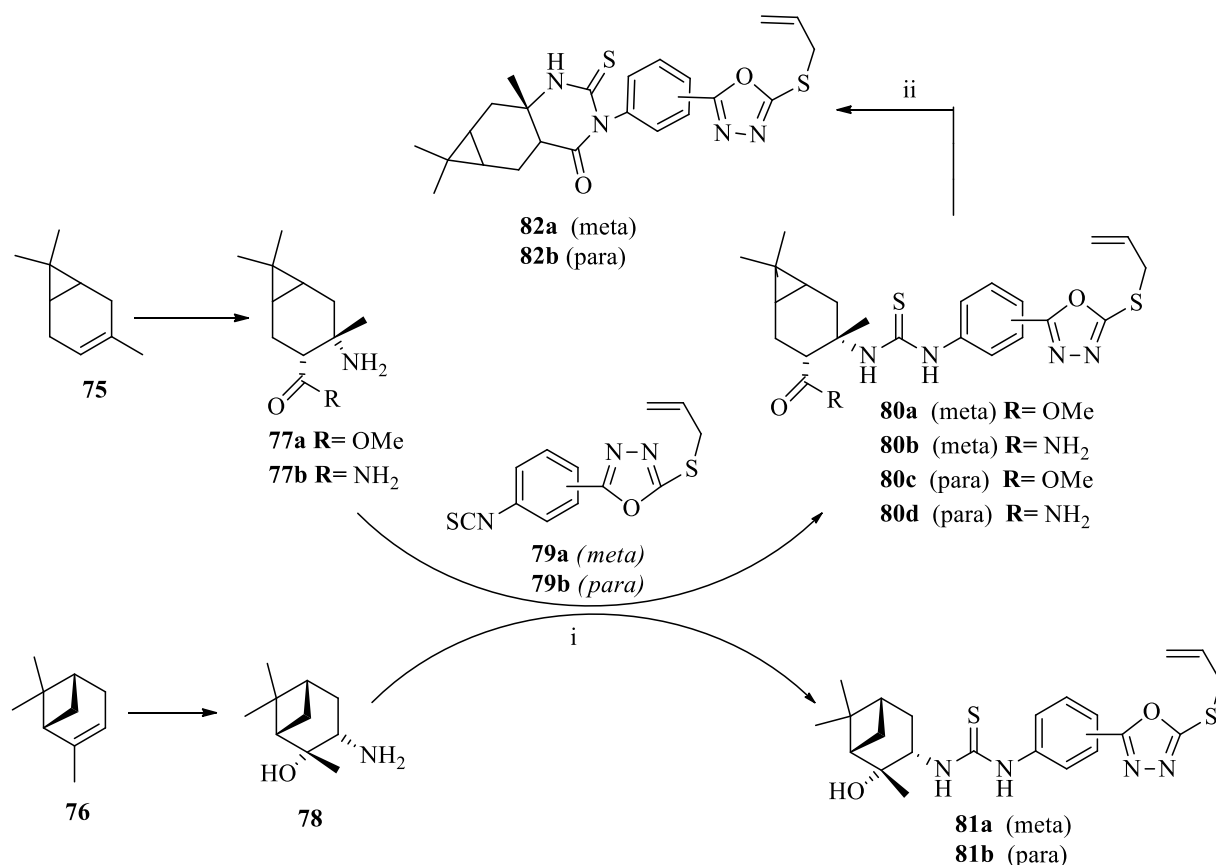


Reagenți și condiții de reacție: i. NH₂NH₂, C₂H₅OH, Δ, 81-96%; ii. DMF, 95°C, 4 ore, 72-90%.

Figura 1.18. Schema de sinteză a 2-tio-1,3,4-oxadiazolilor **74a-l**.

Compușii obținuți **74a-l** au fost testați la activitate antituberculoasă *in vitro* împotriva *Mycobacterium tuberculosis H₃₇Rv*. Compușii **74f** și **74h** manifestă o asemenea activitate [49].

Este important de menționat că pentru prima dată a fost realizată sinteza derivaților monoterpenici cu fragment 1,3,4-oxadiazolic. Compușii monoterpenici (+)-3-carena **75** și (+)- α -pinenul **76**, bine cunoscuți în chimia terpenoidelor, au fost transformați în aminele acestora **77a-b** și **78** descrise în lucrările [50, 51]. Aminele **77a-b**, **78** au fost cuplate cu izotiocianatosulfurile **79a-b** în toluen, cu formarea compușilor terpenici cu fragment 1,3,4-oxadiazol-tioureic **80a-c**, **81a-b**, randamentele acestora variind de la 61% până la 90% (Fig. 1.19).



Reagenți și condiții de reacție: **i.** Toluen, 25°C, 1 oră, 61-90%; **ii.** NH₃, MeOH, 25°C, 2 ore, 82-94%.

Figura 1.19. Schema de sinteză a monoterpenoidelor cu fragment 1,3,4-oxadiazolic **80-82**

În continuare compușii **80b** și **80d** au fost supuși reacției de ciclizare cu NH₃ în metanol, cu formarea 2-tioxa-4-pirimidinonelor **82a** și **82b**.

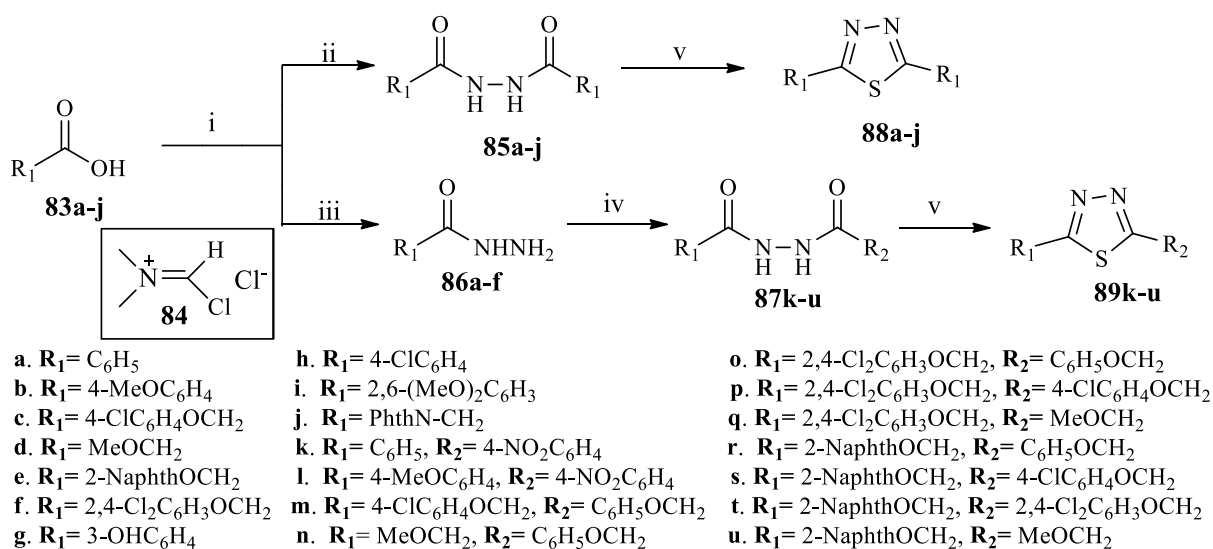
Proprietățile catalitice ale terpeno-oxadiazol-tioureelor **80a-d**, **81a** și **81b** și oxadiazol-tioxopirimidinonelor **82a** și **82b** au fost testate în reacțiile de tip-Strecker și reacțiile de scindare a epoxizilor [52]. Este de menționat că compușii obținuți **80a-d**, **81a** și **81b** manifestă o reactivitate mai înaltă în reacțiile de scindare a epoxizilor (73-81%), decât în reacțiile de tip-Strecker.

1.4. Metode de sinteză a compușilor cu unități structurale 1,3,4-tiadiazolice

1,3,4-Tiadiazolii reprezintă compuși heterociclici care conțin un atom de sulf și doi atomi de azot într-un inel cu cinci membri. Compușii care conțin în moleculă fragmentul tiadiazolic manifestă un spectru larg de activități biologice, precum: antiinflamatorie, antibacteriană, antimicotică, antifungală, antituberculostatică, analgezică etc. [53-58].

Pentru a sintetiza 1,3,4-tiadiazoli simetrici și asimetrici este nevoie de a parcurge câteva etape. Zarei M. [59] a sintetizat o serie de compuși cu fragment tiadiazolic atât simetrici, cât și asimetrici, utilizând reagentul Vilsmeier **84** în calitate de agent de deshidratare. La interacțiunea acizilor carboxilici **83a-j** cu un exces de hidrazin hidrat în prezență de reagentul Vilsmeier **84** și trietilamină în diclorometan anhidru, se formează acilhidrazinele **86a-f**. Diacilhidrazinele simetrice **85a-j** se formează direct la tratarea acizilor **83a-j** cu hidrazin hidrat în prezența reagentului Vilsmeier **84** în acetonitril anhidru. Diacilhidrazinele asimetrice se obțin la tratarea acilhidrazinelor **86a-f** cu acizii carboxilici corespunzători, în prezența reagentului **84**, trietilamina în acetonitril (Fig. 1.20).

Pentru a obține 1,3,4-tiadiazoli simetrici **88a-j** și asimetrici **89k-u** autorii lucrării [59] au ciclodeshidratat diacilhidrazinele simetrice **85a-j** și asimetrice **87k-u** folosind reagentul Vilsmeier **84**, trietilamina, reagentul Lawesson's sau P_2S_5 în acetonitril, cu randamente de 78-91%.



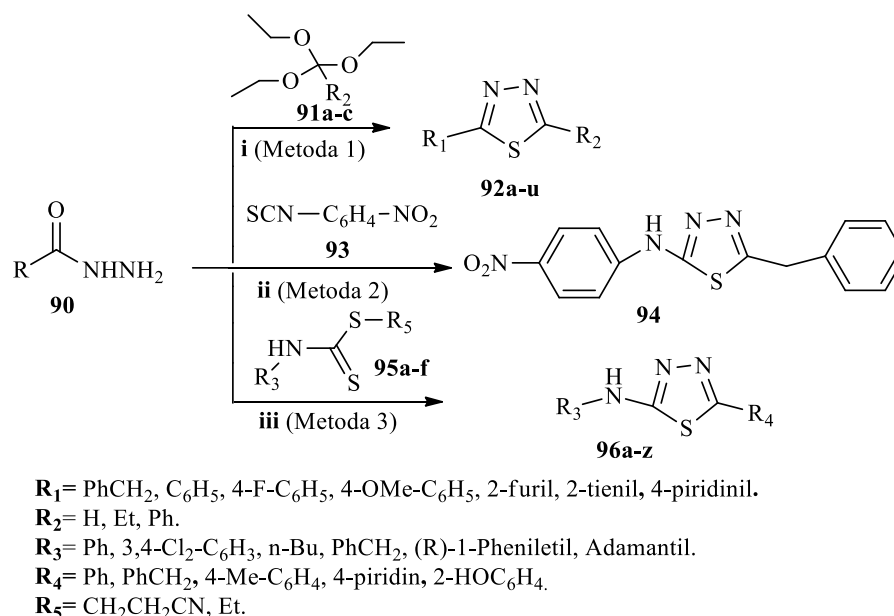
Reagenți și condiții de reacție: **i.** reagentul Vilsmeier **84**, Et_3N , t.c.; **ii.** NH_2NH_2 , MeCN, t.c.; **iii.** NH_2NH_2 , CH_2Cl_2 , t.c.; **iv.** R_2COOH , reagentul Vilsmeier **84**, Et_3N , MeCN, t.c.; **v.** reagentul Vilsmeier **84**, Et_3N , THF, reagentul Lawesson's sau P_2S_5 , t.c., 78-91%.

Figura 1.20. Schema de sinteză a 1,3,4-tiadiazolilor simetrici și asimetrici **88a-j** și **89k-u**.

Compușii cu fragment tiadiazolic pot fi obținuți printr-o singură etapă din acilhidrazide la interacțiunea cu mai mulți reagenți.

Polshettiwar V. și col. [60] au realizat sinteza 1,3,4-tiadiazolilor **92a-j**, la tratarea acilhidrazidelor aromatice și heterociclice **90** cu trietilortofomat **91a**, trietilortopropionat **91b** sau trietilortobenzoat **91c**, catalizat pe suportul solid Nafion[®]NR50, sau pentasulfura de fosfor pe oxid de aluminiu (P₄S₁₀/Al₂O₃), în calitate de agent eficient de tionare a compușilor carbonilici, în lipsă de solvent la iradiere cu microunde (Fig. 1.21, metoda a).

Reacția dintre acilhidrazide și reagenți cu sulf cum ar fi CS₂ [58], izotiocianați [61] sau ditiocarbamați [62], duce la obținerea compușilor intermediari (tiosemicarbazide sau ditiocarbazide), care ulterior sunt ciclizați în tiadiazoli. Aceste reacții de regulă constau din două sau mai multe etape. Aryanasab F. și col. [62] au propus sinteza derivaților 5-substituit-2-amino-1,3,4-tiadiazolici **94** și **96a-z**, printr-o singură etapă, la tratarea acilhidrazidelor **90** cu 4-nitrofenilizotiocianat **93** (Fig.1.21, metoda b) și derivați ditiocarbamați **95a-f** (Fig. 1.21, metoda c) în prezență de trietilamină și apă la reflux.



Reagenți și condiții de reacție: **i.** Nafion[®]NR50, MW, 68-90%, sau P₄S₁₀, Al₂O₃, 120°C, MW, 65-70%; **ii.** Et₃N, H₂O, Δ, 78%; **iii.** Et₃N, H₂O, Δ, 40-98%.

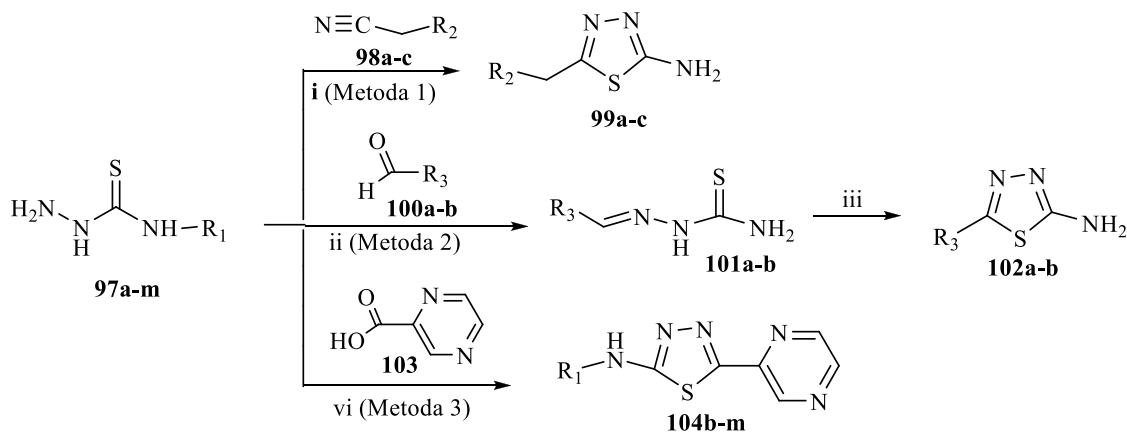
Figura 1.21. Schema de sinteză a 1,3,4-tiadiazolilor printr-o singură etapă.

Tiadiazolii pot fi obținuți și la interacțiunea tiosemicarbazidelor cu cianuri, aldehide sau acizi. Er M. și col. [63] au realizat sinteza 2-amino-1,3,4-tiadiazolilor prin heterociclizarea cianurilor **98a-c** cu tiosemicarbazida **97**, iar în calitate de agent de ciclizare a fost folosit acidul trifluoroacetic (TFA) (Fig. 1.22, metoda 1). Fenilpropanolamina de asemenea poate servi ca agent de ciclizare la interacțiunea tiosemicarbazidelor cu cianurile [64].

2-Amino-1,3,4-tiadiazolii mai pot fi obținuți la ciclizarea oxidativă a tiosemicarbazonelor **101a-b**, în soluția apoasă de clorură de fier (III) (Fig. 1.22, metoda 2), compușii **101a-b**, la

rândul lor, sunt cuplați cu alchidele 4-formil-2-metoxifenil acetatul **100a** și 4-formil-2-iodo-6-metoxifenilacetatul **100b** și tiosemicarbazida **97** conform metodei descrise în lucrarea [65].

Gür M. și col. [66] au realizat sinteza aminelor *N*-substituite a 1,3,4-tiadiazolilor **104a-l** la condensarea tiosemicarbazidelor **97** cu acid pirazincarboxilic **103** în POCl₃ (Fig. 1.22, metoda 3). În asemenea reacții mai poate fi folosit și acidul polifosforic ca agent de deshidratare [53]. Tiadiazolii **104a-l** au demonstrat activitate antimicrobiană diversă împotriva bacteriilor Gramm pozitive: *Staphylococcus aureus*, și activitate antifungică față de tulpinile de *Candida albicans*.



R₁ = a. H, b. 2-OCH₃C₆H₄, c. 3-OCH₃C₆H₄, d. 4-OCH₃C₆H₄, e. C₆H₅, f. 2-CH₃C₆H₄, g. 4-CH₃C₆H₄, h. 2-FC₆H₄,
i. 4-FC₆H₄, j. 4-NO₂C₆H₄, k. 2-ClC₆H₄, l. 2,4-diClC₆H₄, m. C₂H₅C₆H₄.

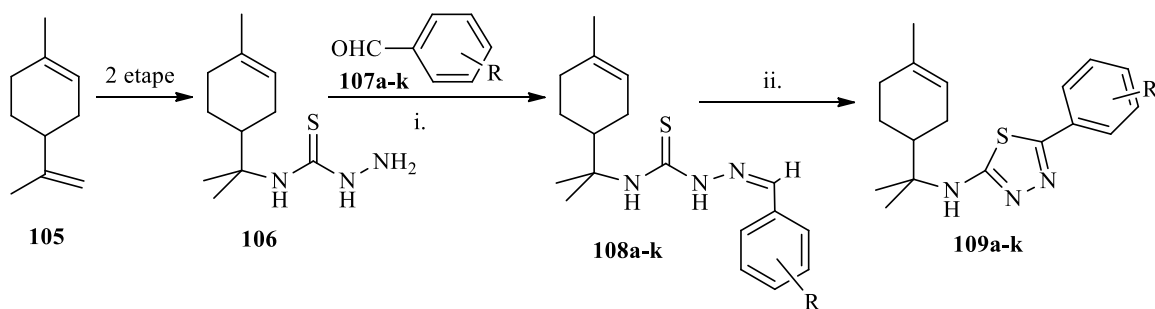
R₂ = a. 2-tionil, b. 4-NO₂-C₆H₄, c. 3,4-di-OCH₃C₆H₃.

R₃ = a. 2-OCH₃-3-CH₃COOC₆H₃, b. 2-I-6-OCH₃-3-CH₃COOC₆H₂.

Reagenți și condiții de reacție: **i.** Acid trifluoracetic (TFA), 60°C, Δ, 3-5 ore, 74-87%; **ii.** MeOH, acid acetic glacial, 2 ore, Δ; **iii.** FeCl₃, MeOH, Δ, **iv.** POCl₃, 90°C, 63-82%.

Figura 1.22. Schema de sinteză a 1,3,4-tiadiazolilor din tiosemicarbazone.

În literatura de specialitate sunt puține date despre sinteza terpenoidelor cu fragmente 1,3,4-tiadiazolice. Martins S. C. și col. [67] au realizat sinteza *N*-(*R*-(+)-limonen)-5-aryl-1,3,4-tiadiazol-2-aminelor **109a-k** prin deshidratarea *R*-(+)-limonen benzaldehidtiosemicarbazonelelor **108a-k** cu soluție etanolică de clorură de fier (III) (Fig.1.23). Totodată tiosemicarbazonele **108a-k** au fost obținute la cuplarea alchidelor **107a-k** cu tiosemicarbazona **106**, care în două etape a fost obținută din monoterpenoida naturală *R*-(+)-limonen **105** [68]. Compușii monoterpenici cu fragment tiadiazolic **109a-k** obținuți prezintă activitate tripanocidală foarte bună față de *Trypanosoma cruzi*.



R = a. H, b. 4-CH₃, c. 4-OCH₃, d. 4-N(CH₃)₂, e. 4-NO₂, f. 3-NO₂, g. 4-NO₂, h. 2-Cl, i. 3-Cl, j. 4-Cl, k. 4-F.

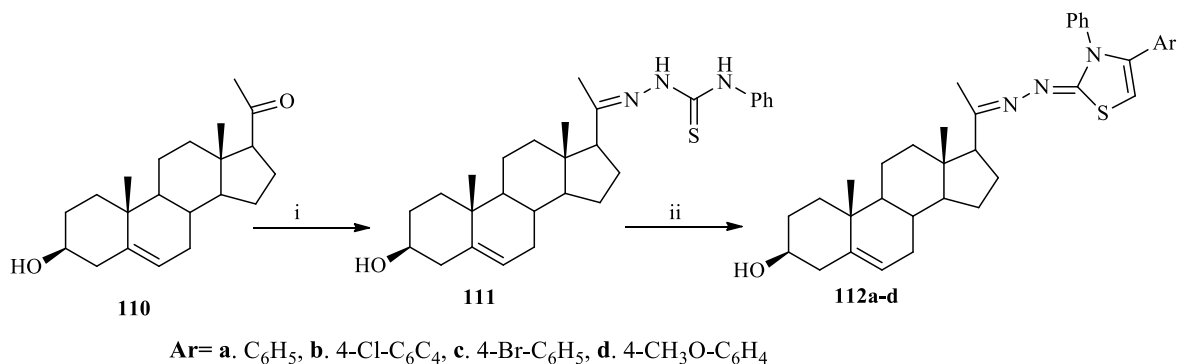
Reagenți și condiții de reacție: i. EtOH, 10% HCl, t.c. 1-2 ore, 73-95%; ii. FeCl₃, EtOH/H₂O, Δ, 35-85%.

Figura 1.23. Schema de sinteză a *N*-(*R*-(+)-limonen)-5-aryl-1,3,4-tiadiazol-2-aminelor **109a-k**.

1.5. Sinteza compușilor cu fragmente 1,3-tiazolice

Tiazolii sunt compușii heterociclici care conțin în moleculă un atom de sulf și unul de azot într-un inel cu cinci atomi. Tiazolii manifestă diverse activități biologice, cum ar fi cea anticonvulsantă, antimicrobiană, antiinflamatorie, anticancer și altele [69-73].

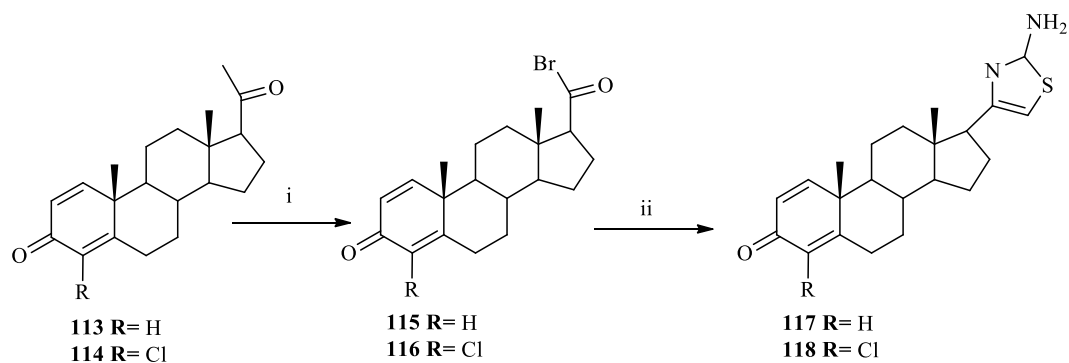
Mohareb R. M. și col. [74] au realizat sinteza derivaților pregnenolonei cu fragment 1,3-tiazolic **112a-d**. Pregnenolona **110** interacționează cu feniltiosemicarbazida în mediu alcoolic, cu formarea 1-(3b-hidroxi-pregn-5-en-20E-iliden)-4-feniltiosemicarbazonei **111**. La heterociclizarea tiosemicarbazonei **111** cu derivați ai bromoacetofenonei în mediu alcoolic, se formează tiazolii **112a-d**, cu randamente de 96-98% (Fig. 1.24).



Reagenți și condiții de reacție: i. NH₂NHCSNHPH, EtOH, 60°C, 30 min., 98%; ii. ArCOCH₂Br, EtOH, Δ, 2 ore, 96-98%.

Figura 1.24. Schema de sinteză a pregnenolonei cu fragment 1,3-tiazolic.

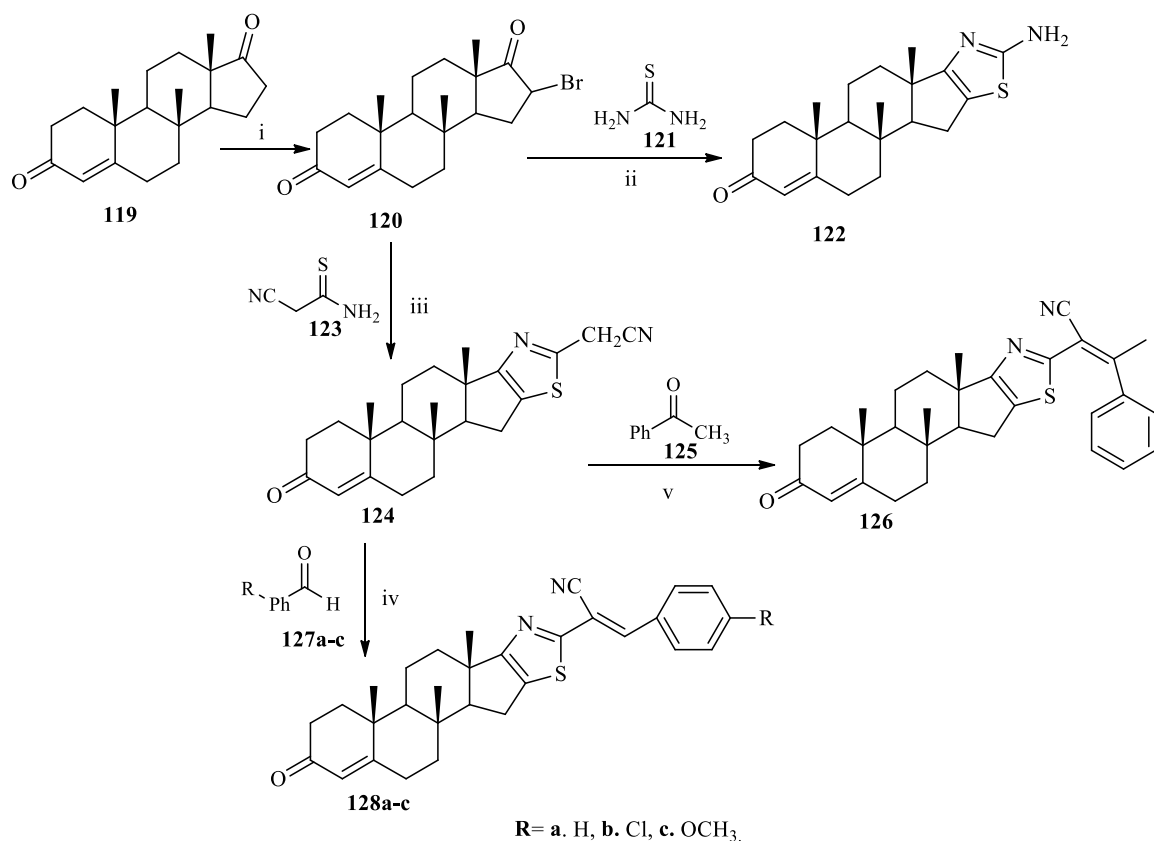
O altă cale de sinteză a 1,3-tiazolilor a fost propusă de Fan N. J. și col. [73] pe exemplul derivaților progesteronei **113** și **114**, care la tratare cu bromura de cupru (II) formează doi derivați bromurați ai progesteronei **115** și **116**. În continuare 21-bromo-20-onele **115** și **116** au fost supuse reacției de ciclizare cu tiourea în prezență de trietilamina în alcool, cu formarea amino-tiazolilor **117** și **118** (Fig. 1.25).



Reagenți și condiții de reacție: **i.** CuBr₂, MeOH/Py, Δ, 71-68%; **ii.** tiourea, Et₃N, EtOH, Δ, 62-69%.

Figura 1.25. Schema de sinteză a derivaților progesteronei cu fragment 1,3-tiazolic.

O cale alternativă de sinteză au propus autorii [75], utilizând androstenediona **119** în calitate de materie primă. Compusul **119** la tratare cu apa de brom în acid acetic formează α-bromoandrostenediona **120**, care la interacțiune cu tiourea **121** formează 2-aminotiazolul **122** cu un randament de 89% (Fig. 1.26).

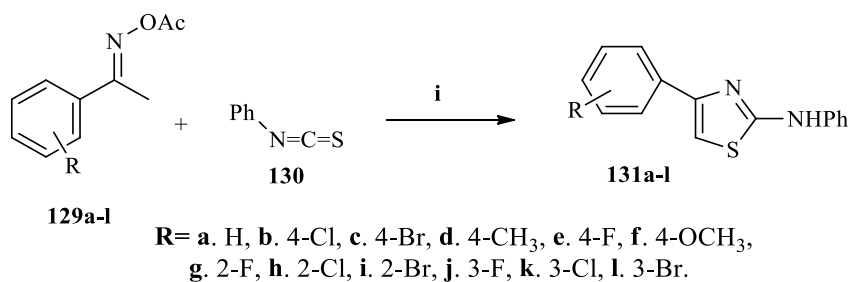


Reagenți și condiții de reacție: **i.** Br₂, AcOH, 40°C, 3 ore, 89%; **ii.** EtOH, Δ, 2 ore, 89%; **iii.** EtOH, Δ, 2 ore, 90%; **iv.** EtOH, piperidina, Δ, 2 ore, 88-92%; **v.** NH₄Oac, 120°C, 1 oră, 90%.

Figura 1.26. Schema de sinteză a androstenedionei cu fragment 1,3-tiazolic.

Totodată α -bromocetona **120** interacționează cu cianotioacetamida **123** în acid acetic, formând derivatul 1,3-tiazolic **124**, cu un randament de 90%. În compusul **124** este prezentă gruparea metilenică care prezintă reactivitate înaltă față de diferiți reagenți chimici. Prin urmare, tiazolul **124** a fost condensat cu aldehidele **127a-c** în prezență de piperidină și etanol, cu formarea compușilor **128a-c**. Pe de alta parte tiazolul **124** interacționează și cu acetofenona **125** în prezență de acetat de amoniu, cu formarea compusului **126** (Fig.1.26). Compușii **120** și **126** au demonstrat activitate antiinflamatorie pronunțată, totodată compușii **120** și **128a** au demonstrat activitate antiulcer înaltă.

O nouă strategie de sinteză a 2-amino-1,3-tiazolilor a fost elaborată de Tang X. și col. [76], unde a fost descrisă cuplarea heterociclică a feniloximacetaților **129a-l** cu fenilizotiocianat **130**, catalizată de iodură de cupru (Fig.1.27). Acest proces implică scindarea legăturii N-O, activarea legăturilor vinil C-H și formarea legăturii C-S / C-N. Au fost încercați mai mulți catalizatori ai sărurilor de cupru cum ar fi CuCl, CuCl₂, CuBr, dar cel mai eficient s-a dovedit a fi CuI, în mediu bazic (CsCO₃), în toluen.



Reagenți și condiții de reacție: **i.** CuI (20 mol%), Cs₂CO₃ (0.5 eq.), toluen, 105°C, 8 ore, 69-86%.

Figura 1.27. Schema de sinteză a 2-amino-1,3-tiazolilor.

1.6. Concluzii la capitolul 1.

Analiza datelor din literatură referitoare la sinteza compușilor cu fragmente heterociclice (diazinic, 1,2,4-triazolic, 1,3,4-oxadiazolic, 1,3,4-tiadiazolic și 1,3-tiazolic), a permis evidențierea metodelor de sinteză a compușilor cu unități structurale drimanice sau homodrimanice și heterociclice.

Sinteza compușilor drimanici cu diverse fragmente heterociclice și studiul activității biologice este o direcție puțin studiată a chimiei terpenoidelor. Conform datelor din literatura de specialitate, prezența fragmentelor heterociclice în compușii terpenici amplifică activitatea acestora, ceea ce îi face atractivi pentru cercetările ulterioare.

Scopul acestei teze de doctorat constă 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.

Pentru realizarea scopului cercetării s-au stabilit următoarele **obiective**:

- Sinteza compușilor drimanici și homodrimanici cu conținut de brom, azot sau acid din diterpenoida labdanică accesibilă sclareol și cuplarea ulterioară a acestora cu compuși azaheterociclici cu conținut de azot sau clor.
- Sinteza compușilor homodrimanici cu fragment triazolic, oxadiazolic, tiadiazolic, tiazolic.
- Detectarea, purificarea și caracterizarea compușilor obținuți, prin metode moderne fizico-chimice de analiză, în special ^1H , ^{13}C și ^{15}N RMN, IR, HR-EI-MS, difracția cu raze X pe monocristal, polarimetria etc.
- Testarea compușilor obținuți la activitate antimicrobiană.

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 biologic 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 și 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 **132**, izolată din deșeurile provenite de la producerea uleiului volatil de salvie (*Salvia sclarea* L.). Datorită acestui fapt în laboratorul Chimia Compușilor Naturali și Biologic Activi al Institutului de Chimie al A.Ș.M. a fost elaborat un procedeu tehnologic de izolare a sclareolului din concretul de salvie, în care conținutul acestuia este de 50-60% [77]. Sclareolul **132** posedă caracteristici structurale și stereochemice deosebite, care permit transformarea oxidativă a acestuia în compuși drimanici și homodrimanici, sintoni chirali importanți pentru obținerea compușilor hibridi de valoare practică.

2.1. Sinteza compușilor drimanici și homodrimanici cu unități structurale piridazinonice

Acest subcapitol este o continuare a investigațiilor în chimia (-)-sclareolului **132** și include sinteza a noi compuși drimanici și homodrimanici.

Sesquiterpenoidele drimanice sunt compuși bine cunoscuți cu o largă răspândire în natură și activitate biologică înaltă [78, 79]. 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. Având în vedere acest lucru, pe baza (-)-sclareolului **132** și derivatului acestuia (+)-sclareolida **4** au fost realizate un șir de sinteze ale unor compuși drimanici și homodrimanici prin intermediul amestecului de esteri biciclohomofarnesenici **133-135** și esterului metilic al acidului 7-oxo-11-homodrim-8-en-16-oic **136** (Figura 2.1) [80-86].

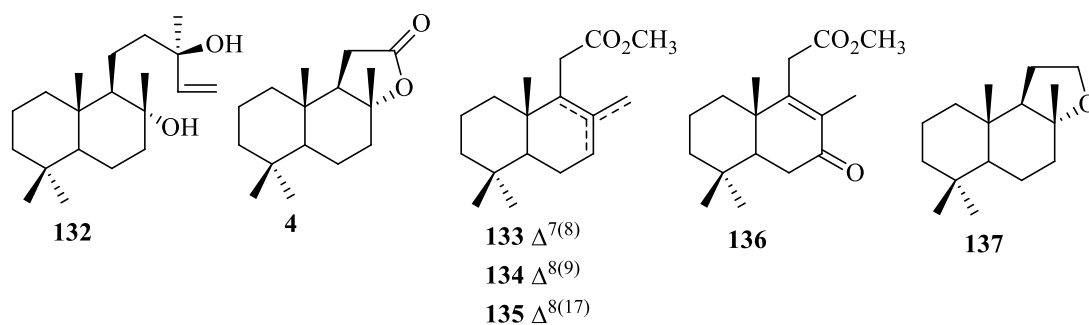


Fig.2.1. (-)-Sclareolul **132** și derivații homodrimanici ai acestuia

În general, căile de sinteză a compușilor homodrimanici sunt mai scurte și mai simplu de realizat, spre deosebire de cele ale compușilor drimanici. Unele dintre acestea sunt aplicate la scară largă, datorită faptului că compușii homodrimanici sunt utilizați în parfumerie, cosmetică și tutungerie. *Ambroxidul* **137** (Ambrox[®]) este unul dintre cei mai importanți compuși homodrimanici, care posedă miros de ambră și poate fi produs industrial din sclareol **132** [87].

Pare a fi surprinzător, dar compușii homodrimanici și anume 11-homodrim-7-en-12,16-dialul **138** și 7-oxo-11-homodrim-8(12)-en-16-alul **139** manifestă activitate antifidantă mai pronunțată în comparație cu compușii drimanici cunoscuți: poligodialul **140** și izomerul acestuia **141** (Figura 2.2) [86].

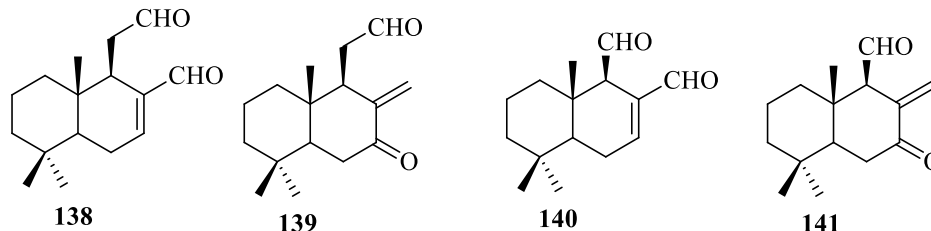
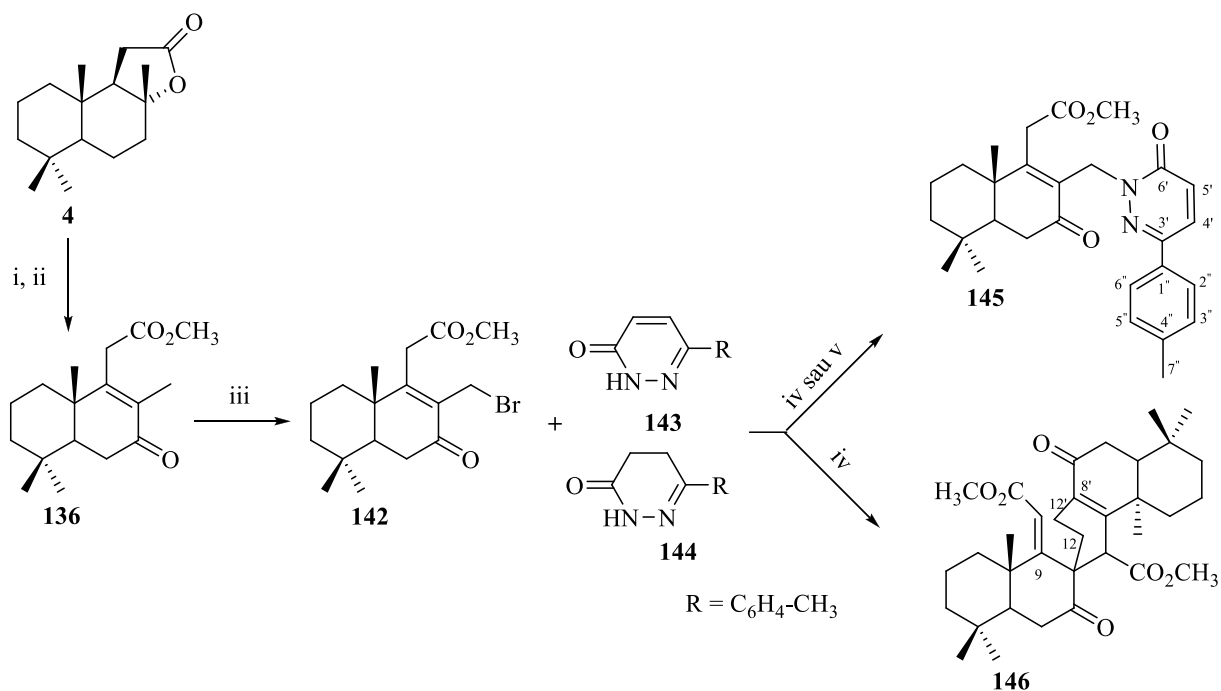


Fig.2.2. Compușii drimanici și homodrimanici bioactivi

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.

Esterul metilic al acidului 7-oxo-11-homodrim-8-en-16-oic **136** este un intermediar important în sinteza compușilor homodrimanici, datorită prezenței legăturii duble, a grupelor carboxil și carbonil în structura acestuia, care activează pozițiile C₆, C₁₁ și C₁₇. Acest compus poate fi obținut din (+)-sclareolida **4** prin intermediul amestecului de esteri biciclohomofarnesenici **133-135**, folosind metode cunoscute care includ oxidarea acestora cu dicromat de potasiu [88] sau prin oxidare electrochimică [81].

Cetoesterul **136** a fost supus reacției de bromurare cu NBS (1.5 eq.) cu formarea esterului metilic al acidului 12-bromo-7-oxo-11-homodrim-8-en-16-oic **142**, compus cristalin (Figura 2.3). Datele spectrale ale acestuia corespund cu cele descrise în literatură [89].



Reagenți și condiții de reacție: **i.** H₂SO₄ (conc.), MeOH, Δ, 96 ore, 90%; **ii.** LiClO₄, MeOH, \bar{e} , 3 ore, 63%; **iii.** NBS, CCl₄, Δ, 2 ore, 92%; **iv.** K₂CO₃, DMAA, t.c., 48 ore, **145** (75%), **146** (70%); **v.** K₂CO₃, DMAA, MW, 20 min, 79%.

Fig.2.3. Reacția de cuplare a cetobromurii **142** cu *p*-tolil-piridazinonele **143** și **144**

În continuare cetobromura **142** a fost supusă reacției de cuplare cu 6-(*p*-tolil)-3(2H)-piridazinona **143** în mediu bazic (K₂CO₃) în *N,N*-dimetilacetamidă (DMAA), cu formarea esterului metilic al acidului 7-oxo-12-(6-oxo-3-*p*-tolil-6H-piridazin-1-il)-11-homodrim-8-en-16-oic **145**, compus nou uleios. Această reacție decurge datorită faptului că piridazinona **143** este o substanță nesaturată conjugată care mărește reactivitatea legăturii N-H, ușor deprotonabilă în condițiile bazice create [89, 90] (Fig. 2.3). Reacția de cuplare a fost realizată atât în condiții clasice, cât și la iradiere cu microunde. Trebuie de menționat că iradierea cu microunde este mai eficientă, deoarece timpul de reacție se micșorează considerabil, iar randamentul reacției crește ușor (Tabelul 2.1). În *spectrul IR* al acestui compus sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei carbonil C-7 (1662 cm⁻¹), grupării esterice la 1736 cm⁻¹, inelului aromatic la 818 cm⁻¹ și grupei C-N la 1590 cm⁻¹. În *spectrul ¹H RMN* sunt prezente semnalele singlet ale grupărilor metil din pozițiile C-13 și C-15 la 0.92 și C-14 la 1.14 ppm, grupei metil din gruparea esterică la 3.58 ppm și a celei legate de inelul aromatic la 2.38 ppm, deasemenea semnalele dublet la 7.21 și 7.56 ppm ce confirmă prezența protonilor din inelul aromatic, și cele de la 6.96

și 7.61 ppm ce aparțin protonilor din inelul pirimidinic. *Spectrul* ^{13}C *RMN* include semnalele atomilor de carbon cuaternari la 164.0, 132.3 și 198.3 ppm ce indică prezența legăturii duble C-8-C-9 și a grupei carbonil din poziția C-7, iar semnalele din regiunea 125.5-159.7 ppm confirmă prezența inelului aromatic și a celui pirimidinic.

Contrar așteptărilor, interacțiunea bromurii **142** cu 6-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona **144** în mediu bazic nu conduce la compusul cu schelet hibrid homodrimanic și piridazinonic dorit. Acest fapt este cauzat de un sistem saturat care scade substanțial reactivitatea legăturii N-H. În aceste condiții are loc dimerizarea cetobromurii **142** cu formarea compusului **146** cu structură complexă, cu un randament de 70% [90, 91]. În *spectrul IR* al compusului **146** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei carbonil (1662 cm^{-1}) conjugate cu legătura dublă (1606 cm^{-1}) și cele ale grupelor carbonil din grupările esterice (1148, 1158, 1710 și 1725 cm^{-1}). În *spectrul* ^1H *RMN* sunt prezente semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C-14 (0.92 ppm), C-14' (0.90 ppm), C-13 (0.95 ppm) C-13' (0.92 ppm), C-15 (1.15 ppm), C-15' (1.06 ppm) și a grupelor metil din grupările esterice la 3.65 și 3.59 ppm. *Spectrul* ^{13}C *RMN* confirmă prezența în molecula acestui compus a grupelor metil din pozițiile C-13 (33.9 ppm), C-13' (33.2 ppm), C-14 (21.8 ppm), C-14' (21.9 ppm), C-15 (20.1 ppm) și C-15' (22.1 ppm), a grupelor metil din grupările esterice (52.0 și 51.4 ppm), totodată în spectru sunt prezente: semnalele atomilor de carbon C-16 și C-16' din grupările esterice la (172.9 și 166.5 ppm), semnalele atomilor de carbon C-8 (56.6 ppm), C-8' (132.7 ppm), ale atomilor de carbon carbonilici C-7 (200.8 ppm) și C-7' (209.9 ppm) și ale atomilor de carbon C-11 (114.5 ppm) și C-11' (53.2 ppm). Structura și stereochimia acestui compus a fost definitiv confirmată prin metoda difracției cu raze X pe monocristal (Figura 2.4). Legătura dintre cele două unități homodrimare are loc prin intermediul a două legături $\text{C}_{17\text{A}}-\text{C}_{17\text{B}}$ și $\text{C}_{8\text{A}}-\text{C}_{12\text{B}}$ cu lungimile de 1,49 (1) Å și 1,58 (1) Å, respectiv.

Mecanismul probabil de formare a compusului spiro **146** a fost stabilit prin sinteze suplimentare. A fost realizată reacția cetobromurii **142** cu acetat de potasiu în DMSO care a condus la compusul cu structură complexă **151**, produs majoritar (86%), și esterului metilic al acidului 12-acetoxi-7-oxo-11-homodrim-8-en-16-oic **148** (14%), structurile cărora sunt prezentate în Figura 2.6. Formarea compusului **151** poate fi explicată prin legarea celor două unități homodrimanice identice prin intermediul a patru puncte de legătură $\text{C}_{8\text{a}}-\text{C}_{11\text{b}} = 1.555(4)\text{Å}$, $\text{C}_{9\text{a}}-\text{C}_{9\text{b}} = 1.647(4)\text{Å}$, $\text{C}_{11\text{a}}-\text{C}_{8\text{b}} = 1.571(4)\text{Å}$ și $\text{C}_{17\text{a}}-\text{C}_{17\text{b}} = 1.548(4)\text{Å}$. Prelungirea legăturii $\text{C}_{9\text{a}}-\text{C}_{9\text{b}}$ se datorează, probabil, efectelor sterice din fragmentul de legătură (Figura 2.5) [89].

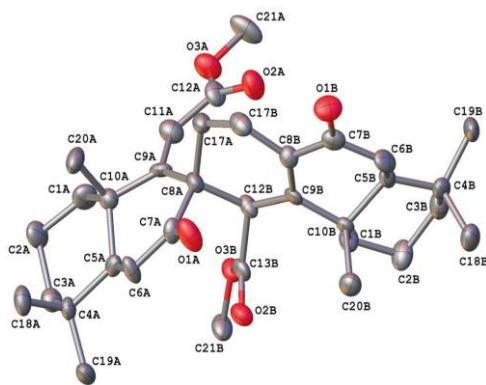


Fig. 2.4. Structura moleculară a compusului **146**. Nivelul de probabilitate al elipsoizilor termici constituie 50%. Atomii de hidrogen sunt omiși pentru claritate

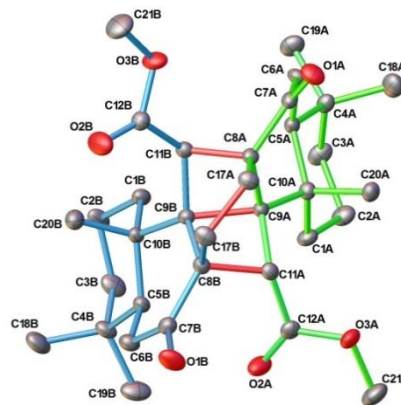


Fig.2.5. Structura moleculară a compusului **151**. Nivelul de probabilitate al elipsoizilor termici constituie 50%. Atomii de hidrogen sunt omiși pentru claritate

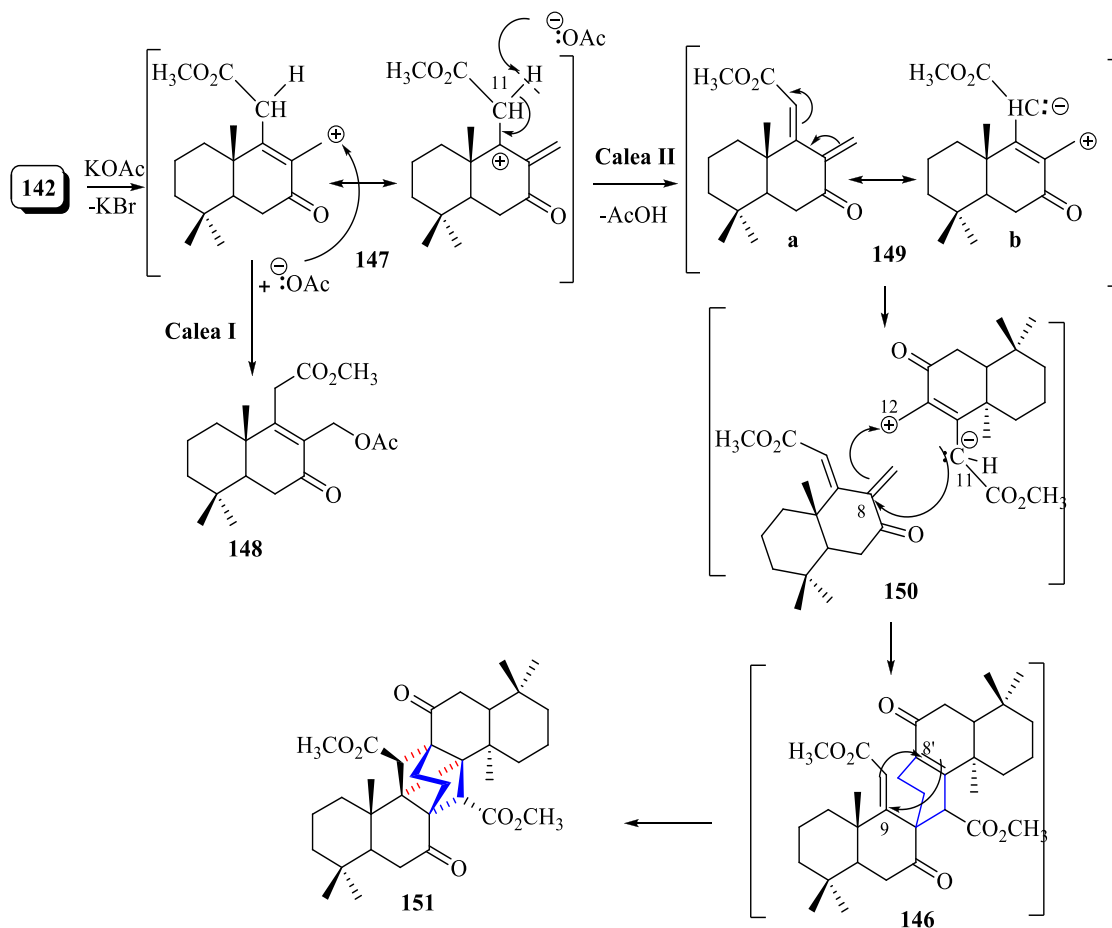


Fig.2.6. Mecanismul propus de formare a compusului spiro **151**

Mecanismul reacției de formare a compusului **151** inițial implică formarea carbocationului alilic **147** 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 **148**. În al doilea caz se formează compusul spiro **151**, ca produs majoritar. Gruparea esterică și carbocatiunii alilici influențează protonii grupării metilenice din poziția C₁₁, care devine foarte acidă. În rezultatul deprotonării are loc formarea intermediarului **149** cu două structuri canonice posibile: zwitterionul **149b** și diena conjugată **149a**. Rearanjarea intramoleculară ulterioară a compusului **149**, prin **150** și **146**, duce la formarea compusului **151**. Pentru a confirma mecanismul de reacție propus, s-a reușit izolarea intermediarului **146**, obținut în rezultatul reacției de cuplare dintre bromura **142** și 6-(*p*-tolil)-3(2H)-piridazinona **143** în mediu bazic (K₂CO₃) în *N,N*-dimetilacetamidă (DMAA) (Figura 2.3).

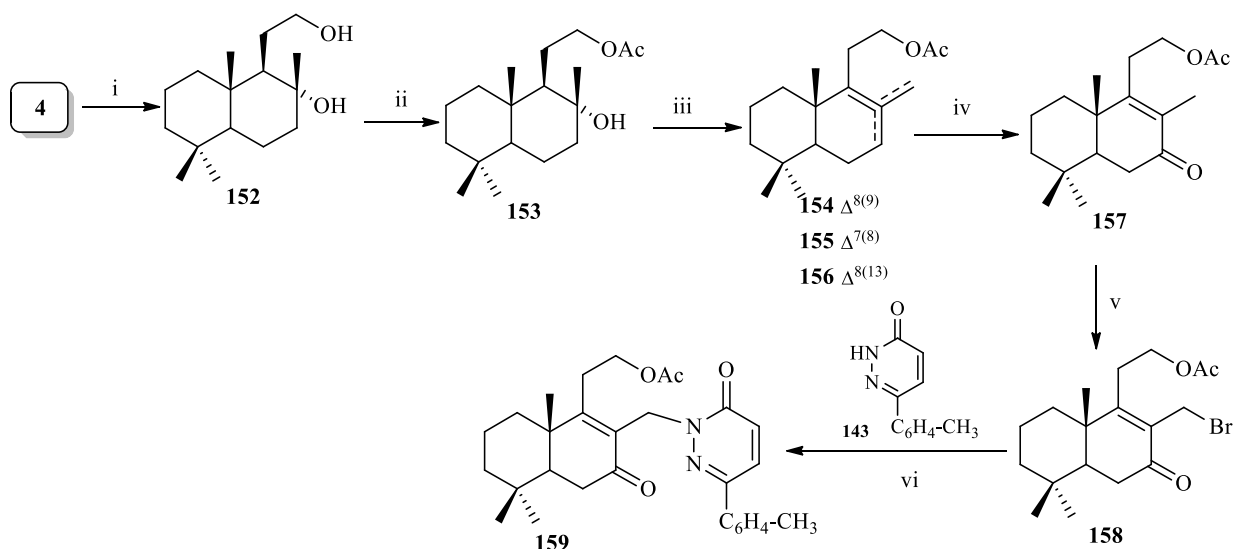
Continuând cercetările, în scopul obținerii compușilor cu schelet hibrid cu fragment homodrimanic și piridazinonic, a fost realizată sinteza acetatului de 7-oxo-12-(6-oxo-3-*p*-tolil-6H-piridazin-1-il)-11-homodrim-8-en-16-il **159** (Figura 2.7).

Și în acest caz, ca punct de pornire a servit sclareolida **4**, care a fost redusă cu LiAlH₄ în eter dietilic anhidru [92], cu obținerea 11-homodrim-8 α -12-diolului **152** cristalin (94%). Sclaradiolul **152** a fost acetilat în condiții standard, obținându-se cu un randament de 98% acetatul de 8 α -hidroxi-11-homodrim-16-il **153**, compus uleios, datele spectrale ale căruia coincid cu cele descrise în lucrarea [87].

În continuare a urmat etapa de deshidratare a hidroxiacetatului **153** cu trifenilfosfină și iod molecular în conformitate cu metoda descrisă de chimiștii spanioli [93]. În rezultatul reacției s-a obținut un amestec, de acetati nesaturați **154-156**, inseparabili cromatografic, care conform datelor RMN și analizei GC-MS se găsesc într-un raport de 64:19:17, majoritar fiind izomerul **154** cu legătura dublă tetrasubstituită, datele spectrale coincid cu cele descrise în lucrarea [94].

Oxidarea amestecului de acetati nesaturați **154-156** cu cromat de sodiu a permis obținerea acetatului de 7-oxo-11-homodrim-8-en-16-il **157**, cu un randament de 60%, structura căreia a fost confirmată în baza datelor spectrale și corespunde cu cea descrisă anterior [94, 95].

La tratarea acetoxicetonei **157** cu *N*-bromosuccinimidă în condiții standard s-a obținut compusul cristalin, acetatul de 12-bromo-7-oxo-11-homodrim-8-en-16-il **158**, cu un randament de 80%. Caracteristicile fizico-chimice ale acestui compus coincid cu cele descrise în literatură [94, 95].



Reagenți și condiții de reacție: **i.** LiAlH₄, Et₂O, t.c., 2 ore, 94%; **ii.** Ac₂O, Py, t.c., 2 ore, 98%; **iii.** PPh₃, I₂, CH₂Cl₂, t.c., 2 ore, 98%; **iv.** Na₂CrO₄, NaOAc, Ac₂O, AcOH, C₆H₆, 60°C, 2 ore, 60%; **v.** NBS, CCl₄, Δ, 2 ore, 80%; **vi.** K₂CO₃, DMAA, t.c., 24 ore, sau MW, 20 min, 76-79%.

Fig. 2.7. Sinteza acetatului de 7-oxo-12-(6-oxo-3-p-tolil-6H-piridazin-1-il)-11-homodrim-8-en-16-il **159**

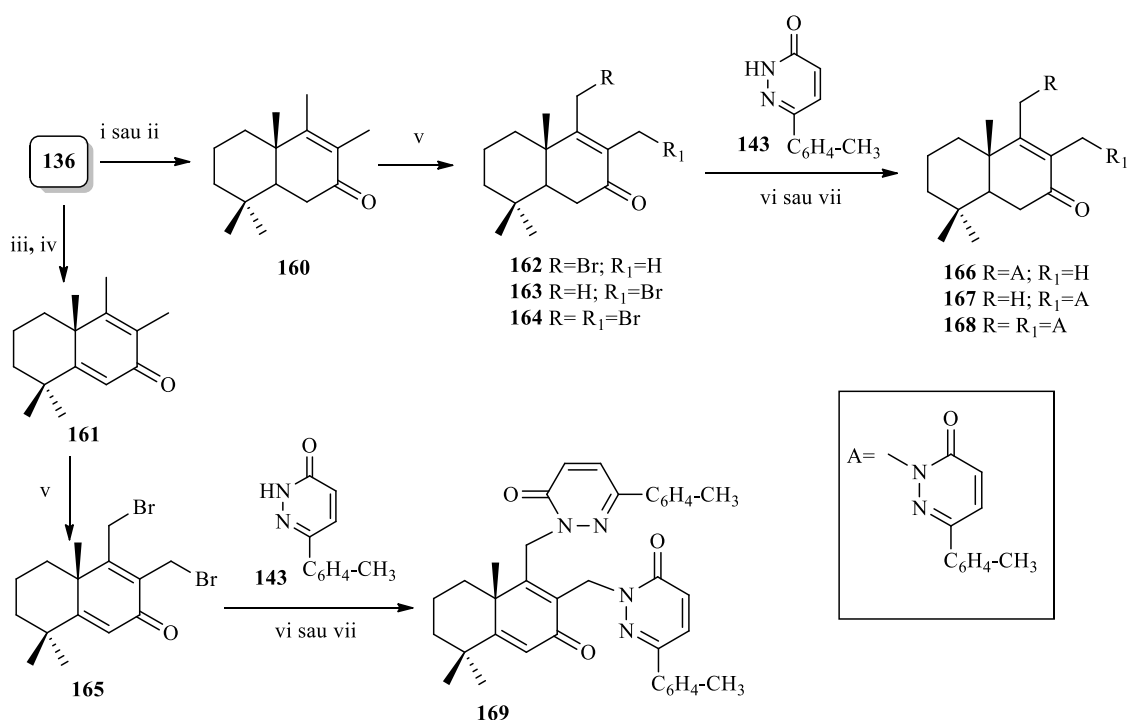
Cuplarea acetoxibromurii **158** cu 6-(*p*-tolil)-3(2*H*)-piridazinona **143** în DMAA în prezența K₂CO₃, atât în condiții clasice, cât și la iradiere cu microunde, a permis obținerea unui compus nou, acetatul de 7-oxo-12-(6-oxo-3-p-tolil-6H-piridazin-1-il)-11-homodrim-8-en-16-il **159**, cu un randament de 75% [96], iar structura acestuia a fost stabilită în baza datelor spectrale (¹H, ¹³C RMN și IR). Trebuie de menționat că metoda iradierii cu microunde este mai eficientă, deoarece timpul de reacție se micșorează considerabil, și randamentul reacției crește ușor (Tabelul 2.1).

În *spectrul IR* al produsului de cuplare sunt prezente benzile caracteristice grupei carbonil la 1662 cm⁻¹, a grupei carbonil din gruparea OAc la 737 și 1227 cm⁻¹, inelului aromatic la 818 cm⁻¹ și grupei C-N la 1591 cm⁻¹. În *spectrul ¹H RMN* sunt prezente semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C-13, C-14 și C-15 la 0.89, 0.92 și 1.15 ppm, semnalul singlet al grupei metil din gruparea acetoxi la 1.97 ppm și a grupării metil legat de inelul aromatic la 2.35 ppm, totodată apar semnalele dublet la 7.18 și 7.52 ppm care confirmă prezența protonilor inelului aromatic, și cele de la 6.91 și 7.60 ppm care confirmă prezența protonilor din inelul pirimidinic. *Spectrul ¹³C RMN* conține semnalele atomilor de carbon cuaternari la 132.3, 167.4 și 198.3, ppm care indică prezența dublei legături C-8, C-9 și a grupei carbonil din poziția C-7 și semnale din regiunea 125.4-159.7 ppm care confirmă prezența inelelor aromatic și pirimidinic.

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.

Cetona drimanică, drim-8-en-7-ona **160** este un compus inițial important pentru sinteza compușilor cu schelet hibrid 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 **160** a fost obținută prin decarboxilarea esterului metilic al acidului 7-oxo-11-homodrim-8-en-16-oic **136** în soluție etanolică de hidroxid de potasiu, conform metodei cunoscute [88, 97]. Această reacție a fost efectuată și la iradiere cu microunde într-un reactor monomod „CEM Inovators in Microwave Technology” într-o cuvă de cuarț, folosind același solvent și reagent - etanol și hidroxid de potasiu. În acest caz randamentul reacției rămâne același, dar timpul de reacție se micșorează de 2 ori (Tabelul 2.1) [98].



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.2.8. Sinteza compușilor drimanici cu fragment *p*-tolil-piridazinonic

Drim-5,8-dien-7-ona **161**- compus cristalin, a fost obținută în două etape din esterul metilic al acidului 7-oxo-11-homodrim-8-en-16-oic **136**, cu un randament total de 86%. Datele spectrale ale cetonei **161** corespund cu cele descrise în lucrarea [97] (Figura 2.8).

În continuare cetonele drimanice **160** și **161** au fost tratate cu NBS în tetraclorură de carbon cu formarea bromurilor: 11-bromo-drim-8-en-7-ona **162**, 12-bromo-drim-8-en-7-ona **163**, 11,12-dibromo-drim-8-en-7-ona **164** și 11,12-dibromo-drim-5,8-dien-7-ona **165**. Raportul acestora în amestec poate fi modificat variind cantitatea de *N*-bromsuccinimidă și durata reacției [80, 95, 99].

Bromurile **162-165** au fost supuse reacției de cuplare cu 6-(*p*-tolil)-3(2*H*)-piridazinona **143**, în mediu bazic (KOH) în *N,N*-dimetilacetamida (DMAA), atât în condiții clasice, cât și la iradiere cu microunde (Figura 2.8). Trebuie de menționat, că a doua metodă este mai eficientă, deoarece timpul de reacție se micșorează considerabil, dar randamentele reacțiilor în unele cazuri cresc ușor (Tabelul 2.1) [98].

Bromurile **162** și **163**, cromatografic inseparabile, aflate în amestec într-un raport de 3:2, au fost supuse reacției de cuplare cu 6-(*p*-tolil)-3(2*H*)-piridazinona **143**. Producții de reacție monosubstituiți 11-(6-oxo-3-*p*-tolil-6*H*-piridazin-1-il)-drim-8-en-7-ona **166** și 12-(6-oxo-3-*p*-tolil-6*H*-piridazin-1-il)-drim-8-en-7-ona **167**, spre deosebire de bromurile inițiale **162** și **163**, au fost separați prin cromatografie pe coloană cu silicagel, randamentul total fiind de 85% [100]. În *spectrul IR* al compusului **166** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei carbonil C-7 la 1660 cm⁻¹, grupei C-N la 1590 cm⁻¹ și inelului aromatic la 817 cm⁻¹. În *spectrul ¹H RMN* sunt prezente semnalele singlet ale grupărilor metil din pozițiile C-13, C-14 și C-15 la 0.89, 0.93 și 1.16 ppm, semnalul singlet al grupei metil de la legătură dublă din poziția C-12 la 1.80 ppm, semnalele dublet monoprotone ale sistemului AB al grupei metilen din poziția C-11 la 4.87 și 5.19 ppm, și a grupării metil legat de inelul aromatic la 2.39 ppm, totodată apar semnalele dublet la 7.24 și 7.59 ppm care confirmă prezența protonilor din inelul aromatic, și cele de la 7.03 și 7.69 ppm care confirmă prezența protonilor din inelul pirimidinic. În *spectrul ¹³C RMN* sunt prezente semnalele atomilor cuaternari de la 159.9, 135.2 și 200.5 ppm care indică prezența dublei legături la atomii de carbon C-8, C-9, a grupei carbonil din poziția C-7 și semnalele din regiunea 125.5-159.7 ppm care confirmă prezența inelului aromatic.

În *spectrul IR* al compusului hibrid **167** sunt prezente benzile caracteristice grupei carbonil C-7 la 1655 cm⁻¹, grupei C-N la 1594 cm⁻¹ și inelului aromatic la 814 cm⁻¹. În *spectrul ¹H RMN* sunt prezente semnalele singlet ale grupărilor metil din pozițiile C-13, C-14 și C-15 la 0.91, 0.94 și 1.15 ppm, semnalul singlet al grupei metil de la legătură dublă din poziția C-11 la 1.89 ppm,

semnalele dublet monoprotone ale grupei metilen din poziția C-12 la 5.05 și 5.13 ppm, și a grupării metil legate de inelul aromatic la 2.37 ppm, totodată apar semnalele dublet la 7.20 și 7.55 ppm care confirmă prezența protonilor inelului aromatic, și cele de la 6.99 și 7.61 ppm care confirmă prezența protonilor din inelul pirimidinic. Semnalele din *spectrul* $^{13}\text{C RMN}$ de la 132.7, 170.6 și 198.2 ppm indică prezența dublei legături la atomii de carbon C-8, C-9 și a grupei carbonil în poziția C-7, iar semnale în regiunea 125.4-159.9 ppm confirmă prezența inelului aromatic.

Tabelul 2.1. Sinteza compușilor drimanici și 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, %
145	1440	75	20	79
159	1440	76	20	79
160	180	98	90	98
166	1440	51	20	51
167	1440	34	20	34
168	1440	80	20	84
169	1440	77	20	82

Dibromurile individuale **164** și **165** la tratare cu 6-(*p*-tolil)-3(2*H*)-piridazinona **143** în aceleași condiții formează 11,12-bis-(6-oxo-3-*p*-tolil-6*H*-piridazin-1-il)-drim-8-en-7-ona **168** și 11,12-bis-(6-oxo-3-*p*-tolil-6*H*-piridazin-1-il)-drim-5,8-dien-7-ona **169** cu randamentele indicate în Tabelul 2.1 [98, 100, 101]. *Spectrul IR* al compusului **168** confirmă structura acestuia prin prezența benzilor de absorbție a grupei carbonil C-7 la 1663 cm^{-1} , grupei C-N la 1594 cm^{-1} și inelului aromatic la 810 cm^{-1} . În *spectrul* $^1\text{H RMN}$ sunt prezente semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C-13, C-14 și C-15 la 0.93, 0.95 și 1.21 ppm, semnalele dublet monoprotone ale grupei metilen din pozițiile C-11 și C-12 la 5.14, 5.30 ppm și 5.07, 5.24 ppm, ale grupărilor metil legate de inelul aromatic la 2.32 și 2.37 ppm, totodată apar semnalele dublet la 7.12, 7.17, 7.42 și 7.47 ppm care confirmă prezența protonilor din inelele aromatice, și cele de la 6.71, 6.89, 7.36 și 7.55 ppm care confirmă prezența protonilor din inelele pirimidinice. *Spectrul* $^{13}\text{C RMN}$ confirmă prezența atomilor de carbon cuaternari din pozițiile C-8, C-9 și C-7 prin semnalele de la 134.6, 163.6 și 198.5 ppm și cele ale atomilor de carbon din inelele aromatice și pirimidinice de la 125.4-159.3 ppm.

Spectrul IR al compusului **169** confirmă structura acestuia prin prezența benzilor de absorbție a grupei carbonil C-7 la 1652 cm^{-1} , a legăturilor duble tetrasubstituite la 1630 cm^{-1} ,

grupeii C-N la 1587 cm^{-1} și inelului aromatic la 813 cm^{-1} . În *spectrul* $^1\text{H RMN}$ sunt prezente semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C-13, C-14 și C-15 la 1.24, 1.31 și 1.47 ppm, semnalele dublet monoprotoneice ale grupelor metilen din pozițiile C-11 și C-12 la 5.24, 5.28 ppm și 5.44, 5.48 ppm, a grupărilor metil legate de inelele aromatice la 2.31 și 2.35 ppm, totodată apar semnalele dublet la 7.11, 7.13, 7.43 și 7.57 ppm, care confirmă prezența protonilor din inelele aromatice și cele de la 6.81, 6.95, 7.42 și 7.57 ppm care confirmă prezența protonilor din inelele pirimidinice. Semnalele de la 135.0, 159.9 și 185.4 ppm din *spectrul* $^{13}\text{C RMN}$ indică prezența legăturii duble la atomii de carbon C-8, C-9 și a grupei carbonil în poziția C-7, iar semnalele din regiunea 125.4-159.4 ppm confirmă prezența inelelor aromatice și pirimidinice. Structura și stereochemia compusului **169** a fost definitiv confirmată prin metoda difracției cu raze X pe monocristal [98, 102]. Conform studiului cu raze X pe monocristal (roentgenostructural), compusul **169** cristalizează în grupul spațial C2 al sistemului monoclinic, care cuprinde două cristalograme asimetrice cu entități moleculare chimic echivalente (notate A și B) (Figura 2.9). Un fragment azaheterociclic din molecula A, precum și în molecula B, s-a dovedit a fi distorsionat în două poziții în raport de 1:1.

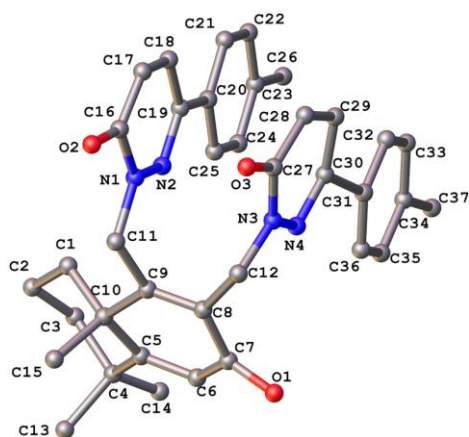


Fig. 2.9. Structura moleculară a compusului **169**. Atomii de hidrogen sunt omiși pentru claritate

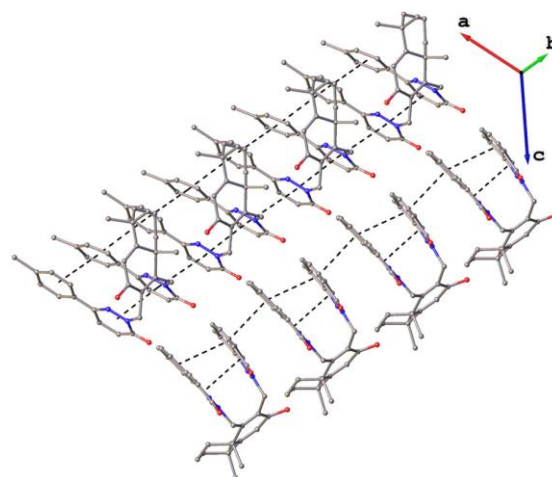


Fig. 2.10. Proiecția a două coloane asimetrice în structura cristalină a compusului **169**

Structura cristalină a compusului **169** rezultă din împachetarea paralelă a două coloane asimetrice supramoleculare care se întind de-a lungul axei cristalografice b, așa cum se arată în Figura 2.10. Fiecare coloană este construită datorită unui sistem de interacțiuni intramoleculare și intermoleculare de tip π - π . Distanțele centroid-centroide se află într-un interval de $3.327 \div 4.149\text{ \AA}$.

La interacțiunea bromurilor **162-165** cu 6-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona **144** în mediu bazic, nu se formează compușii cu schelet hibrid driman-piridazinonici doriți. Acest fapt

se datorează unui sistem saturat neconjugat al piridazinonei **144** care scade substanțial reactivitatea legăturii N-H.

Toți compușii obținuți au fost testați *in vitro* pe cinci tulpini de fungi și două specii de bacterii. Valorile concentrației minime inhibitorie (CMI) ale compușilor menționați sunt rezumate în Tabelul 2.2.

Tabelul 2.2. Rezultatele testării *in vitro* a activității antibacteriene și antifungice a compușilor **145, 146, 159, 166-169**

Compus	CMI ($\mu\text{g/mL}$)						
	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Fusarium solani</i>	<i>Penicillium chrysogenum</i>	<i>Penicillium frequentans</i>	<i>Alternaria alternata</i>	<i>Bacillus polymyxa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
145	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
146	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	4	4
159	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
166	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
167	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	48	48
168	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
169	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.032	0.032
Caspofungin	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	-	-
Kanamycin	-	-	-	-	-	3	3

Compusul spiro **146** manifestă activitate antifungică medie cu valorile CMI egale cu 3.5 $\mu\text{g/mL}$, aceasta fiind de 14 ori mai slabă în comparație cu compusul de referință Caspofungin (0.25 $\mu\text{g/mL}$), și activitate antibacteriană bună cu valorile CMI egale cu 4 $\mu\text{g/mL}$, în comparație cu compusul de referință Kanamycin (3 $\mu\text{g/mL}$).

Compusul **169**, 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 $\mu\text{g/mL}$) [103].

Compusul **167**, care este format dintr-un schelet diazinic 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 **166** și **168** nu manifestă activitate inhibitorie împotriva tulpinilor studiate de bacterii și fungi (Figura 2.11).

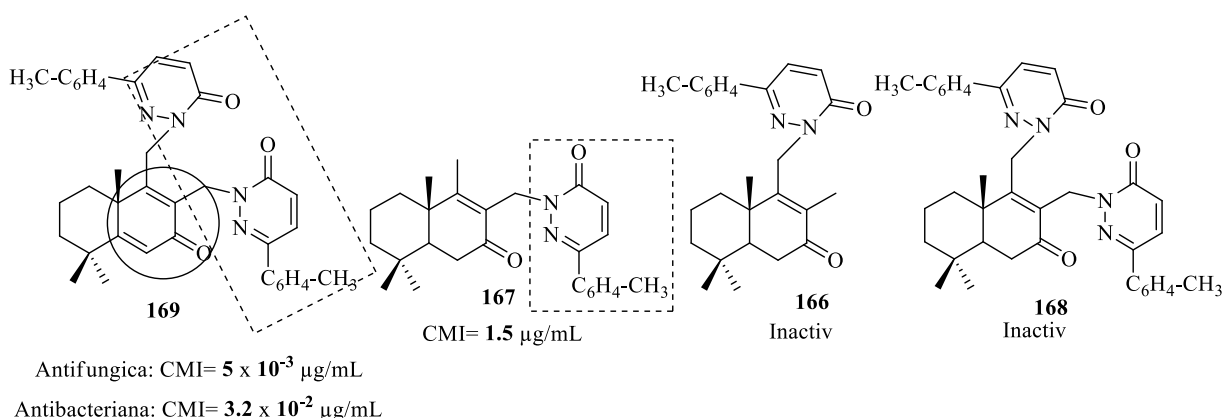


Fig. 2.11. Relația structură-activitate antifungică și antibacteriană în seria sesquiterpenoidelor drimanice cu fragment azaheterociclic

Din datele prezentate mai sus putem concluziona, că scheletul chinonic și substituția atomilor de brom prin fragmente diazinice în compusul **165** sunt responsabile pentru activitatea antifungică și antibacteriană înaltă a acestuia. Se poate de asemenea concluziona că localizarea fragmentului diazinic în poziția C-12 a scheletul drimanic este determinantă deoarece compusul **166**, care conține substituentul diazinic în poziția C-11 este inactiv.

Prin urmare, pornind de la sclareolida **4**, comercial accesibilă, în câteva etape a fost obținută o serie de compuși drimanici și homodrimanici cu fragment piridazinonic. Structurile acestor compuși au fost confirmate prin spectroscopie RMN, spectrometrie de masă și difracție cu raze X pe monocristal. Evaluarea *in vitro* a activităților antibacteriene și antifungice ale compușilor hibridi cu schelet terpenic și azaheterociclic pe cinci tulpini de funghi 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

Sesquiterpenoidele drimanice și homodrimanice sunt o clasă de compuși naturali cu un spectru larg de activități biologice, cum ar fi antifungică, antibacteriană, citotoxică și altele [78]. Prezența atomului de azot într-o moleculă este de obicei însoțită fie de apariția unor activități noi, fie de intensificarea unor activități inițiale caracteristice pentru terpenoidele native.

Până în prezent au fost descrise doar câteva sinteze ale unor amine drimanice și homodrimanice. Astfel, Urones și col. [104] au obținut dihidroxiamina **170** și derivații acesteia, iar Barrero și col. [105] – hidroxilamina **171**. Mai târziu, 11-aminodrim-7-ena **172** a fost sintetizată din drimenol **173** de către autorii [106-108]. Recent, 12-amino-11-dihomodrim-8-ol

174 și produșii săi de deshidratare **175** și **176** au fost sintetizați din sclareolida **4** [109], iar 13-amino-14,15-dinorlabd-8-ena **177** a fost obținută din sclareol **132** [110] (Figura 2.12).

În literatura de specialitate sunt puține exemple în care sunt descrise sinteze ale aminelor drimanice și homodrimanice funcționalizate în poziția C-7 a ciclului B [104].

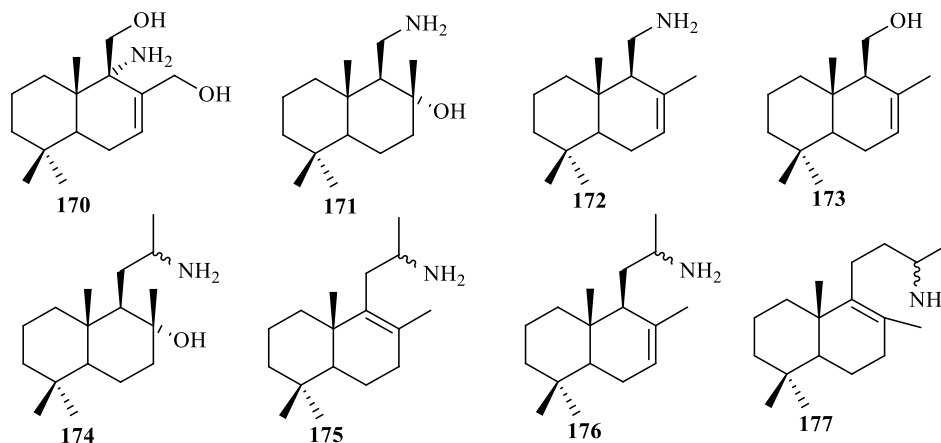


Fig.2.12. Amine norlabdanice și precursorii acestora

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.

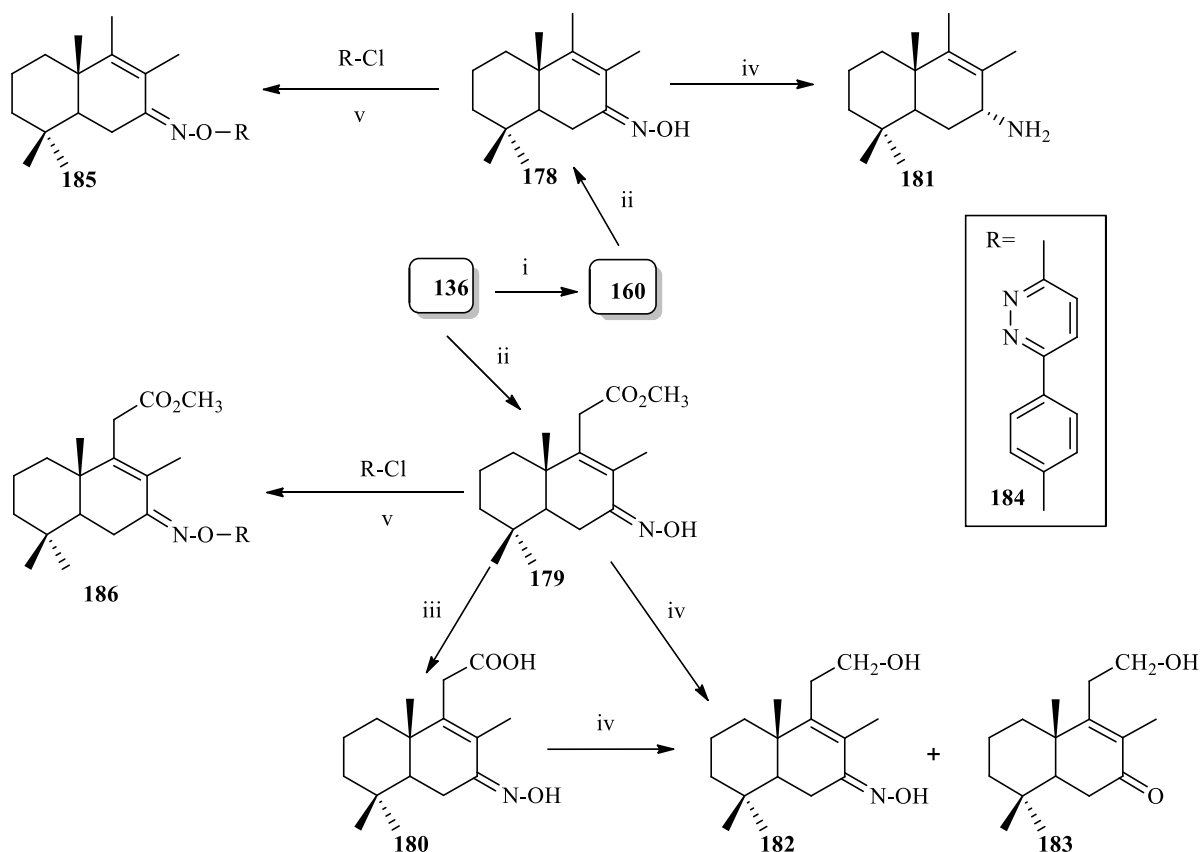
Datorită grupei carbonil reactive din poziția C-7, cetoesterul **136** și drimenona **160** sunt compuși intermediari importanți pentru sinteza compușilor drimanici și homodrimanici cu conținut de azot în poziția menționată a ciclului B, inclusiv a celor ce conțin fragmentul *p*-tolil-piridazinic.

Drim-8-en-7-ona **160** a fost obținută prin saponificarea-decarboxilarea esterului metilic al acidului 7-oxo-11-homodrim-8-en-16-oic **136** conform schemei descrise în Figura 2.8.

Cetonele **136** și **160** la tratare cu clorhidrat de hidroxilamină într-un amestec din etanol:piridină (raport de 1:1) formează oxima drim-8-en-7-onei **178** (98%) și esterul metilic al acidului 7-hidroxilimino-11-homodrim-8-en-16-oic **179** (98%), compuși cristalini (Figura 2.13) [111].

În *spectrul IR* al oximei drimanice **178** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei C=N la 1626 cm^{-1} , conjugată cu legătura dublă 1614 cm^{-1} și cele ale grupei hidroxil la 3257 și 950 cm^{-1} . În *spectrul $^1\text{H RMN}$* sunt prezente: un semnal singlet ale grupelor metil atașate la atomii de carbon din pozițiile C-13, C-14 și C-15 la 0.98 ppm, două semnale singlet ale grupelor metil C-11 și C-12 de la legătura dublă la 1.81 și 1.86 ppm, și semnalul singlet caracteristic protonului din grupa hidroxil a grupării oximice la 9.86 ppm. *Spectrul $^{13}\text{C RMN}$*

confirmă prezența în molecula acestui compus a atomilor de carbon metilici din pozițiile C-11 (13.7 ppm), C-12 (13.2 ppm), C-13 (21.2 ppm), C-14 (32.7 ppm) și C-15 (17.7 ppm), totodată în spectru sunt prezente semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-4 (33.3 ppm), C-8 (122.3 ppm), C-9 (151.1 ppm), C-10 (39.0 ppm) și cel al atomului de carbon oximic din poziția C-7 (158.4 ppm).



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% (**181**), 55-60% (**182**) și 10-12% (**183**); **v.** NaH, THF, t.c., 5-7 ore, 79-88%.

Fig.2.13. Sinteza compușilor drimanici și homodrimanici cu conținut de azot în poziția C-7 a ciclului B

În *spectrul IR* al oximei homodrimanice **179** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei carbonil din gruparea esterică la 1725 și 1161 cm^{-1} , ale grupei C=N la 1629 cm^{-1} și ale grupei hidroxil din gruparea oximică la 3257 și 955 cm^{-1} . În *spectrul ^1H RMN* sunt prezente: un semnal singlet al grupelor metil din pozițiile C-13, C-14 și C-15 la 0.95 ppm, a grupei metil din poziția C-12 la 1.82 ppm și a grupei metil din gruparea esterică la 3.69 ppm, două semnale dublet monoprotone ale sistemului AB ale grupei metilen din poziția C-11 la 3.19 și 3.29 ppm, și un semnal singlet al protonului din grupa oximică la 9.39 ppm. *Spectrul ^{13}C*

RMN confirmă prezența în molecula acestui compus a atomilor de carbon din grupele metil C-13 (32.6 ppm), C-14 (21.2 ppm) și C-15 (18.3 ppm), din grupa metil esterică (51.9 ppm). Totodată în spectru sunt prezente: semnalul atomului de carbon cuaternar C-16 din gruparea esterică la 171.9 ppm, semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți aflați la legătura dublă C-8 (127.1 ppm), C-9 (146.5 ppm), și al atomului de carbon C-7 (158.1 ppm).

În continuare oxima homodrimanică **179** a fost supusă reacției de saponificare la reflux în soluție alcoolică de KOH timp de 3 ore, cu formarea acidului 7-hidroxilimino-11-homodrim-8-en-16-oic **180**, obținut cu un randament de 95%, compus cristalin [111]. Spectrul *IR* al oximei **180** conține benzi de absorbție caracteristice pentru grupa carbonil din gruparea carboxil (1689 cm^{-1}), grupa C=N (1620 cm^{-1}), și grupele hidroxil din grupările carboxil și oximică (3670, 3239, 1241 și 1216 cm^{-1}). În *spectrul* $^1\text{H RMN}$ sunt prezente: un semnal singlet caracteristic grupelor metil din pozițiile C-13, C-14 și C-15 la 0.88 ppm, cel al grupei metil din poziția C-12 la 1.72 ppm, un semnal dublet al protonului din poziția C-5 la 1.13 ppm, două semnale dublet monoprotone ale sistemului AB ale grupei metilen din poziția C-11 la 3.10 și 3.17 ppm, un semnal singlet al protonului din grupa oximică la 10.78 ppm și semnalul singlet al protonului din gruparea carboxil la 12.15 ppm. *Spectrul* $^{13}\text{C RMN}$ confirmă prezența în molecula acestui compus a atomilor de carbon primari din grupele metil C-13 (32.5 ppm), C-14 (21.0 ppm) și C-15 (18.0 ppm). Concomitent în spectru sunt prezente: semnalul atomului de carbon C-16 din gruparea carboxil la (172.5 ppm), semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți localizați la legătura dublă C-8 (126.3 ppm), C-9 (145.0 ppm) și al atomului de carbon C-7 (155.5 ppm).

Oximele **178-180** au fost supuse reacției de reducere cu alumohidru de litiu (LiAlH_4) în tetrahidrofuran anhidru (THF). În cazul oximei drimanică **178** se formează drim-8-en-7 α -amina **181**, cu un randament de 51%, compus cristalin. În *spectrul IR* al aminei **181** sunt prezente benzile caracteristice grupei amină (3279, 1569 cm^{-1}). În *spectrul* $^1\text{H RMN}$ sunt prezente semnalele singlet ale grupelor metil ale atomilor de carbon din pozițiile C-11, C-12, C-13, C-14 și C-15 la 1.49, 1.59, 0.86, 0.82 și 0.96 ppm, un semnal singlet ale grupei metine legat de grupa amină la 3.16 ppm, și un semnal singlet a doi atomi de hidrogen ale grupei amină la 2.07 ppm. *Spectrul* $^{13}\text{C RMN}$ confirmă prezența în molecula acestui compus a grupelor metil din pozițiile C-11 (13.1 ppm), C-12 (16.1 ppm), C-13 (21.5 ppm), C-14 (33.0 ppm) și C-15 (19.5 ppm), totodată în spectru sunt prezente semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-4 (32.9 ppm), C-8 (127.9 ppm), C-9 (139.1 ppm), C-10 (38.9 ppm) și atomul de carbon legat de grupa amină din poziția C-7 (54.4 ppm).

În cazul reducerii oximelor homodrimanice **179** și **180** 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 **182**, și 16-hidroxi-11-homodrim-8-en-7-ona **183**, cu randamente în raport de 55% : 10% în cazul oximei **179** și de 60% :12% în cazul oximei **180**.

Alte încercări de a reduce grupa oximică din moleculele compușilor **179** și **180** până la grupare amină nu s-au încheiat cu succes, probabil din cauza impedimentelor sterice care apar în moleculele oximelor homodrimanice menționate **179** și **180**, spre deosebire de molecula oximei drimanice **178**.

În *spectrul IR* al oximei **182** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei C=N (1611 cm^{-1}) și cele ale grupelor hidroxil (3280 și 1028 cm^{-1}). În *spectrul $^1\text{H RMN}$* sunt prezente: un semnal singlet al grupelor metil din pozițiile C-13, C-15 la 0.88 ppm și C-14 la 0.87 ppm, a grupei metil din poziția C-12 la 1.77 ppm, și cele ale grupelor hidroxil, din gruparea oximică la 10.72 ppm și $-\text{CH}_2\text{-OH}$ la 4.66 ppm. *Spectrul $^{13}\text{C RMN}$* confirmă prezența în molecula acestui compus a atomilor de carbon primari din grupele metil din pozițiile C-13 (33.1 ppm), C-14 (21.6 ppm) și C-15 (18.9 ppm), totodată în spectru sunt prezente: semnalul atomului de carbon C-16 (60.9 ppm), semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți localizați la legătura dublă C-8 (125.3 ppm), C-9 (148.9 ppm), și al atomului de carbon C-7 (148.9 ppm).

În *spectrul IR* al hidroxicetonei **183** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei carbonil (1664 cm^{-1}) și cele ale grupei hidroxil (3456 și 1074 cm^{-1}). În *spectrul $^1\text{H RMN}$* sunt prezente semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C-13, C-14 și C-15 la 0.90, 0.86 și 1.07 ppm, cel al grupei metil din poziția C-12 la 1.78 ppm. *Spectrul $^{13}\text{C RMN}$* confirmă prezența în molecula acestui compus a atomilor de carbon din grupele metil C-13 (32.4 ppm), C-14 (21.2 ppm) și C-15 (18.1 ppm). Concomitent în spectru sunt prezente: semnalul atomului de carbon C-16 (61.2 ppm), semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți de la legătura dublă C-8 (131.5 ppm), C-9 (163.5 ppm), și cel al grupei carbonil din poziția C-7 (200.0 ppm).

În continuare ne-am propus să realizăm reacția de cuplare a aminei drimanice **181** cu halogenura azaheterociclică **184** 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 **178** și **179** cu 3-cloro-6-*p*-tolil-piridazina **184** în THF în prezența hidrurii de sodiu (NaH) în conformitate cu metoda descrisă în lucrarea [112]. În rezultatul acestei reacții s-a obținut O-(3-*p*-tolil-6H-piridazin-1-il)oxima drim-8-en-7-onei **185** (81%) și esterul metilic al acidului O-(3-*p*-tolil-6H-piridazin-1-il)oxim-11-homodrim-8-en-16-oic **186** (79%), ambii compuși cristalini [113].

În *spectrul IR* al compusului **185** sunt prezente benzile caracteristice grupei C=N la 1661 cm^{-1} , grupei N-N din fragmentul pirimidinic la 1418 cm^{-1} , grupei N-O la 917 cm^{-1} și inelului aromatic la 810 cm^{-1} . În *spectrul $^1\text{H RMN}$* sunt prezente: un semnal singlet ale grupărilor metil din pozițiile C-13, C-14 la 0.96 ppm, C-15 la 0.97 ppm, două semnale singlet ale grupelor metil C-11 și C-12 de la legătura dublă la 1.80 și 1.91 ppm, și a grupării metil legat de inelul aromatic la 2.40 ppm. În același timp apar semnalele dublet la 7.29 și 7.91 ppm care confirmă prezența protonilor din inelul aromatic, și cele de la 7.68 și 7.84 ppm care confirmă prezența protonilor din inelul pirimidinic. În *spectrul $^{13}\text{C RMN}$* semnalele singlet la 155.3, 121.9 și 162.8 ppm indică prezența atomilor de carbon C-9 și C-8 aflați la legătura dublă și cel al atomului de carbon oximic din poziția C-7, apar semnale în regiunea 126.6-139.4 ppm ce confirmă prezența atomilor de carbon aromatici, iar semnalele singlet de la 167.7, 155.9, 127.2 și 115.3 ppm confirmă prezența atomilor de carbon din inelul diazinic.

În *spectrul IR* al compusului **186** sunt prezente benzile caracteristice grupei carbonil din gruparea esterică (1736 și 1164 cm^{-1}), grupei C=N la 1548 cm^{-1} , grupei N-N din fragmentul pirimidinic la 1421 cm^{-1} , grupei N-O la 916 cm^{-1} și grupei fenil la 818 cm^{-1} . În *spectrul $^1\text{H RMN}$* sunt prezente: un semnal singlet ale grupărilor metil din pozițiile C-13, C-14, C-15 la 0.97 ppm, C-12 la 1.93 ppm, a grupării metil legate de inelul aromatic la 2.41 ppm, și a grupei metil din gruparea esterică la 3.71. Totodată apar semnalele dublet la 7.30 și 7.91 ppm care confirmă prezența protonilor din inelul aromatic, iar cele de la 7.67 și 7.85 ppm confirmă prezența protonilor din inelul pirimidinic. În *spectrul $^{13}\text{C RMN}$* semnalele de la 150.3, 126.6 și 162.5 ppm indică prezența atomilor de carbon C-9 și C-8 de la dubla legătură și a celui oximic din poziția C-7, iar atomul de carbon C-16 este reprezentat de semnalul de la 171.5 ppm. Semnalele din regiunea 126.6-133.4 ppm confirmă prezența atomilor de carbon din inelul aromatic, iar semnalele de la 167.6, 156.2, 127.3 și 115.3 ppm confirmă prezența atomilor de carbon din inelul diazinic.

Toți compușii obținuți au fost testați *in vitro* pe cinci tulpini de fungi și două specii de bacterii [114]. Valorile concentrației minime inhibitorie (CMI) ale compușilor menționați sunt prezentate în Tabelul 2.3.

Hidroxioxima **182** și hidroxicetona **183** au demonstrat o activitate antifungică pronunțată cu valorile CMI egale cu 12.5×10^{-2} $\mu\text{g/mL}$ și 9.4×10^{-2} $\mu\text{g/mL}$, respectiv, aceasta fiind de câteva ori mai mare în comparație cu compusul de referință Caspofungin (0.25 $\mu\text{g/mL}$), și activitate antibacteriană pronunțată cu valorile CMI egale cu 0.50 $\mu\text{g/mL}$ și 0.25 $\mu\text{g/mL}$, respectiv, în comparație cu compusul de referință Kanamycin (3 $\mu\text{g/mL}$).

Oxima drimanică **178** a manifestat activitate antifungică și antibacteriană moderată cu valorile CMI egale cu 8 $\mu\text{g/mL}$ și 9 $\mu\text{g/mL}$, în comparație cu compușii de referință Caspofungin (0.25 $\mu\text{g/mL}$) și Kanamycin (3 $\mu\text{g/mL}$).

Tabelul 2.3. Rezultatele testării *in vitro* a activității antibacteriene și antifungice a compușilor **178-183**

Compus	CMI ($\mu\text{g/mL}$)						
	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Fusarium solani</i>	<i>Penicillium chrysogenum</i>	<i>Penicillium frequentans</i>	<i>Alternaria alternata</i>	<i>Bacillus polymyxa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
178	8	-	-	8	8	9	9
179	>24	-	-	>24	>24	>128	>128
180	>24	-	-	>24	>24	>128	>128
181	>32	>32	>32	>32	>32	256	256
182	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125	0.50	0.50
183	0.094	0.094	0.094	0.094	0.094	0.25	0.25
184	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
185	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
Caspofungin	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	-	-
Kanamycin	-	-	-	-	-	3	3

Astfel, ca rezultat al cercetărilor realizate, au fost sintetizați șapte compuși drimnici și homodrimnici 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 antifungică și antibacteriană pronunțată, iar unul manifestă activitate antifungică și antibacteriană moderată.

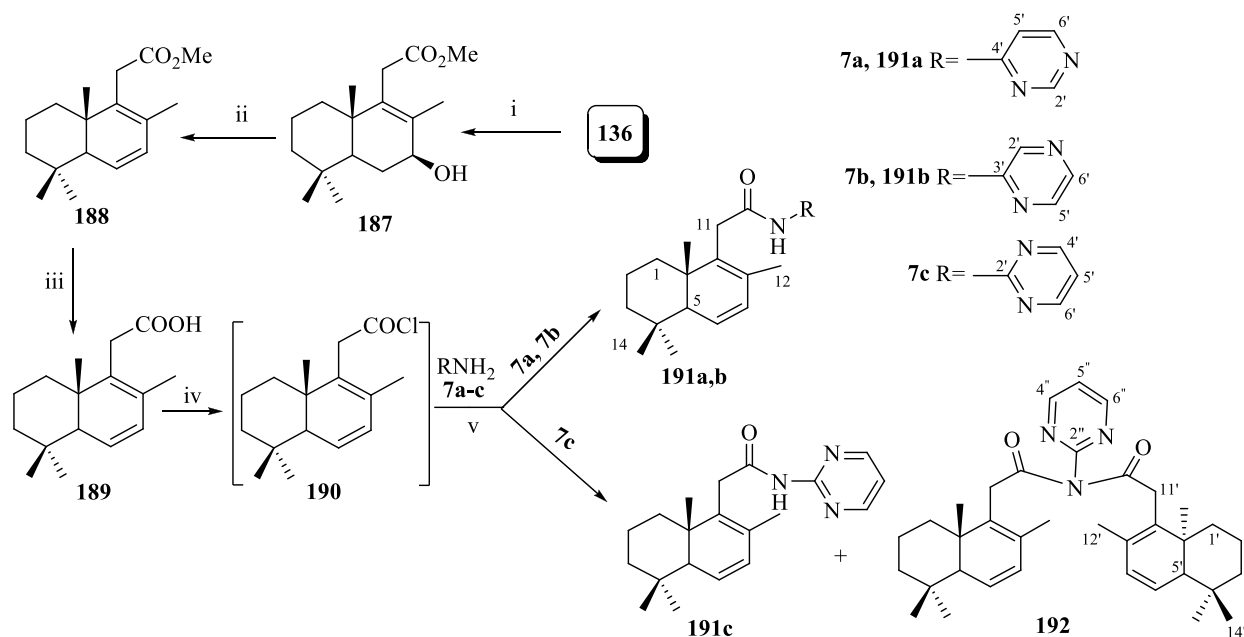
2.3. Sinteza compușilor homodrimnici cu fragment aminopirimidinic și aminopirazinic

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 homodrimnice cu fragment heterociclic, a fost realizată sinteza compușilor homodrimnici cu fragment pirimidinic și pirazinic.

Inițial esterul metilic al acidului 7-oxo-11-homodrim-8-en-16-oic **136** a fost redus cu NaBH_4 în prezență de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (Figura 2.14). Reacția decurge în mod regio- și stereoselectiv cu formarea esterului metilic al acidului 7 β -hidroxi-11-homodrim-8-en-16-oic **187**, cu un

randament de 97%. Datele spectrale ale acestui compus corespund cu cele descrise anterior [89, 95].

Deshidratarea hidroxiesterului **187** a fost realizată prin tratare cu acid sulfuric concentrat în mediu de tetrahidrofuran, condiții care favorizează reacția de eliminare 1,4- cu formarea esterului metilic al acidului 11-homodrim-6,8-dien-16-oic **188** (89%), structura căruia a fost confirmată în baza datelor spectrale și corespunde cu cele descrise anterior [89, 95].



Reagenți și condiții de reacție: **i.** NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, CH_3OH , 0.5 ore, 97%; **ii.** H_2SO_4 , THF, 24 ore, 89%; **iii.** KOH , EtOH, 50°C , 3 ore, 96%; **iv.** C_6H_6 (anhidru), $(\text{COCl})_2$, Δ , 2 ore; **v.** CH_2Cl_2 , 40°C , 5-10 ore, 25-69%.

Fig.2.14. Sinteza compușilor homodrimanici cu fragment pirimidinic și pirazinic

În continuare esterul **188** a fost supus reacției de saponificare la reflux în soluție etanolică de KOH cu formarea acidului 11-homodrim-6,8-dien-16-oic **189** (96%). *Spectrul IR* al acidului **189** conține benzi de absorbție caracteristice grupei carboxil la 1701 cm^{-1} și legăturii duble la 1583 și 941 cm^{-1} . În *spectrul $^1\text{H RMN}$* sunt prezente semnalele singlet ale grupărilor metil din pozițiile C-12, C-13, C-14 și C-15 la 1.74, 0.82, 0.98 și 0.95 ppm, semnalele dublet de dublete ale protonilor aflați la legătura dublă în poziția C-6 la 5.80 ppm și C-7 la 5.85 ppm și semnalele dublet monoprotoneice ale grupei metilen din poziția C-11 la 3.06 și 3.19 ppm. *Spectrul $^{13}\text{C RMN}$* al acestui compus confirmă prezența grupei carboxil la 178.5 ppm, semnalul atomilor de carbon localizați la legăturile duble C-6 (128.2 ppm), C-7 (129.1 ppm), C-8 (128.8 ppm) și C-9 (135.6 ppm).

Tratarea acidului **189** *in situ* cu clorură de oxalil în benzen anhidru a condus la clorura acidului 11-homodrim-6,8-dien-16-oic **190**, care în continuare a fost supusă reacțiilor de cuplare cu 4-aminopirimidina **7a**, aminopirazina **7b** și 2-aminopirimidina **7c** în clorură de metilen la agitare [115].

În cazul 4-aminopirimidinei **7a** și aminopirazinei **7b** au fost obținute doar *mono*-acilamidele **191a** și **191b**, cu randamente de 69% și 35%, respectiv (Figura 2.17). În *spectrul IR* al amidei **191a** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei amină secundară la 3242 cm^{-1} , grupei carbonil din gruparea amidică la 1705 cm^{-1} , grupelor C-N la 1571 și 1505 cm^{-1} , legăturilor duble din ciclul pirimidinic la 1157 și 750 cm^{-1} . În *spectrul $^1\text{H RMN}$* sunt prezente semnalele singlet ale grupărilor metil din pozițiile C-12, C-13, C-14 și C-15 la 1.81, 0.96, 0.95 și 0.84 ppm, semnalul singlet al protonului din grupa amino la 8.41 ppm, semnalele dublet de dublete ale protonilor aflați la legătura dublă în poziția C-6 la 5.89 ppm și C-7 la 5.95 ppm, semnalele dublet monoprotone ale grupei metilen din poziția C-11 la 3.12 și 3.35 ppm. Totodată apar dublete în regiunea 8.23-8.86 ppm ce confirmă prezența protonilor din ciclul pirimidinic. În *spectrul $^{13}\text{C RMN}$* sunt vizibile semnalele 128.8, 129.5, 130.6 și 136.3 ppm care indică prezența atomilor de carbon C-6, C-7, C-8 și C-9 localizați la legătura dublă, semnalul singlet de la 171.0 ppm care indică prezența grupei amide, și semnale în regiunea 110.1-158.0 ppm care confirmă prezența inelului pirimidinic.

În *spectrul IR* al amidei **191b** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei amine secundare la 3115 cm^{-1} , grupei carbonil din gruparea amidă la 1690 cm^{-1} , grupelor C-N la 1593 și 1514 cm^{-1} , legăturilor duble din ciclul pirazinic la 1150 și 974 cm^{-1} . În *spectrul $^1\text{H RMN}$* sunt prezente semnalele singlet ale grupărilor metil din pozițiile C-12, C-13, C-14 și C-15 la 1.65, 0.92, 0.90 și 0.77 ppm, semnalul singlet al protonului din grupa amino la 11.90 ppm, semnalele dublet de dublete ale protonilor aflați la legătura dublă în poziția C-6 la 5.78 ppm și C-7 la 5.88 ppm, semnalele dublet monoprotone a grupei metilen din poziția C-11 la 3.00. Concomitent apar dublete în regiunea 7.73-8.15 ppm care confirmă prezența protonilor din ciclul pirazinic. În *spectrul $^{13}\text{C RMN}$* semnalele de la 127.6, 129.8, 127.5 și 137.5 ppm indică prezența atomilor de carbon C-6, C-7, C-8 și C-9 de la legăturile duble, semnalul singlet la 173.4 ppm indică prezența grupei amide, iar semnale din regiunea 130.8-154.0 ppm confirmă prezența inelului pirazinic.

Iar în cazul 2-aminopirimidinei **7c** au fost obținuți doi produși de reacție: *mono*-acilamida **191c** (40%) și *bis*-acilamida **192** (25%). În *spectrul IR* al *mono*-acilamidei **191c** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei amine la 3220 cm^{-1} , grupei carbonil din gruparea amidă la 1689 cm^{-1} , grupelor C-N la 1577, 1512 cm^{-1} , legăturilor duble din ciclul pirimidinic la 1189 și 804 cm^{-1} . În *spectrul $^1\text{H RMN}$* sunt prezente semnalele singlet ale grupărilor metil din pozițiile

C-12, C-13, C-14 și C-15 la 1.80, 0.95, 0.94 și 0.84 ppm, semnalul singlet al grupei amine la 8.67 ppm, semnalele dublet de dublete ale protonilor aflați la legătura dublă C-6-C-7 la 5.86 ppm și la 5.92 ppm, semnalele dublet monoprotone ale grupei metilen din poziția C-11 la 3.24 și 3.40 ppm. În același timp apar semnalele singlet la 7.01 și 8.61 ppm care confirmă prezența protonilor din ciclul pirimidinic. În *spectrul* ^{13}C RMN semnalele de la 128.9, 129.0, 130.0 și 137.1 ppm indică prezența atomilor de carbon C-6, C-7 și C-8, C-9 localizați la legăturile duble, semnalul de la 169.6 indică prezența grupei amide, apar semnale în regiunea 116.6-158.4 ppm care confirmă prezența inelului pirimidinic.

În *spectrul IR* al *bis*-acilamidei **192** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupelor carbonil la 1708 cm^{-1} , grupelor C-N la 1572 cm^{-1} , legăturilor duble din ciclul pirimidinic la 1151 și 751 cm^{-1} . În *spectrul* ^1H RMN sunt prezente semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C-12, C-12' (1.67 ppm), C-13, C-13' (0.94 ppm), C-14, C-14' (0.91 ppm), C-15, C-15' (0.77 ppm), semnalele dublet de dublete ale protonilor aflați la legătura dublă în poziția C-6, C-6' la 5.76 ppm și C-7, C-7' la 5.84 ppm, semnalele dublet monoprotone ale grupelor metilen din poziția C-11 și C-11' la 3.26 și 3.37 ppm. Totodată apar dublete la 7.36-8.88 ppm care confirmă prezența protonilor din ciclul pirimidinic. În *spectrul* ^{13}C RMN semnalele singlet la 128.0, 129.0, 128.7 și 136.2 ppm indică prezența atomilor de carbon C-6, C-6', C-7, C-7', C-8 C-8' și C-9, C-9' localizați la legăturile duble, semnalul de la 173.9 indică prezența grupelor carbonil, apar semnale în regiunea 120.4-159.8 ppm ce confirmă prezența inelului pirimidinic.

Toate amidele *N*-substituite sunt rezultatul condensării grupărilor amine primare cu clorura de acil **190**. La rândul lor, toate amidele secundare pot reacționa din nou cu clorură de acil, dar, conform datelor experimentale, numai *mono*-acilamida **191c** suferă o *bis*-acilare cu formarea *bis*-acilamidei **192**. 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 pentru amidele **191a-c** prezintă de asemenea delocalizarea spre ciclul aromatic astfel încât substituenții determină reactivitatea lor. Probabil și timpul de reacție este important pentru parcurgerea *bis*-acilării.

Toți compușii obținuți au fost testați *in vitro* pe cinci tulpini de fungi și două specii de bacterii. Valorile concentrației minime inhibitorii (CMI) ale compușilor menționați sunt rezumate în Tabelul 2.4.

Hidroxiesterul intermediar **187** a demonstrat activitate antifungică pronunțată cu valorile CMI egale cu 3.2×10^{-2} $\mu\text{g/mL}$, acestea fiind de opt ori mai mare în comparație cu compusul de

referință Caspofungin (0.25 µg/mL), și activitate antibacteriană pronunțată cu valorile CMI egale cu 9.4×10^{-2} µg/mL, în comparație cu compusul de referință Kanamycin (3 µg/mL).

Tabelul 2.4. Rezultatele testării *in vitro* a activității antibacteriene și antifungice a compușilor **187**, **189**, **191a-c**, **192**

Compu și	CMI (µg/mL)						
	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Fusarium solani</i>	<i>Penicillium chrysogenum</i>	<i>Penicillium frequentans</i>	<i>Alternaria alternata</i>	<i>Bacillus polymyxa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
187	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032	0.094	0.094
189	>24	>24	>24	>24	>24	<192	<192
191a	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
191b	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
191c	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
192	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
Caspofungin	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	-	-
Kanamycin	-	-	-	-	-	3	3

Prin urmare, pornind de la cetoesterul **136**, printr-o secvență de transformări a fost obținută o serie de compuși homodrimanici cu fragment pirimidinic și pirazinic **191a-c** și **192**. În cazul 4-aminopirimidinei **7a** și aminopirazinei **7b** au fost obținute doar acilamidele **191a** și **191b**, iar în cazul 2-aminopirimidinei **7c** au fost obținute ambele, acilamida **191c** și *bis*-acilamida **192**. Testările *in vitro* pe tulpini de fungi și specii de bacterii au demonstrat că unul dintre compușii sintetizați manifestă activitate antifungică și antibacteriană pronunțată.

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

Punctele de topire (p.t.) au fost determinate cu aparatul Boetius. Unghiul de rotație specifică a fost măsurat cu polarimetrul JASCO DIP 370 în cloroform. Spectrele în infraroșu (IR) au fost înregistrate pe spectrofotometrul Spectrum-100FT-IR (Perkin-Elmer) în tetraclorură de carbon, ulei de vaselină, bromură de potasiu sau în peliculă. Spectrele de rezonanță magnetică nucleară ^1H , ^{13}C și ^{15}N RMN au fost înregistrate pe spectrometrul Bruker Avance DRX-400 (400.13, 100.61 și 40.5 MHz). Valoarea deplasărilor chimice este dată în sistemul δ ppm în coraport cu semnalele CHCl_3 (δ_{H} 7.26 ppm) și CHCl_3 (δ_{C} 77.00 ppm) sau $\text{DMSO}-d_6$ (δ_{H} 2.50 ppm) și $\text{DMSO}-d_6$ (δ_{C} 39.52 ppm). Constanta de cuplare (J) este raportată în Hertz (Hz). Spectrele de masă de rezoluție înaltă (HRMS) (EI) au fost înregistrate pe spectrometrul AEI MS-902 la o tensiune de ionizare EI, 70 eV.

Reacțiile asistate de microunde au fost realizate într-o cuvă de cuarț într-un reactor monomod (800 W, STAR SYSTEM-2, CHEM Corporation, Matthews, NC, USA). Analiza roentgenostructurală prin metoda difracției cu raze X pe monocristal s-a efectuat la temperatura camerei, utilizând difractometrul XCALIBUR E CCD cu radiație monocromatică cu grafit $K\alpha$ a molibdenului la 29-30 de reflexii, temperatura 100-120 K. Rezultatele analizei cu raze X pe monocristal au fost prelucrate folosind pachetul de programe CrysAlis [CrysAlis RED, Oxford Diffraction Ltd., Version 1.171.34.76, 2003] și SHELXS-97 [116].

Pentru cromatografia de eluare pe coloană s-a utilizat silicagel Acros 60/200 μ . Coloanele au fost eluate cu eter de petrol (p.f. 40-60°C), cu amestec de eter de petrol-acetat de etil în gradient sau amestec de diclormetan (CH_2Cl_2) în metanol (MeOH) în gradient. Monitorizarea reacțiilor a fost efectuată prin metoda cromatografiei în strat subțire (CSS) pe plăci cu silicagel Merk (60 G, 0.25 mm). Detecția cromatogramelor a fost efectuată cu soluție apoasă acidulată de sulfat de ceriu(III), lampa UV (Spectroline, ENF-240C/EF 254 nm) sau soluție 20% KMnO_4 . Prelucrarea produșilor de reacție a inclus extracția exhaustivă cu eter etilic sau diclorometan, spălarea extractelor cu apă până la reacție neutră, iar în cazul extractelor acide spălarea acestora cu apă, soluție de bicarbonat de sodiu și din nou cu apă. Extractele organice au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate, iar solventul distilat în vid.

Metoda generală de sinteză a compușilor drimanici și homodrimanici cu unități *p*-tolil-piridazinonice (145, 159, 166-169) și compusului spiro 146 în condițiile clasice. La soluția formată din 3(2*H*)-piridazinona **143** (0.186 g, 1 mmol), sau 4,5-dihidro-3(2*H*)-piridazinona **144** (0.188 g, 1 mmol) în *N,N*-DMAA anhidră (1,5 mL) s-a adăugat K_2CO_3 (3 mmol), apoi cu picătura soluția formată din una dintre bromurile **142** (0.357 g, 1 mmol), **158** (0.371 g, 1 mmol), **162**, **163** (0.299 g, 1 mmol), **164** (0.189 g, 0.5 mmol) și **165** (0.188 g, 0.5 mmol) în *N,N*-DMAA anhidră (2 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 24 ore, apoi diluat cu H_2O (20 mL) și extras cu Et_2O (3x15 mL), iar extractul eteric a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Produșii de reacție obținuți după filtrarea extractului și distilarea solventului la presiune redusă, au fost purificați pe coloana cromatografică cu SiO_2 (3 g, eluent: 15→25% EtOAc/EP).

Metoda generală de sinteză a compușilor drimanici și homodrimanici cu unități *p*-tolil-piridazinonice (145, 159, 166-169) asistată de microunde. Soluția formată din 3(2*H*)-piridazinona **143** (0.186 g, 1 mmol) în *N,N*-DMAA anhidră (1,5 mL) se introduce într-un tub de cuarț, apoi se adăugă K_2CO_3 (3 mmol) și soluția formată din una dintre bromurile **142** (0.357 g, 1 mmol), **158** (0.371 g, 1 mmol), **162**, **163** (0.299 g, 1 mmol), **164** (0.189 g, 0.5 mmol) și **165**

(0.188 g, 0.5 mmol) în *N,N*-DMAA anhidră (2 mL). Apoi, tubul se introduce în reactorul monomod de microunde și se iradiază cu o putere de 240W timp de 20 min. După finisarea ciclului de iradiere, tubul se scoate din reactor și se lasă să se răcească până la temperatura camerei, iar amestecul reactant se prelucurează în conformitate cu metoda descrisă mai sus.

Metil 2-((8*aS*)-5,5,8*a*-trimetil-3-oxo-2-((6-oxo-3-(*p*-tolil)piridazin-1(6*H*)-il)metil)-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il)acetat **145**, (75-79%), compus uleios, $[\alpha]_D^{24} = +145.9^\circ$ (*c* 0.4, CHCl₃). IR (film, v/cm⁻¹): 2949, 2930, 1736, 1662, 1590, 1254, 1198, 1160, 1115, 818 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): $\delta = 0.92$ (s, 6H, *H*-13, *H*-14); 1.14 (s, 3H, *H*-15); 1.91 (dd, 1H, *J*=15.0, 5.0 Hz, *H*-5); 2.38 (s, 3H, *H*-7"); 2.46 (dd, 1H, *J*=25.0, 15.0 Hz, *H*-6); 2.38 (s, 3H, *H*-7"); 2.63 (dd, 1H, *J*=25.0, 5.0 Hz, *H*-6); 3.39 (d, 1H, *J*=20.0 Hz, *H*-11); 3.58 (s, 3H, CO₂Me); 3.66 (d, 1H, *J*=20.0 Hz, *H*-11); 4.95 (d, 1H, *J*=15.0 Hz, *H*-12); 5.22 (d, 1H, *J*=15.0 Hz, *H*-12); 6.96 (d, 1H, *J*=10.0 Hz, *H*-3'); 7.21 (d, 2H, *J*=10.0 Hz, *H*-3" și *H*-5"); 7.56 (d, 2H, *J*=10.0 Hz, *H*-2" și *H*-6"); 7.61 (d, 1H, *J*=10.0 Hz, *H*-4'). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): $\delta = 198.3$ (C-7), 170.3 (C-12), 164.0 (C-9), 159.7 (C-3'), 143.9 (C-6'), 139.3 (C-4"), 132.3 (C-8), 132.1 (C-1"), 129.6 (C-3" și 5"), 129.6 (C-4'), 129.5 (C-5'), 125.5 (C-2" și 6"), 52.4 (OMe), 49.7 (C-5), 45.9 (C-12), 41.1 (C-10), 40.9 (C-3), 35.2 (C-6), 35.1 (C-1), 34.7 (C-11), 33.2 (C-4), 32.4 (C-13), 21.3 (C-7"), 18.4 (C-14), 18.4 (C-2), 18.2 (C-15). MS: *m/z* (%) = 462 [(M⁺, 7)], 276 (55), 261 (34), 245 (4), 173 (12), 151 (9), 139 (8), 118 (4), 102 (4), 95 (6), 93 (7), 79 (9), 69 (17), 57 (8), 53 (9), 41 (33); HRMS (EI): găsit 337.20026. C₂₈H₃₅O₄N₂ calculat 462.5876.

(2*S*,4'*R*,4*b*'*R*,8*aS*,*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'-octadecahidro-1*H*,1'*H*-spiro[naftalen-2,3'-fenantren]-4'-carboxilat **146**, (70%), compus cristalin, p.t. 147-148°C, (din EP). $[\alpha]_D^{24} = -63.5^\circ$ (*c* 0.5, CHCl₃). IR (CCl₄, v/cm⁻¹): 2950, 2928, 1725, 1710, 1662, 1606, 1457, 1434, 1392, 1369, 1215, 1158, 1148, 1066, 1026, 980 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): (ciclu A) $\delta = 0.92$ (s, 3H, *H*-14); 0.95 (s, 3H, *H*-13); 1.15 (s, 3H, *H*-15); 2.15 (t, 1H, *J*=9.0 Hz, *H*-5); 3.59 (s, 3H, CO₂Me); 6.0 (d, 2H, *J*=1.4 Hz, *H*-11); (ciclu B) $\delta = 0.90$ (s, 3H, *H*-14'); 0.92 (s, 3H, *H*-13'); 1.06 (s, 3H, *H*-15'); 1.82 (dd, 1H, *J*=13.3, 6.0 Hz, *H*-5'); 2.05 (m, 2H, *H*-12'); 3.65 (s, 3H, CO₂Me); 4.23 (s, 1H, *H*-11'). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): (ciclu A) $\delta = 200.8$ (C-7), 172.9 (C-16), 161.0 (C-9), 114.5 (C-11), 56.6 (C-8), 52.0 (OMe), 49.6 (C-5), 41.0 (C-3), 40.5 (C-10), 35.7 (C-6), 34.4 (C-1), 33.3 (C-4), 32.9 (C-13), 21.8 (C-14), 20.6 (C-12), 20.1 (C-15), 18.5 (C-2); (ciclu B) $\delta = 209.9$ (C-7), 175.8 (C-9), 166.5 (C-16), 132.7 (C-8), 53.2 (C-11), 51.4 (OMe), 44.3 (C-5), 42.8 (C-10), 41.2 (C-3), 40.3 (C-1), 37.6 (C-6), 33.9 (C-4), 32.2 (C-13), 31.3 (C-12), 22.1 (C-15), 21.9 (C-14), 19.0 (C-2). MS: *m/z* (%) = 552 (5) [M⁺], 261 (11), 205 (11),

189 (5), 165 (7), 152 (12), 149 (20), 137 (11), 125 (13), 109 (28), 97 (37), 82 (14), 79 (13), 59 (11), 56 (19), 44 (31). HRMS (EI): găsit 552.34571. C₃₄H₄₈O₆ calculat 552.34509. [M⁺ – 30].

Date cristaline pentru 146: C₃₄H₄₈O₆, *Mr* = 552.72 g·mol⁻¹, ortorombic, *a* = 10.3273(12) Å, *b* = 15.7273(14) Å, *c* = 18.7880(14) Å, *V* = 3051.6(5) Å³, *T* = 200 K, grupare de spațiu *P212121*, *Z* = 4, 11342 coll. refl., 4371 indep. (*R*_{int} = 0.0713), *Gof* = 1.061, *R*₁ = 0.0975, *wR(F2)* = 0.2496.

*2-(((8a*S*)-5,5,8a-trimetil-3-oxo-2-((6-oxo-3-(*p*-tolil)piridazin-1(6*H*)-il)metil)-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)etil acetat 159*, (76-79%), compus uleios, [*α*]_D²⁴ = +63.2° (*c* 1.9, CHCl₃). IR (film, ν/cm⁻¹): 2931, 1737, 1662, 1591, 1443, 1365, 1227, 1036, 818, 737 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ = 0.89 (s, 3H, *H*-13); 0.92 (s, 3H, *H*-14); 1.15 (s, 3H, *H*-15); 1.97 (s, 3H, OAc); 2.35 (s, 3H, *H*-7''); 5.00 (d, 1H, *J*=14.43 Hz, *H*-12); 5.16 (d, 1H, *J*=14.43 Hz, *H*-12); 6.91 (d, 1H, *J*=9.64 Hz, *H*-3'); 7.18 (d, 2H, *J*=8.0 Hz, *H*-3'' și *H*-5''); 7.52 (d, 2H, *J*=8.24 Hz, *H*-2'' și *H*-6''); 7.60 (d, 1H, *J*=9.68 Hz, *H*-4'). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ = 198.3 (C-7), 170.7 (O=C(CH₃)), 167.4 (C-9), 159.7 (C-3'), 143.7 (C-6'), 139.3 (C-1''), 132.1 (C-4''), 131.3 (C-8), 129.5 (C-5'), 129.5 (C-3'' și 5''), 129.5 (C-4'), 125.4 (C-2'' și 6''), 62.7 (C-16), 49.7 (C-5), 45.7 (C-12), 41.1 (C-3), 41.1 (C-10), 35.8 (C-1), 35.2 (C-6), 33.2 (C-4), 32.5 (C-13), 28.6 (C-11), 21.3 (C-14), 21.2 (C-7''), 20.8 ((CH₃)C=O), 18.4 (C-15), 18.4 (C-2). ¹⁵N RMN (CDCl₃, 40.5 MHz, ppm): δ = 211.6, 329.1.

*2-(((8a*S*)-2,5,5,8a-tetrametil-3-oxo-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)metil)-6-(*p*-tolil)piridazin-3(2*H*)-ona 166*, (51%), compus alb cristalin, p.t. 76–78°C (din MeOH), [*α*]_D²⁴ = +82.42° (*c* 1.31, CHCl₃). IR (film, ν/cm⁻¹): 2926, 2868, 1721, 1660, 1590, 1517, 1454, 1314, 1153, 1012, 817 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ = 0.89 (s, 3H, *H*-13); 0.93 (s, 3H, *H*-14); 1.16 (s, 3H, *H*-15); 1.80 (s, 3H, *H*-12); 1.81 (m, 1H, *H*-5); 2.39 (s, 3H, *H*-7''); 2.46 (dd, 1H, *J*=14.16, 17.76 Hz, *H*-6); 2.58 (dd, 1H, *J*=3.80, 17.76 Hz, *H*-6); 4.87 (d, 1H, *J*=14.64 Hz, *H*-11); 5.19 (d, 1H, *J*=14.64 Hz, *H*-11); 7.03 (d, 1H, *J*=9.64 Hz, *H*-4'); 7.24 (d, 2H, *J*=8.0 Hz, *H*-3'' și *H*-5''); 7.59 (d, 2H, *J*=8.24 Hz, *H*-2'' și *H*-6''); 7.69 (d, 1H, *J*=9.68 Hz, *H*-5'). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ = 200.5 (C-7), 159.9 (C-9), 159.7 (C-3'), 144.4 (C-6'), 139.8 (C-4''), 135.2 (C-8), 131.7 (C-1''), 129.8 (C-3'' și 5''), 129.7 (C-5'), 129.5 (C-4'), 125.5 (C-2'' și 6''), 50.1 (C-5), 47.0 (C-11), 41.1 (C-3), 40.7 (C-10), 35.4 (C-6), 34.9 (C-1), 33.0 (C-4), 32.5 (C-13), 21.2 (C-14), 21.2 (C-7''), 18.5 (C-15), 18.4 (C-2), 11.9 (C-12). ¹⁵N RMN (CDCl₃, 40.5 MHz, ppm): δ = 209.7, 329.6. MS: *m/z* (%) = 404 [(M⁺, 3)], 279 (1), 188 (13), 135 (2), 132 (3), 127 (7), 115 (19), 89 (4), 79 (4), 69 (6), 51 (11); HRMS (EI): găsit 404.24677. C₂₆H₃₂O₂N₂ calculat 404.54448.

*2-(((8a*S*)-1,5,5,8a-tetrametil-3-oxo-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-2-il)metil)-6-(*p*-tolil)piridazin-3(2*H*)-ona 167*, (34%), compus alb cristalin, p.t. 88–89°C (din MeOH), [*α*]_D²⁴ = +33.63° (*c* 0.4, CHCl₃). IR (film, ν/cm⁻¹): 2917, 2855, 1655, 1594, 1445, 1381, 1149, 1038, 814

cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ = 0.91 (s, 3H, H-13); 0.94 (s, 3H, H-14); 1.15 (s, 3H, H-15); 1.89 (s, 3H, H-11); 1.82 (m, 1H, H-5); 2.37 (s, 3H, H-7''); 2.44 (dd, 1H, J=14.20, 17.60 Hz, H-6); 2.61 (dd, 1H, J=3.72, 17.60 Hz, H-6); 5.05 (d, 1H, J=14.32 Hz, H-12); 5.13 (d, 1H, J=14.32 Hz, H-12); 6.99 (d, 1H, J=9.64 Hz, H-5'); 7.20 (d, 2H, J=8.0 Hz, H-3'' și H-5''); 7.55 (d, 2H, J=8.24 Hz, H-2'' și H-6''); 7.61 (d, 1H, J=9.64 Hz, H-4'). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ = 198.2 (C-7), 170.6 (C-9), 159.9 (C-3'), 143.8 (C-6'), 139.3 (C-4''), 132.1 (C-8), 131.8 (C-1''), 129.5 (C-3'' și 5''), 129.3 (C-4'), 129.4 (C-5'), 125.4 (C-2'' și 6''), 49.7 (C-5), 45.2 (C-12), 41.1 (C-3), 40.8 (C-10), 36.1 (C-6), 35.1 (C-1), 33.2 (C-4), 32.5 (C-13), 21.6 (C-7''), 21.3 (C-14), 18.5 (C-2), 17.7 (C-15), 15.2 (C-12). ¹⁵N RMN (CDCl₃, 40.5 MHz, ppm): δ= 211.8, 330.5. MS: m/z (%) = 404 [(M⁺, 1)], 170 (1), 158 (9), 143 (2), 132 (2), 126 (2), 118 (3), 92 (6), 75 (3), 65 (5), 63 (7), 57 (5), 53 (3); HRMS (EI): găsît 404.24701. C₂₆H₃₂O₂N₂ calculat 404.54448.

2,2'-(((8a*S*)-5,5,8a-trimetil-3-oxo-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1,2-diil)bis(metilen))bis(6-(*p*-tolil)piridazin-3(2*H*)-ona) **168**, (80-84%), compus alb cristalin, p.t. 213-214°C (din MeOH), [α]_D²⁴=+ 184.0° (c 0.9, CHCl₃). IR (film, v/cm⁻¹): 2919, 2866, 1663, 1594, 1464, 1382, 1164, 1051, 810 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ = 0.93 (s, 3H, H-13); 0.95 (s, 3H, H-14); 1.21 (s, 3H, H-15); 1.98 (dd, 1H, J=4.04, 14.12 Hz, H-5); 2.33 (s, 3H, H-7''); 2.37 (s, 3H, H-7''); 2.55 (dd, 1H, J=14.1, 18.6 Hz, H-6); 2.72 (dd, 1H, J=4.04, 18.16 Hz, H-6); 5.24 și 5.07 (d, 2H, ambii J=14.68 Hz, H-12); 5.30 și 5.14 (d, 2H, ambii J=14.36 Hz, H-11); 6.71 (d, 1H, J=9.64 Hz, H-5'); 6.89 (d, 1H, J=9.72 Hz, H-5'); 7.12 (d, 2H, J=8.0 Hz, H-3'' și H-5''); 7.17 (d, 2H, J=8.0 Hz, H-3'' și H-5''); 7.42 (d, 2H, J=8.24 Hz, H-2'' și H-6''); 7.47 (d, 2H, J=8.24 Hz, H-2'' și H-6''); 7.36 (d, 1H, J=9.64 Hz, H-4'); 7.55 (d, 1H, J=9.72 Hz, H-4'). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ = 198.5 (C-7), 163.6 (C-9), 159.2 și 159.3 (ambii C-3'), 144.2 și 144.6 (ambii C-6'), 139.2 și 139.6 (ambii C-4''), 134.6 (C-8), 131.4 și 131.9 (ambii C-1''), 129.6 (ambii C-3'' și 5''), 129.4 și 129.0 (ambii C-4'), 129.4 și 129.3 (C-5'), 125.4 (ambii C-2'' și 6''), 49.5 (C-5), 46.1 (C-12), 46.1 (C-12). 41.2 (C-3), 41.0 (C-10), 35.3 (C-6), 34.7 (C-1), 33.2 (C-4), 32.5 (C-13), 21.3 (C-14), 21.2 și 21.1 (ambii C-7''), 19.1 (C-15), 18.3 (C-2). ¹⁵N RMN (CDCl₃, 40.5 MHz, ppm): δ= 207.5, 211.7, 325.8, 329.5. MS: m/z (%) = 402 [M⁺, -186 (35)], 319 (3), 278 (2), 261 (3), 217 (2), 185 (7), 173 (9), 128 (17), 97 (7), 91 (11), 77 (12), 64 (8), 51 (11); HRMS (EI): găsît 402.23141. C₃₇H₄₀O₃N₄ calculat 588.7385.

(*S*)-2,2'-(((5,5,8a-trimetil-3-oxo-3,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-1,2-diyil)bis(metilen))bis(6-(*p*-tolil)piridazin-3(2*H*)-ona) **169**, (77-82%), compus alb cristalin, p.t. 216-218°C (din MeOH), [α]_D²⁴ = +54.04° (c 0.1, CHCl₃). IR (film, v/cm⁻¹): 2969, 2912, 1652, 1587, 1519, 1394, 1279, 1159, 1049, 903, 813 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ = 1.24 (s, 3H, H-13);

1.31 (s, 3H, *H*-14); 1.47 (s, 3H, *H*-15); 2.31 (s, 3H, *H*-7''); 2.36 (s, 3H, *H*-7''); 5.24 (d, 1H, *J*=14.76 Hz, *H*-11); 5.28 (d, 1H, *J*=14.16 Hz, *H*-11); 5.44 (d, 1H, *J*=14.96 Hz, *H*-12); 5.48 (d, 1H, *J*=14.32 Hz, *H*-12); 6.44 (s, 1H, *H*-6); 6.81(d, 1H, *J*=9.72 Hz, *H*-5'); 6.95 (d, 1H, *J*=9.72 Hz, *H*-5'); 7.11 (d, 2H, *J*=13.32 Hz, *H*-3'' și *H*-5''); 7.13 (d, 2H, *J*=13.32 Hz, *H*-3'' și *H*-5''); 7.41 (d, 2H, *J*=8.0 Hz, *H*-2'' și *H*-6''); 7.42 (d, 1H, *J*=9.72 Hz, *H*-4'); 7.43 (d, 2H, *J*=8.0 Hz, *H*-2'' și *H*-6''); 7.57 (d, 1H, *J*=9.72 Hz, *H*-4'). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ = 185.4 (C-7), 173.3 (C-5), 159.9 (C-9), 159.3 și 159.4 (ambii C-3'), 143.5 și 144.3 (ambii C-6'), 139.6 și 139.0 (ambii C-4''), 135.0 (C-8), 131.9 și 131.3 (ambii C-1''), 129.7 și 129.6 (ambii C-3'' și 5''), 129.3 (ambii C-4'), 129.1 și 129.3 (C-5'), 125.4 (ambii C-2'' și 6''), 124.1 (C-6), 45.8 (C-12), 44.6 (C-10), 39.9 (C-3), 37.3 (C-4), 33.6 (C-1), 32.4 (C-13), 29.1 (C-14), 27.1 (C-15), 21.1 (ambii C-7''), 17.9 (C-2). ¹⁵N RMN (CDCl₃, 40.5 MHz, ppm): δ= 210.9, 209.2, 330.3, 327.4. MS: *m/z* (%) = 401 [M⁺, -185 (11)], 385 (52), 355 (3), 331 (3), 301 (2), 229 (2), 201 (1), 171 (11), 158 (12), 129 (59), 118 (4), 103 (4), 89 (5), 75 (4), 65 (6), 63 (9), 52 (3); HRMS (EI): găsit 402.23141.C₃₇H₃₈O₃N₄ calculat 586.72262.

Date cristaline pentru 169: C₇₄H₇₆N₈O₆, *Mr* =1173.43 g mol⁻¹, dimensiune 0.40 × 0.02 × 0.02 mm³, monoclinic, grupare în spațiu C2, a = 23.0158(13) Å, b = 7.8191(4) Å, c = 35.1042(18) Å, β = 90.063(5)°, V = 6317.4(6) Å³, Z = 4, ρ_{calcd} = 1.234 g cm⁻³, μ(MoKα) = 0.627 mm⁻¹, F(000) = 2496, 14652 reflecții în h(-24/25), k(-8/6), l(-39/39), măsurată în intervalul de timp 7.56 ≤ Θ ≤ 117.86, T = 293 K, completeness Θ_{max} = 99.91 %, 6442 reflecții independente, R_{int} = 0.0359, 602 parametrii, 168 restricții, R_{obs} = 0.0864, wR_{2obs} = 0.2226, R_{1all} = 0.0941, wR_{2all} = 0.2346, GoF = 1.083, cea mai mare diferență de vârf și orificiu: 0.31/ 0.33 e Å⁻³.

Reacția de oximare a esterului metilic al acidului 7-oxo-11-homodrim-8-en-16-oic 136 și a drim-8-en-7-onei 160. La soluția formată din cetona **136** (0.22 g, 1 mmol) sau **160** (0.37 g, 1 mmol) în etanol (4 mL) și piridină (4 mL) s-a adăugat NH₂OH·HCl (0.083 g, 1.2 mmol). Amestecul de reacție format a fost agitat timp de 24 ore la temperatura camerei, după care a fost diluat cu apă (15 mL) și extras cu eter dietilic (3x15 mL). Stratul organic a fost spălat cu soluție de 10% HCl (10 mL), soluție saturată de NaHCO₃ (10 mL) și apă (15 mL), uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și distilat în vid. S-au obținut oxima drim-8-en-7-onei **178** (0.21 g, 98%) și esterul metilic al acidului 7-hidroxilimino-11-homodrim-8-en-16-oic **179** (0.38 g, 98%).

Oxima (4aS)-3,4,4a,8,8-pentametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-2(1H)-onei 178, (98%), compus alb cristalin, p.t. 183-184°C (din EtOH), [α]_D²⁴ = -35.5° (c 13.5, CHCl₃). IR (ATR, v/cm⁻¹): 3257, 2930, 1626, 1614, 1439, 950, 928, 772 cm⁻¹. *Spectrul* ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ= 0.98 (s, 9H, *H*-13, *H*-14, *H*-15); 1.37 (d, 1H, *J*=14.0 Hz, *H*-5); 1.81 (s, 3H, *H*-13); 1.86 (s, 3H, *H*-12); 9.85 (s, 1H, N-OH). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ= 158.4 (C-

7), 151.1 (C-9), 122.3 (C-8), 48.2 (C-5), 41.7 (C-3), 39.0 (C-10), 36.6 (C-1), 33.3 (C-4), 32.7 (C-14), 21.2 (C-13), 20.9 (C-6), 18.8 (C-2), 17.7 (C-15), 13.7 (C-11), 13.2 (C-12). MS: m/z (%) = 235 [(M⁺, 90)], 218 (26), 192 (19), 176 (5), 164 (15), 152 (43), 133 (11), 121 (14), 108 (20), 94 (9), 91 (28), 83 (17), 71 (5), 63 (3), 44 (9); HRMS (EI): găsit 235.19358. C₁₅H₂₅ON calculat. 235.19361.

Metil 2-((8aS)-3-(hidroxiimino)-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)acetat 179, (98%), compus alb cristalin, p.t. 130-131°C (din EtOH), $[\alpha]_D^{24} = +27.9^\circ$ (*c* 8.5, CHCl₃). IR (ATR, ν/cm^{-1}): 3257, 2928, 1739, 1725, 1629, 1435, 1322, 1247, 1161, 955, 762 cm^{-1} . Spectrul ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): $\delta =$ 0.95 (s, 9H, *H*-13, *H*-14, *H*-15); 1.44 (d, 1H, *J*=14.4 Hz, *H*-5); 1.82 (s, 3H, *H*-12); 3.19 (d, 1H, *J*=16.8 Hz, *H*-11); 3.29 (d, 1H, *J*=16.8 Hz, *H*-11); 3.69 (s, 3H, CO₂Me); 9.39 (s, 1H, N-OH). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): $\delta =$ 171.9 (C-16), 158.1 (C-7), 146.5 (C-9), 127.1 (C-8), 51.9 (OMe), 48.1 (C-5), 41.5 (C-3), 39.2 (C-10), 35.1 (C-1), 33.6 (C-11), 33.3 (C-4), 32.6 (C-13), 21.2 (C-14), 20.8 (C-6), 18.7 (C-2), 18.3 (C-15), 13.5 (C-12). MS: m/z (%) = 293 [(M⁺, 10)], 262 (2), 235 (2), 218 (3), 202 (11), 187 (3), 163 (5), 151 (4), 135 (8), 120 (5), 109 (8), 93 (7), 79 (10), 71 (5), 67 (9), 56 (5), 41 (39); HRMS (EI): găsit 293.19813. C₁₇H₂₇O₃N calculat. 293.19909.

Reacția de saponificare a esterului 179. La soluția formată din oxima esterului **179** (0.39 g, 1 mmol) în EtOH (10 mL) s-a adăugat KOH (0.17 g, 3 mmol). Amestecul de reacție a fost refluxat timp de 3 ore, apoi 2/3 din etanol a fost distilat. Amestecul de reacție rămas a fost diluat cu apă (10 mL) și extras cu Et₂O (3x10 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă (15 mL), uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și distilat în vid. S-a obținut acidul 2-((8aS)-3-(hidroxilimino)-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)acetic **180** (0.35 g, 95%), compus alb cristalin, p.t. 197-199°C (din EtOH), $[\alpha]_D^{24} = +7.4^\circ$ (*c* 2.3, CHCl₃). IR (ATR, ν/cm^{-1}) 3670, 3239, 2931, 1689, 1620, 1422, 1334, 1241, 1216, 973, 723 cm^{-1} . Spectrul ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm): $\delta =$ 0.88 (s, 9H, *H*-13, *H*-14, *H*-15); 1.30 (d, 1H, *J*=3.6 Hz, *H*-5); 1.72 (s, 3H, *H*-12); 3.10 (d, 1H, *J*=16.8 Hz, *H*-11); 3.17 (d, 1H, *J*=16.8 Hz, *H*-11); 10.78 (s, 1H, N-OH); 12.15 (s, 1H, OH). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm): $\delta =$ 172.5 (C-16), 155.5 (C-7), 145.0 (C-9), 126.3 (C-8), 48.0 (C-5), 41.1 (C-3), 38.5 (C-10), 35.1 (C-1), 33.4 (C-11), 32.8 (C-4), 32.5 (C-13), 21.0 (C-14), 20.3 (C-6), 18.2 (C-2), 18.0 (C-15), 13.0 (C-12). MS: m/z (%) = 279 [(M⁺, 11)], 262 (3), 236 (4), 221 (15), 205 (8), 190 (4), 177 (4), 149 (47), 134 (16), 122 (12), 105 (14), 91 (24), 84 (4), 67 (19), 53 (25), 43 (39); HRMS (EI): găsit 279.18271. C₁₆H₂₅O₃N Calculat. 279.18344.

Reacția de reducere a oximei homodrimanice 178. La soluția formată din oxima **178** (0.23 g, 1 mmol) în THF anhidru (20 mL) s-a adăugat LiAlH₄ (0.38 g, 10 mmol). Amestecul de

reacție format a fost refluxat la agitare timp de 10 ore, apoi a fost diluat cu apă (15 mL), după care s-a adăugat prin picurare soluție de 10% HCl (20 mL) până la mediu acid. Stratul apos a fost extras cu Et₂O (2x15 mL), neutralizat cu soluție saturată de Na₂CO₃ (20 mL) și extras cu EtOAc (3x15mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și distilat în vid. Reziduul obținut (0.20 g) a fost purificat pe coloana cromatografică cu silicagel (5 g, eluent: 10% MeOH/CH₂Cl₂), s-a obținut (4aS)-3,4,4a,8,8-pentametil-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-2-amina **181** (0.11 g, 51%), ulei, $[\alpha]_D^{24} = +17.6^\circ$ (c 2.7, CHCl₃). IR (ATR, v/cm⁻¹) 3279, 2924, 1569, 1459, 1442, 1383, 1367 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ= 0.82 (s, 3H, H-14); 0.86 (s, 3H, H-13); 0.96 (s, 3H, H-15); 1.49 (s, 3H, H-11); 1.59 (s, 3H, H-12); 2.07 (s, 2H, NH₂); 3.16 (s, 1H, H-7). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ= 139.1 (C-9), 127.9 (C-8), 54.4 (C-7), 50.3 (C-5), 41.5 (C-3), 38.9 (C-10), 36.8 (C-1), 33.0 (C-14), 32.9 (C-4), 30.3 (C-6), 21.5 (C-13), 19.5 (C-15), 18.9 (C-2), 16.1 (C-12), 13.1 (C-11).

Reacția de reducere a oximelor 179 și 180. La soluția formată din oximele **179** (0.39 g, 1 mmol) sau **180** (0.37 g, 1 mmol) în THF anhidru (25 mL) s-a adăugat LiAlH₄ (0.38 g, 10 mmol). Amestecul format a fost refluxat la agitare timp de 10-24 ore, apoi a fost diluat cu apă (20 mL), după care s-a adăugat prin picurare soluție de 10% HCl (20 mL) până la mediu acid. Stratul apos a fost extras cu Et₂O (2x15 mL), neutralizat cu soluție saturată de Na₂CO₃ (20 mL), și extras cu EtOAc (3x15 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și distilat în vid. Reziduul obținut (0.27 mg și 0.29 mg) a fost purificat pe coloana cromatografică cu silicagel (0.70 g sau 0.76 g, eluent: 10-15% MeOH/CH₂Cl₂), obținându-se doi produși de reacție.

Oxima (4aS)-4-(2-hidroxietyl)-3,4a,8,8-tetrametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-2(1H)-onei **182** (0.20 g, 55% sau 0.215 g, 60%), compus alb cristalin, p.t. 111-113°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{24} = -15.07^\circ$ (c 0.5, CHCl₃). IR (ATR, v/cm⁻¹) 3280, 2927, 1611, 1452, 1442, 1388, 1375, 1028, 955, 757 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ= 0.87 (s, 3H, H-14); 0.88 (s, 6H, H-13, H-15); 1.77 (s, 3H, H-12); 4.66 (t, 1H, J=5.26 Hz, OH); 10.72 (s, 1H, N-OH). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ= 156.0 (C-7), 148.9 (C-9), 125.3 (C-8), 60.9 (C-16), 48.5 (C-5), 41.7 (C-3), 39.0 (C-10), 36.3 (C-1), 33.4 (C-4), 33.1 (C-13), 32.8 (C-11), 21.6 (C-14), 20.8 (C-6), 18.9 (C-15), 18.8 (C-2), 13.3 (C-12).

(4aS)-4-(2-hidroxietyl)-3,4a,8,8-tetrametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-2(1H)-ona **183** (0.034 g, 10% sau 0.04 g, 12%), compus alb cristalin, p.t. 97-98°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{24} = +45,2^\circ$ (c 0.5, CHCl₃). IR (ATR, v/cm⁻¹) 3456, 2979, 1664, 1455, 1392, 1380, 1145, 1074 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ= 0.86 (s, 3H, H-13); 0.90 (s, 3H, H-14); 1.07 (s, 3H, H-15); 1.78 (s, 3H, H-12). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ= 200.0 (C-7), 163.5 (C-9), 131.5 (C-8),

61.2 (C-16), 50.1 (C-5), 41.2 (C-3), 40.6 (C-10), 36.1 (C-1), 35.2 (C-6), 33.1 (C-4), 32.9 (C-11), 32.4 (C-13), 21.2 (C-14), 18.8 (C-2), 18.1 (C-15), 17.7 (C-12).

Reacția de cuplare a oximelor 178 sau 179 cu 3-cloro-6-*p*-tolil-piridazina 184. La soluția formată din NaH (0.16 g, 7 mmol) în THF anhidru (12 mL) la 0°C, s-a adăugat oximele **178** (0.23 g, 1 mmol) sau **179** (0.39 g, 1 mmol), amestecul format a fost agitat la temperatura de 0°C timp de 0.5 ore, după care s-a adăugat clorpiridazina **184** (0.20 g, 1 mmol). Amestecul de reacție final a fost agitat la temperatura de 0 °C timp de 5-7 ore (control CSS), apoi diluat cu soluție saturată de NaHCO₃ (15 mL), și extras cu Et₂O (3x15 mL), iar stratul eteric a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Produșii de reacție obținuți după filtrarea extractului și distilarea solventului la presiune redusă, au fost purificați pe coloana cromatografică cu SiO₂ (10 g, eluent: 20→25% EtOAc/EP).

(4*aS*)-3,4,4*a*,8,8-pentametil-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahidronaitalen-2(1*H*)-ona-*O*-((6-(*p*-tolil)piridazin-3-il)metil) oxima **185** (88%), compus alb cristalin, p.t. 128-129°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{24} = -60.59^\circ$ (*c* 3.4, CHCl₃). IR (film, v/cm⁻¹): 2933, 1661, 1548, 1418, 1382, 1279, 917, 810 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ = 0.96 (s, 6H, *H*-14, *H*-13); 0.97 (s, 3H, *H*-15); 1.80 (s, 3H, *H*-11); 1.91 (s, 3H, *H*-12); 2.40 (s, 3H, *H*-7''); 7.29 (d, 2H, *J*=8.0 Hz, *H*-3'' și *H*-5''); 7.68 (d, 1H, *J*=9.2 Hz, *H*-5'); 7.84 (d, 1H, *J*=9.6 Hz, *H*-4'); 7.91 (d, 2H, *J*=8.0 Hz, *H*-2'' și *H*-6''). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ = 167.7 (C-3'), 162.8 (C-7), 155.9 (C-6'), 155.3 (C-9), 139.4 (C-4''), 133.4 (C-1''), 129.6 (C-3'' și 5''), 127.2 (C-4'), 126.6 (C-2'' și 6''), 121.9 (C-8), 115.3 (C-5'), 48.2 (C-5), 41.6 (C-3), 39.2 (C-10), 36.4 (C-1), 33.3 (C-4), 32.7 (C-13), 22.5 (C-6), 21.3 (C-7''), 21.2 (C-14), 18.7 (C-2), 17.8 (C-15), 14.1 (C-11), 13.2 (C-12).

Metil 2-((8*aS*)-2,5,5,8*a*-tetrametil-3-(((6-(*p*-tolil)piridazin-3-il)oxi)imino)-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il)acetat **186** (79%), compus alb cristalin, p.t. 123-124°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{24} = +7.54^\circ$ (*c* 1.9, CHCl₃). IR (film, v/cm⁻¹): 2928, 1736, 1611, 1548, 1421, 1361, 1246, 1164, 916, 818 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ = 0.97 (s, 9H, *H*-13, *H*-14, *H*-15); 1.93 (s, 3H, *H*-12); 2.41 (s, 3H, *H*-7''); 3.71 (s, 3H, *OMe*); 7.30 (d, 2H, *J*=7.2 Hz, *H*-3'' și *H*-5''); 7.67 (d, 1H, *J*=9.2 Hz, *H*-5'); 7.85 (d, 1H, *J*=9.2 Hz, *H*-4'); 7.91 (d, 2H, *J*=7.6 Hz, *H*-2'' și *H*-6''). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ = 171.5 (C-16), 167.6 (C-3'), 162.5 (C-7), 156.2 (C-6'), 150.3 (C-9), 139.5 (C-4''), 133.4 (C-1''), 129.6 (C-3'' și 5''), 127.3 (C-4'), 126.6 (C-8), 126.6 (C-2'' și 6''), 115.3 (C-5'), 52.1 (*OMe*), 48.1 (C-5), 41.4 (C-3), 39.3 (C-10), 35.6 (C-1), 33.7 (C-11), 33.3 (C-4), 32.6 (C-13), 22.5 (C-6), 21.3 (C-7''), 21.2 (C-14), 18.6 (C-2), 18.3 (C-15), 13.5 (C-12).

Reacția de saponificare a esterului metilic al acidului 11-homodrim-6,8-dien-16-oic 188. La soluția formată din esterul **188** (0.26 g, 1 mmol) în EtOH (5 mL) s-a adăugat KOH (0.17

g, 3 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura de 50°C timp de 3 ore, apoi 2/3 din etanol a fost distilat. Amestecul de reacție rămas a fost diluat cu apă (15 mL) și extras cu Et₂O (3x15 mL), stratul eteric a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și distilat în vid. În continuare soluția *mamă* a fost acidulată cu soluție de 40% HCl (10 mL) până la mediu slab acid după care s-a extras cu Et₂O (3x15 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă (20 mL), uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și distilat în vid. S-a obținut *acidul 2-((8aS)-2,5,5,8a-tetrametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-1-il)acetic* **189** (0.23 g, 96%), compus alb cristalin, p.t. 71-72°C (din EtOH), $[\alpha]_D^{24} = -59.0^\circ$ (*c* 1.2, CHCl₃). IR (ATR, v/cm⁻¹) 2926, 1701, 1458, 1370, 1280, 1202, 941 cm⁻¹. *Spectrul* ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ= 0.82 (s, 3H, *H*-13); 0.95 (s, 3H, *H*-15); 0.98 (s, 3H, *H*-14); 1.74 (s, 3H, *H*-12); 2.06 (t, 1H, *J*=2.8 Hz, *H*-5); 3.06 (d, 1H, *J*=16.5 Hz, *H*-11); 3.19 (d, 1H, *J*=16.5 Hz, *H*-11); 5.79 (dd, 1H, *J*=9.6, 2.6 Hz, *H*-7), 5.87 (dd, 1H, *J*=9.6, 3.0 Hz, *H*-6). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ= 178.5 (C-16), 129.1 (C-7), 135.6 (C-9), 128.8 (C-8), 52.4 (C-5), 40.7 (C-3), 38.7 (C-10), 35.1 (C-1), 32.4 (C-11), 32.9 (C-4), 32.3 (C-13), 22.7 (C-14), 128.2 (C-6), 18.8 (C-2), 14.9 (C-15), 18.2 (C-12).

Reacția de cuplare a acidului 189 cu aminopirimidine și aminopirazină. La soluția formată din (COCl)₂ (0.9 mL, 10 mmol) în benzen anhidru (3 mL), s-a adăugat soluția formată din acidul **189** (0.25 g, 1 mmol) în benzen anhidru (5 mL). Amestecul de reacție a fost agitat o oră la temperatura camerei, după care a fost refluxat timp de o oră. Benzenul și excesul de clorură de oxalil a fost distilat la presiune redusă. La reziduul format s-a adăugat 4-aminopirimidina **7a** sau aminopirazina **7b**, sau 2-aminopirimidina **7c** (0.14 g, 1.2 mmol) în diclorometan anhidru (8 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la 40°C, timp de 5 ore pentru 4-aminopirimidina și aminopirazina și 10 ore pentru 2-aminopirimidina. După care solventul a fost distilat la presiune redusă, iar reziduul obținut purificat prin cromatografiere pe coloană cu SiO₂, eluent: 2-4% MeOH/CH₂Cl₂, obținându-se produșii **191a-c** și **192**.

N-(pirimidin-4-il)-2-((8aS)-2,5,5,8a-tetrametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-1-il)acetamida **191a** (69%), compus alb cristalin p.t. 78-79°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{24} = -50.2^\circ$ (*c* 4.6, CHCl₃). IR (ATR, v/cm⁻¹): 3242, 2930, 1705, 1571, 1505, 1389, 1157, 996, 750 cm⁻¹. *Spectrul* ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ = 0.84 (s, 3H, *H*-15); 0.95 (s, 3H, *H*-14); 0.96 (s, 3H, *H*-13); 1.81 (s, 3H, *H*-12); 2.06 (t, 1H, *J*=2.24 Hz, *H*-5); 3.12 (d, 1H, *J*=17.1 Hz, *H*-11); 3.35 (d, 1H, *J*=17.1 Hz, *H*-11); 5.91 (dd, 1H, *J*=9.6, 2.5 Hz, *H*-7), 5.95 (dd, 1H, *J*=9.7, 2.0 Hz, *H*-6), 8.23 (d, 1H, *J*=5.6 Hz, *H*-6'); 8.63 (d, 1H, *J*=4.2 Hz, *H*-5'); 8.41 (s, 1H, *NH*); 8.86 (s, 1H, *H*-2'). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ = 171.0 (C-16), 158.0 (C-5'), 157.9 (C-2'), 156.9 (C-4'), 136.3 (C-9), 130.6 (C-8), 129.5 (C-7), 128.8 (C-6), 110.1 (C-6'), 53.1 (C-5), 40.6 (C-3), 39.1 (C-10), 36.7 (C-11), 35.1 (C-1), 33.0 (C-4), 32.3 (C-13), 22.7 (C-14), 18.7 (C-2), 18.4 (C-12), 15.1

(C-15). MS (EI, 70 eV), m/z (Irel, %): 326 (M+, 10), 310 (89), 230 (64), 215 (8), 202 (2), 197 (1), 187 (21), 173 (20), 159 (22), 148 (35), 145 (21), 133 (12), 131 (20), 119 (28), 115 (13), 105 (16), 96 (100), 95 (13), 91 (23), 79 (19), 77 (9), 55 (9), 52 (6), 41 (14).

N-(pirazin-2-il)-2-((8a*S*)-2,5,5,8a-tetrametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-1-il)acetamida **191b** (35%), compus alb cristalin, p.t. 174-175°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{24} = -84.4^\circ$ (*c* 0.8, MeOH). IR (ATR, ν/cm^{-1}) 3115, 2927, 1690, 1593, 1514, 1408, 1348, 1150, 974 cm^{-1} . Spectrul $^1\text{H RMN}$ (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm): $\delta = 0.77$ (3H, s, H-15); 0.90 (3H, s, H-14); 0.92 (3H, s, H-13); 1.65 (3H, s, H-12); 3.00 (2H, dd, *J*=16.5, 3.0 Hz, H-11); 5.78 (1H, dd, *J*=9.4, 2.9 Hz, H-6); 5.88 (1H, dd, *J*=9.1, 2.7 Hz, H-7); 7.73 (1H, d, *J*=3.05 Hz, H-14); 7.92-7.89 (1H, m, H-15); 8.15 (1H, s, H-13); 11.9 (1H, s, NH). Spectrul $^{13}\text{C RMN}$ (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm): $\delta = 173.48$ (C-16), 154.01 (C-3'), 137.75 (C-9), 137.59 (C-5'), 135.24 (C-2'), 130.86 (C-6'), 129.80 (C-7), 127.51 (C-8), 127.63 (C-6), 52.62 (C-5), 41.02 (C-3), 38.72 (C-10), 34.98 (C-1), 32.34 (C-11), 33.04 (C-4), 32.65 (C-15), 23.00 (C-14), 18.90 (C-2), 18.32 (C-12), 15.29 (C-15). MS (EI, 70 eV), m/z (Irel, %): 326 (M+, 9), 310 (65), 281 (3), 262 (23), 247 (3), 230 (5), 219 (3), 203 (6), 187 (55), 173 (76), 159 (14), 143 (25), 133 (43), 131 (21), 119 (100), 105 (20), 91 (22), 77 (12), 65 (4), 55 (13), 41 (15).

N-(pirimidin-2-il)-2-((8a*S*)-2,5,5,8a-tetrametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-1-il)acetamida **191c** (40%), compus alb cristalin, p.t. 84-85°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{24} = -20.5^\circ$ (*c* 1.9, CHCl₃). IR (ATR, ν/cm^{-1}): 3220, 2926, 1689, 1577, 1512, 1434, 1369, 1189, 804, 732 cm^{-1} . Spectrul $^1\text{H RMN}$ (CDCl₃, 400 MHz, ppm): $\delta = 0.84$ (s, 3H, H-15); 0.94 (s, 3H, H-14); 0.95 (s, 3H, H-13); 1.80 (s, 3H, H-12); 2.08 (t, 1H, *J*=2.64 Hz, H-5); 3.24 (d, 1H, *J*=17.3 Hz, H-11); 3.40 (d, 1H, *J*=17.1 Hz, H-11); 5.86 (dd, 1H, *J*=9.6, 2.5 Hz, H-7); 5.92 (dd, 1H, *J*=9.5, 2.8 Hz, H-6), 7.01 (s, 1H, H-5'); 8.61 (s, 2H, ambii H-4' și H-6'); 8.67 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl₃, 100 MHz, ppm): $\delta = 169.6$ (C-16), 158.4 (C-6'), 158.4 (C-4'), 157.3 (C-2'), 137.1 (C-9), 130.0 (C-8), 129.0 (C-7), 128.9 (C-6), 116.6 (C-5'), 53.0 (C-5), 40.6 (C-3), 39.0 (C-10), 36.9 (C-11), 34.9 (C-1), 32.9 (C-4), 32.3 (C-13), 22.7 (C-14), 18.7 (C-2), 18.3 (C-12), 15.0 (C-15). MS (EI, 70 eV), m/z (Irel, %): 326 (M+, 0.9), 311 (22), 310 (94), 280 (0.5), 230 (6), 215 (4), 207 (4), 190 (0.6), 187 (7), 173 (7), 165 (2), 145 (10), 131 (11), 119 (14), 115 (8), 108 (3), 96 (100), 91 (14), 79 (11), 69 (4), 63 (0.7), 41 (7).

N-(pirimidin-2-il)-2-((8a*S*)-2,5,5,8a-tetrametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-1-il)-*N*-(2-((8a*S*)-2,5,5,8a-tetrametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-1-il)acetil)acetamida **192** (25%), compus alb cristalin, p.t. 153-154°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{24} = -102.5^\circ$ (*c* 0.9, CHCl₃). IR (ATR, ν/cm^{-1}): 2930, 1708, 1572, 1561, 1403, 1326, 1151, 751 cm^{-1} . Spectrul $^1\text{H RMN}$ (CDCl₃, 400 MHz, ppm): $\delta = 0.77$ (s, 3H, H-15); 0.91 (s, 3H, H-14); 0.94 (s, 3H, H-13); 1.67 (s, 3H, H-12);

2.16 (t, 1H, $J=2.76$ Hz, $H-5$); 3.26 (d, 1H, $J=18.0$ Hz, $H-11$); 3.37 (d, 1H, $J=18.0$ Hz, $H-11$); 5.76 (dd, 1H, $J=9.5, 2.6$ Hz, $H-7$); 5.86 (dd, 1H, $J=9.5, 3.0$ Hz, $H-6$), 7.36 (t, 1H, $J=7.3$ Hz, $H-5'$); 8.88 (d, 2H, ambii $H-4'$ și $H-6'$). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz, ppm): $\delta = 173.9$ (C-16 și 16'), 159.4 (C-6''), 159.4 (C-4''), 159.8 (C-2''), 136.2 (C-9 și 9'), 128.7 (C-8 și 8'), 129.0 (C-7 și 7'), 128.0 (C-6 și 6'), 120.4 (C-5''), 52.2 (C-5 și 5'), 40.7 (C-3 și 3'), 38.4 (C-10 și 10'), 36.5 (C-11 și 11'), 34.7 (C-1 și 1'), 32.9 (C-4 și 4'), 32.2 (C-13 și 13'), 22.7 (C-14 și 14'), 18.9 (C-2 și 2'), 18.2 (C-12 și 12'), 15.0 (C-15 și 15'). MS (EI, 70 eV), m/z (Irel, %): 325 (M+, -231 ($\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}$), 4), 311 (22), 310 (99), 281(2), 230 (7), 215 (4), 206 (5), 187 (7), 173 (8), 159 (9), 148 (9), 145 (11), 133 (7), 131 (10), 129 (7), 122 (6), 119 (15), 115 (8), 105 (8), 96 (100), 91 (13), 79 (12), 68 (3), 65 (2), 55 (5), 41 (8).

2.5. Concluzii la capitolul 2.

1. Au fost elaborate metode de cuplare a compușilor terpenici cu compuși azaheterociclici, folosind 2 strategii: cuplarea compușilor terpenici cu compuși azaheterociclici halogenați, și calea de alternativă, cuplarea compușilor terpenici conținând halogen cu compuși azaheterociclici conținând grupare amină; pornind de la sclareolida, pentru prima dată a fost realizată sinteza a opt compuși hibridi cu fragment drimanic/homodrimanic și *p*-tolil-piridazinonic, structura căroră a fost confirmată prin metode spectrale.
2. A fost demonstrat, că spre deosebire de compușii drimanici, reacțiile de cuplare în cazul bromurii homodrimanice **142** decurg diferit. Interacțiunea acestui compus 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 **145**. Înlocuirea heterociclului cu *p*-tolil-4,5-dihidropiridazinona 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'-octadecahidro-1*H*,1'*H*-spiro[naftalen-2,3'-fenantren]-4'-carboxilatului **146**, structura căruia a fost confirmată prin metoda difracției cu raze X pe monocristal.
3. Grație grupei carbonil din poziția C₇, pornind de la drimenona **160**, a fost realizată sinteza drim-8-en-7*α*-aminei **181**, prin intermediul oximei drim-8-en-7-onei **178**. Cu pornire de la esterul metilic al acidului 7-oxo-11-homodrim-8-en-16-oic **136**, au fost realizate sintezele a trei oxime homodrimanice în poziția C-7 a ciclului B, acestea fiind intermediari importanți în sinteza compușilor hibridi cu fragment terpenic și heterociclic.

4. Pornind de la esterul metilic al acidului 7-oxo-11-homodrim-8-en-16-oic **136**, în trei etape, a fost obținut acidul 11-homodrim-6,8-dien-16-oic **189**, compus intermediar important, din care au fost obținuți patru compuși cu schelet hibrid homodrimanic, pirimidinic/pirazinic.
5. A fost testată activitatea biologică a 20 compuși noi sintetizați pe cinci tulpini de fungi (*Aspergillus niger*, *Fusarium solani*, *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium frequentans*, *Alternaria alternata*) și două specii de bacterii gram-negative (*Pseudomonas aeruginosa*) și gram-positivă (*Bacillus sp.*). Dintre compușii testați, opt au demonstrat activitate antifungică și antibacteriană pronunțată, iar un compus doar activitate antifungică moderată.
6. Printre aceștea s-a evidențiat compusul **169**, care este format dintr-un schelet analog cu cel al chinonei și două unități diazinice ce manifestă activitate antibacteriană și antifungică înaltă. Pentru activitatea antifungică CMI este de 50 de ori mai mare în comparație cu compusul de referință Caspofungin. Pentru activitatea antibacteriană CMI este de 90 de ori mai mare în comparație cu compusul de referință Kanamycina.

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

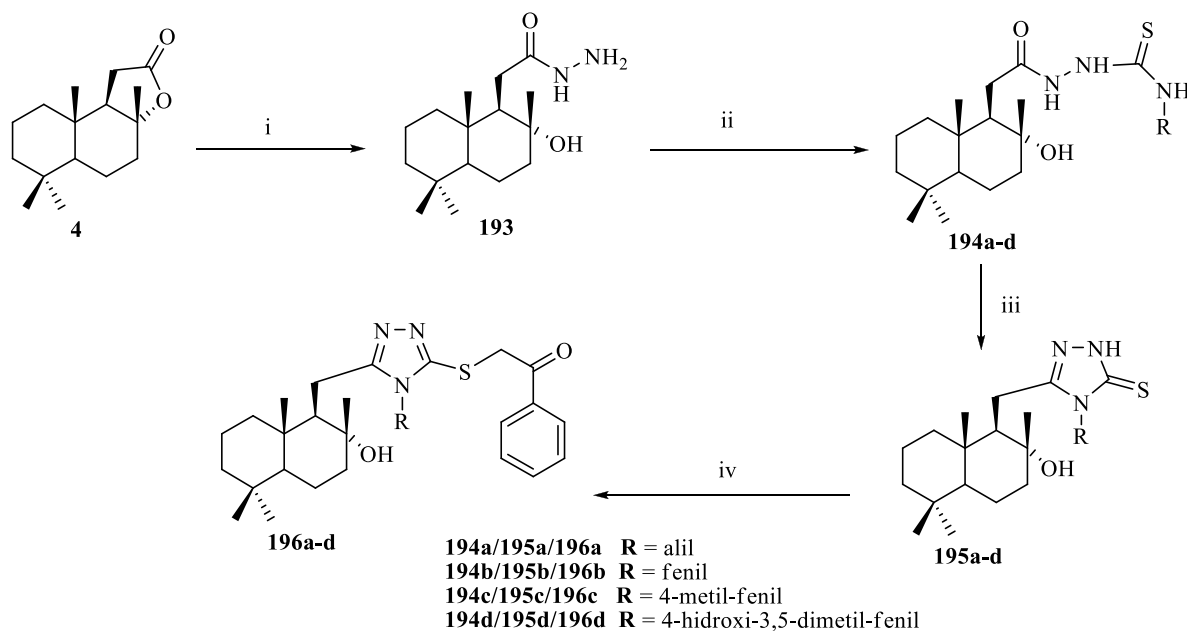
3.1. Sinteza compușilor homodrimanici cu fragment 1,2,4-triazolic

Compușii drimanici și homodrimanici reprezintă o clasă de compuși naturali, cu o largă aplicare în medicină, farmaceutică, cosmetică și agricultură [78, 117, 118].

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, datorită utilizării acestora în diferite domenii. În ultimii ani, chimia triazolilor s-a dezvoltat vertiginos datorită importanței lor practice și activității biologice înalte. Fragmentul cu trei atomi de azot localizați într-un heterociclu cu cinci atomi este caracteristic unei clase de compuși numiți triazoli. Aceștea pot exista în formă de două seturi izomere: 1,2,3-triazoli și 1,2,4-triazoli, fiecare dintre care formează câte doi tautomeri. Compușii cu fragment 1,2,4-triazolic manifestă o gamă largă de activități biologice precum cea antibacteriană, antifungică, antivirală, anticonvulsantă, anti-inflamatorie, anticancer etc. [23, 25, 119-127]. 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 **193**. Acest compus poate fi obținut din (+)-sclareolida **4**, într-o etapă, cu un randament de 85%, conform Figurii 3.1 [128].

În continuare, hidrazida **193** a fost cuplată cu arilizotiocianații substituiți în etanol, cu formarea hidrazincarbotoamidelor **194a-d**. Sinteza hidrazincarbotoamidelor **194a-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, și ținând cont de experiența noastră anterioară [129-132], 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 **193** cu arilizotiocianați la iradiere cu microunde pot fi considerate ecologice [133].



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.

Tabelul 3.1. Sinteza carbotioamidelor **194a-d** în condițiile clasice și la iradiere cu microunde.

Compusul	Metoda clasică		Iradieare cu microunde	
	Timpul de reacție, min	Randamentul, %	Timpul de reacție, min	Randamentul, %
194a	300	86	5	87
194b	300	83	5	85
194c	270	85	5	88
194d	300	91	5	92

În *spectrele IR* al hidrazincarbotioamidelor homodrimanice **194a-d** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupelor NH în regiunea 3330-3675 cm^{-1} și grupei OH în intervalul 3299-3209 cm^{-1} , cele ale grupei carbonil la C-12 în regiunea 1731-1695 cm^{-1} , grupei C-N între 1549-1532 cm^{-1} și a grupei C=S în intervalul 1181-1151 cm^{-1} . În cazul hidrazincarbotioamidei **194a** este prezentă banda de absorbție caracteristică legăturii duble din grupa alil la 1695 cm^{-1} , iar în cazul hidrazincarbotioamidelor **194b-c** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice inelului aromatic în regiunea 837-753 cm^{-1} . În *spectrul $^1\text{H RMN}$* sunt prezente semnalele singlet corespunzătoare grupelor metil din pozițiile C-12, C-13, C-14 și C-15 la 1.1, 0.7, 0.8 și 0.7 ppm, semnalele singlet ale grupelor NH în regiunea 7.7-9.8 ppm. În cazul carbotioamidei **194a** sunt

prezente semnalele de tip dublet ale grupei metilen din grupa alil la 5.17 și 5.08 ppm. În cazul carbotioamidelor **194b-d** apar semnalele dublet în regiunea 7.1-7.6.9 ppm ce confirmă prezența protonilor din inelul aromatic, totodată este prezent semnalul singlet ce corespunde grupelor metil legate de inelul aromatic la 2.27 ppm pentru hidrazincarbotioamida **194c**, și 2.12 ppm pentru carbotioamida **194d**. *Spectrele* ^{13}C *RMN* ale carbotioamidelor **194a-d** confirmă structura acestora prin semnalele de la 181 ppm și 175 ppm ce aparțin grupelor C=S și carbonil. În cazul hidrazincarbotioamidei **194a** semnalele la 116 și 133 ppm confirmă prezența grupei alil, iar apariția semnalelor în regiunea 124-138 ppm confirmă prezența inelului aromatic în hidrazincarbotioamidele **194b-d** [134].

Hidrazincarbotioamidele **194a-d** au fost tratate cu soluție apoasă de NaOH (8%), la temperatura de 70°C, cu formarea compușilor homodrimanici respectivi cu fragment triazolic **195a-d** cu randamente de 70–83%. *Spectrele IR* ale triazolilor **195a-d** conțin benzile de absorbție caracteristice grupei NH din fragmentul triazolic și grupei OH în regiunea 3299-3036 cm^{-1} , grupei C-N la 1571 cm^{-1} , și a grupei C=S în regiunea 1177-1158 cm^{-1} . În cazul triazolului **195a** este prezentă banda de absorbție caracteristică legăturii duble din grupa alil la 1644 cm^{-1} , iar în cazul triazolilor **195b-c** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice inelului aromatic în regiunea 1014-1016 cm^{-1} . În *spectrele* ^1H *RMN* sunt prezente semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C-12, C-13, C-14 și C-15 la 1.1, 0.8, 0.7 și 0.6 ppm, semnalele singlet ale grupei NH în regiunea 13.5-13.4 ppm. În cazul triazolului **195a** sunt prezente semnalele dublet ale grupei metilen din grupa alil la 5.27 și 5.11 ppm. În cazul triazolilor **195b-d** apar semnale de tip dublet în regiunea 7.5-7.9 ppm ce confirmă prezența protonilor din inelul aromatic, concomitent este prezent semnalul singlet ce corespunde grupelor metil legate de inelul aromatic la 2.40 ppm pentru triazolul **195c**, și 2.20 ppm pentru triazolul **195d**. În *spectrele* ^{13}C *RMN* ale triazolilor **195a-d**, semnalele singlet la 175 ppm și 167 ppm indică prezența grupei C=S legată de fragmentul triazolic. În cazul triazolului **195a** semnalele la 130 și 118 ppm confirmă prezența grupei alil, iar apariția semnalelor în regiunea 125-157 ppm confirmă prezența inelului aromatic în compușii **195b-d**.

1,2,4-Triazolii-S-substituiți **196a-d** au fost obținuți prin reacția de cuplare a triazolilor **195a-d** cu bromoacetofenona în acetonă în prezența trietilaminei (Et_3N). 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 compușii **195a-d** există sub formă de două structuri de rezonanță. Unul fiind zwitterion aromatic unde N1 este încărcat pozitiv, iar sulfurul este negativ. Excesul de electroni face ca sulfurul să fie un nucleofil care reacționează ușor cu bromoacetofenona [134].

Spectrele IR ale triazolilor homodrimanice **196a-d** conțin benzile de absorbție caracteristice grupei OH în regiunea 3364-3214 cm^{-1} , grupei C-N la 1597 cm^{-1} , cele ale grupei C=S în regiunea 770-725 cm^{-1} și a grupei carbonil din fragmentul acetofenic la 1682-1679 cm^{-1} . În cazul triazolului **196a** este prezentă banda de absorbție caracteristică legăturii duble din grupa alil la 1645 cm^{-1} , iar în cazul carbotoamidelor **196b-c** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice inelului aromatic la 1066-937 cm^{-1} . În *spectrele $^1\text{H RMN}$* sunt prezente semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C-12, C-13, C-14 și C-15 la 1.1, 0.8, 0.7 și 0.6 ppm, semnalul triplet al grupei metilen din fragmentul acetofenic la 4.8 ppm. În cazul triazolului **196a** sunt prezente semnalele de tip dublet ale grupei metilen din radicalul alilic la 5.27 și 5.01 ppm. În cazul triazolilor **196b-d** apar semnale de tip dublet în regiunea 7.9-7.6 ppm ce confirmă prezența protonilor din inelele aromatice, totodată este prezent semnalul singlet ce corespunde grupelor metil legate de inelul aromatic la 2.41 ppm pentru **196c**, și 2.21 ppm pentru **196d**. Datele *spectrelor $^{13}\text{C RMN}$* ale triazolilor **196a-d**, confirmă structura acestora prin semnalul singlet la 193 ppm care indică prezența atomului de carbon a grupei carbonil din fragmentul acetofenic. În cazul triazolului **196a** semnalele la 130 și 118 ppm confirmă prezența grupei alil, iar apariția semnalelor în regiunea 154-124 ppm confirmă prezența inelelor aromatice în compușii **196b-d**.

Structura și stereochemia compușilor **195c** și **196d** a fost definitiv confirmată prin metoda difracției cu raze X pe monocristal (Figura 3.2 și 3.3).

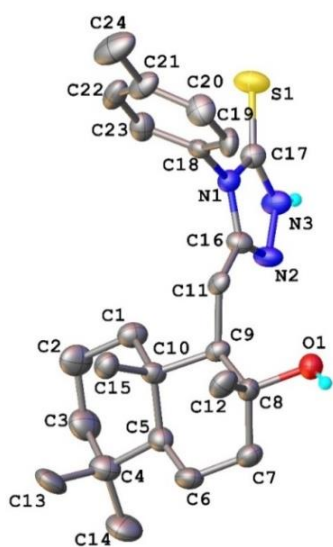


Fig.3.2. Structura moleculară a compusului **195c**. Nivelul de probabilitate al elipsoizilor constituie 50%. Atomii de hidrogen sunt omiși pentru claritate

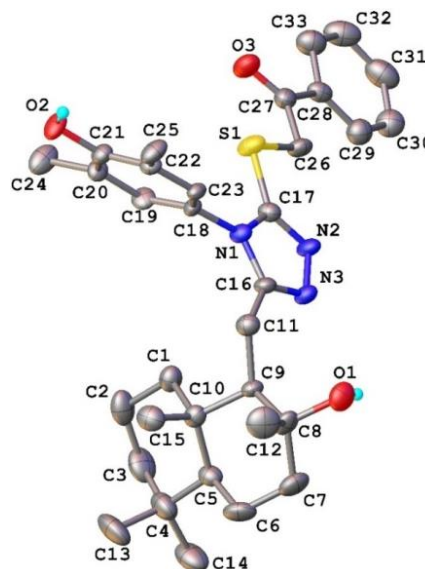
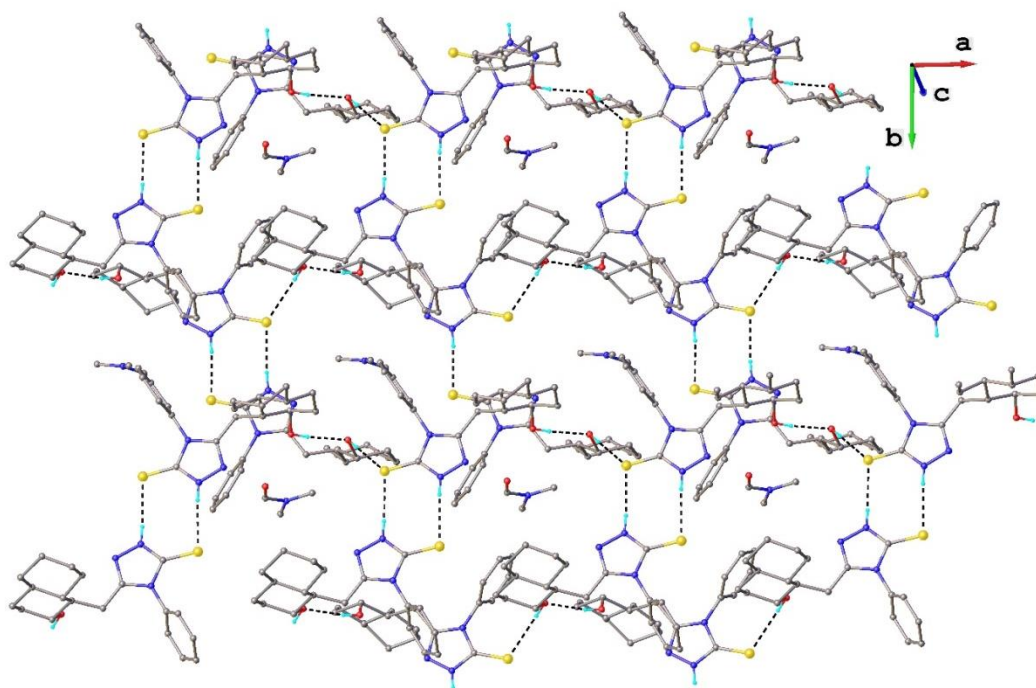


Fig.3.3. Structura moleculară a compusului **196d**. Nivelul de probabilitate al elipsoizilor constituie 50%. Atomii de hidrogen sunt omiși pentru claritate

Ambii compuși au o structură cristalină moleculară și s-au cristalizat ca enantiomeri puri în grupul spațial $P2_12_12_1$ al sistemului ortorombic. Partea asimetrică a compusului **195c** include două entități cristalografice independente (notate ca molecule A și B), dar entități neutre din punct de vedere chimic cu o moleculă de solvent-DMF.

Așa cum era de așteptat, parametrii geometrici ai acestor două molecule sunt foarte apropiați, acest fapt este demonstrat de valorile distanțelor și unghiurilor de legătură. De exemplu, în Figura 3.2 este prezentă numai structura moleculei **A**. Structura cristalină a celui de-al doilea compus este constituită din moleculele de **196d**, DMF co-cristalizat și molecule de apă în raport 1: 1: 1.

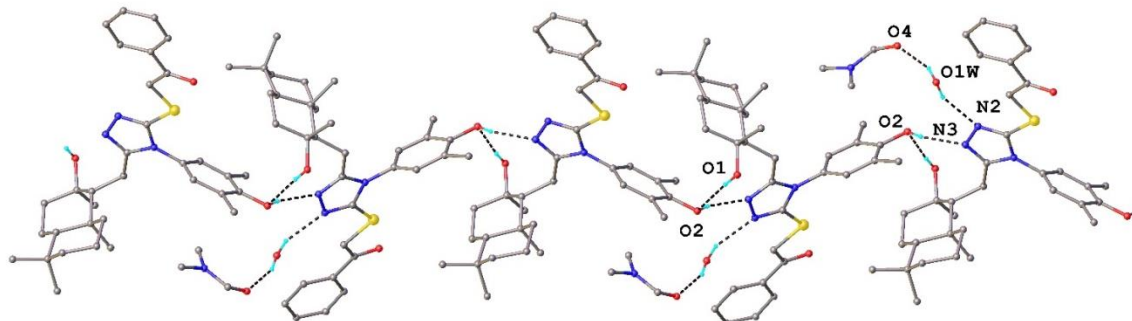


Parametrii legăturilor de hidrogen: O1B–H···O1A [O1B–H 0.82 Å, H···O1A 2.11 Å, O1B···O1A 2.921(5) Å, O1B–H···O1A 169.3°]; N3B–H···S1A [N3B–H 0.86 Å, H···S1A 2.44 Å, N3B···S1A(1 – x, 0.5 + y, 0.5 – z) 3.293(4) Å, N3B–H···S1A 172.9°]; O1B–H···S1B [O1A–H 0.85 Å, H···S1B 2.81 Å, O1A···S1B(–1 + x, y, z) 3.663(4) Å, O1A–H···S1B 179.8°]; N3A–H···S1B [N3A–H 0.86 Å, H···S1B 2.43 Å, N3A···S1B(1 – x, –0.5 + y, 0.5 – z) 3.291(4) Å, N3A–H···S1B 175.6°].

Fig. 3.4. Rețeaua supramoleculară 2D din structura cristalină a compusului **195c** văzută de-a lungul axei *c*. Atomii H care nu sunt implicați în legături de hidrogen și grupările metil nu sunt prezentate.

Interacțiunea între moleculele **A** și **B** în rețeaua cristalină a compusului **195c** este realizată prin intermediul legăturilor de hidrogen intermoleculare O–H···O, O–H···S și N–H···S ce formează rețeaua supramoleculară bidimensională care se împachetează în paralel cu planul 110. Lanțul supramolecular unidimensional este prezentat în Figura 3.4.

Structura cristalină a compusului **196d** poate fi caracterizată prin ambalarea lanțurilor infinite care se formează de-a lungul direcției 010. Așa cum se arată în Figura 3.5, aceste lanțuri supramoleculare care implică molecule de DMF și apă sunt construite prin legături intermoleculare de hidrogen O–H···O și O–H···N.

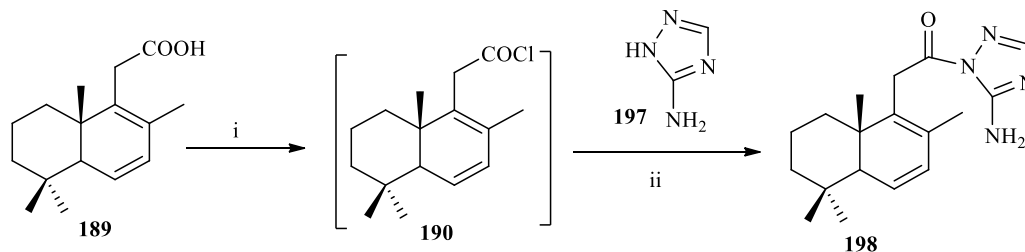


Parametrii legăturilor de hidrogen: O1–H···O2 [O1–H 0.82 Å, H···O2 2.25 Å, O1···O2(-x, 0.5 + y, 0.5 - z) 3.063(5) Å, O1–H···O2 172.2°]; O2–H···N3 [O2–H 0.82 Å, H···N3 2.04 Å, O2···N3(-x, -0.5 + y, 0.5 - z) 2.784(5) Å, O1–H···N3 151.0°]; O1w–H···O4 [O1w–H 0.85 Å, H···O4 2.04 Å, O1w···O4 2.850(5) Å, O1w–H···O4 158.6°]; O1w–H···N2 [O1w–H 0.85 Å, H···N2 2.14 Å, O1w···N2 2.921(5) Å, O1w–H···N2 153.4°].

Fig. 3.5. Rețeaua supramoleculară consolidată prin legături H în structura cristalină a compusului **196d**

Am continuat cercetările a fost realizată condensarea fragmentului triazolic propriu-zis cu un acid homodrimanic în scopul obținerii compușilor hibridi cu fragment homodrimanic și triazolic. Acidul 11-homodrim-6,8-dien-16-oic **189** a fost obținut din sclareolida **4** în cinci etape (cu un randament total de 47%) (Fig. 2.14, capitolul 2).

Tratarea acidului **189** *in situ* cu clorură de oxalil în benzen anhidru a condus la clorura acidului 11-homodrim-6,8-dien-16-oic **190**, care în continuare a fost supusă reacției de cuplare cu 5-amino-1,2,4-triazolul **197**, în clorură de metilen la agitare, cu formarea 5-amino-1,2,4-triazolului homodrimanic **198** (Figura 3.6). Analiza datelor spectrale ale produsului de reacție a arătat că triazolul **197** a reacționat cu clorura **190** în una din formele tautomerice și că amida **198** conține grupa NH₂ [115].



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

Fig. 3.6. Sinteza 5-amino-1,2,4-triazolului homodrimanic **198**

Spectrul IR al aminotriazolului **198** conține benzile de absorbție caracteristice grupei amino primare la 3447 cm⁻¹, grupei carbonil din gruparea amidă la 1723 cm⁻¹, grupelor C-N la 1631 și 1517 cm⁻¹. În *spectrul ¹H RMN* sunt prezente semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C-12, C-13, C-14 și C-15 la 1.69, 0.92, 0.95 și 0.84 ppm, semnalele dublet de dublete ale protonilor aflați la legătura dublă în poziția C-6 la 5.83 ppm și C-7 la 5.91 ppm, semnalul singlet al protonului din fragmentul triazolic la 7.47 ppm, totodată apare semnalul singlet la 6.91 ppm ceea ce confirmă prezența grupei amino legate de fragmentul triazolic. *Spectrul ¹³C RMN* prin semnalele de la 128.5, 129.0, 129.5 și 134.8 ppm indică prezența atomilor de carbon C-6, C-7, C-8 și C-9 de la legăturile duble, semnalul singlet la 173.3 ppm indică prezența grupei amide, iar semnale la 150.1 și 156.9 ppm confirmă prezența fragmentului triazolic.

Activitatea antibacteriană și antifungică a compușilor sintetizați cu schelet hibrid homodrimanic și carbotioamidic sau triazolic **193-196** și **198** a fost testată *in vitro* pe culturi pure de bacterii și fungi. Valorile concentrației minime inhibitorii (CMI) ale compușilor menționați sunt rezumate în Tabelul 3.2.

Tabelul 3.2. Rezultatele testării *in vitro* a activității antibacteriene și antifungice a compușilor **193-196** și **198**.

Compus	CMI (μg/mL)						
	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Fusarium solani</i>	<i>Penicillium chrysogenum</i>	<i>Penicillium frequentans</i>	<i>Alternaria alternata</i>	<i>Bacillus polymyxa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
193	>24	>24	>24	>24	>24	192	192
194a	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
194b	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
194c	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125	0.064	0.064
194d	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
195a	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
195b	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
195c	>24	>24	>24	>24	>24	<192	<192
195d	0.094	0.094	0.094	0.094	0.094	0.047	0.047
196a	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
196b	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
196c	>24	>24	>24	>24	>24	<192	<192
196d	>32	>32	>32	>32	>32	<256	<256
198	0.064	0.064	0.064	0.064	0.064	0.094	0.094
Caspofungin	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	-	-
Kanamycin	-	-	-	-	-	3	3

Compușii **194c** și **195d** manifestă activitate antifungică (la CMI 0.125 $\mu\text{g/mL}$ și 0.094 $\mu\text{g/mL}$) și activitate antibacteriană pronunțată (la CMI 0.064 $\mu\text{g/mL}$ și 0.047 $\mu\text{g/mL}$). Activitatea antibacteriană a triazolului **195d** este de 63 ori mai mare în comparație cu compusul de referință Kanamycin (CMI 3.5 $\mu\text{g/mL}$). În calitate de agent antifungic acesta este de trei ori mai activ în comparație cu compusul de referință Caspofungin (CMI 0.24 $\mu\text{g/mL}$). Compușii **196a-d**, care au grupa tiolică SH în poziția trei a fragmentului triazolic substituită cu un fragment al acetofenonei, sunt inactivi. Toți compușii testați au același fragment homodrimanic care nu influențează asupra activității biologice.

Acest fragment, probabil, acționează ca un purtător lipofilic, care contribuie la transportarea medicamentului prin membrane sau sporește solubilitatea acestuia în cavitatea hidrofobă a enzimelor. Spre deosebire de acesta, lanțul alchil / aril al izotiocianatului joacă un rol important în determinarea bioactivității. El modulează legarea la situsul activ al enzimelor și constituie o caracteristică structurală esențială a farmacoforului. Mai mult ca atât, gruparea tiolică, în compușii de tip **194** sau **195**, este un nucleofil bun și poate interacționa ireversibil cu situsul activ (electrofil) al unei enzime, dezactivând-o.

Tabelul 3.3. Rezultatele testării *in vitro* a activității citotoxice a compușilor **194c** și **194d** în comparație cu Cisplatina

Compus	IC ₅₀ ^a [μM]		
	A2780	A2780cis	HEK293
194c	11 \pm 2	15 \pm 1	17 \pm 4
194d	9 \pm 2	14 \pm 1	18 \pm 2
Cisplatina	0.6 \pm 0.1	11 \pm 2	4.3 \pm 1.0

Concomitent, hidrazincarbotioamidele homodrimanice **194c** și **194d** au fost testate la citotoxicitate pe celulele carcinomului ovarian uman A2780 și A2780cis, precum și pe celulele de rinichi embrionare necanceroase HEK293. Valorile IC₅₀ sunt prezentate în Tabelul 3.3, și curbele de concentrație-efect sunt prezentate în Figura 3.7. Ambii compuși demonstrează activitate antiproliferativă într-un interval de concentrație micromolară, dar citotoxicitatea lor a fost de circa 15 ori mai mică în comparație cu compusul de referință, Cisplatina. Cu toate acestea, în timp ce activitatea Cisplatinei a scăzut semnificativ în celulele rezistente la A2780cis, activitatea carbotioamidelor **194c** și **194d** a rămas aproape aceeași, indicând rezistență încrucișată sau limitată la Cisplatină. Totodată, s-a observat o selectivitate față de celulele sănătoase (1,5-2 ori).

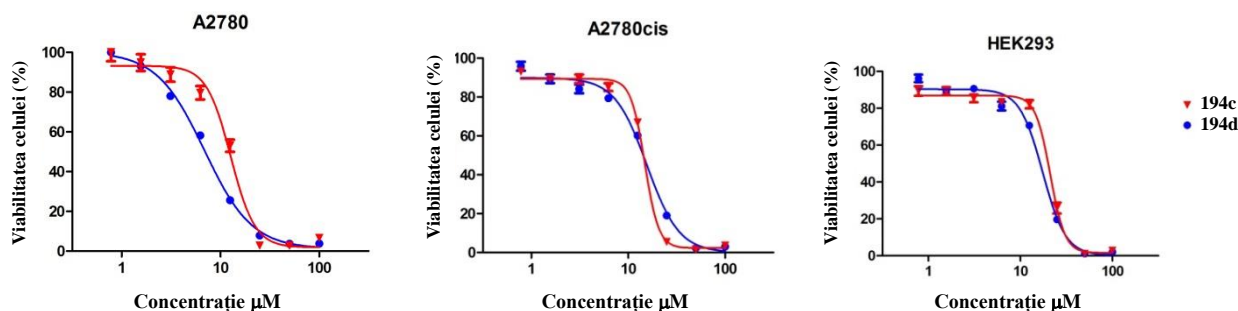


Fig. 3.7. Curbele de concentrație-efect a compușilor **194c** și **194d** în liniile celulare ale carcinomului ovarian uman A2780 și A2780cis și în linia celulară de rinichi embrionare umane HEK293. Valorile au fost obținute prin testul MTT utilizând timpul de expunere de 72 ore.

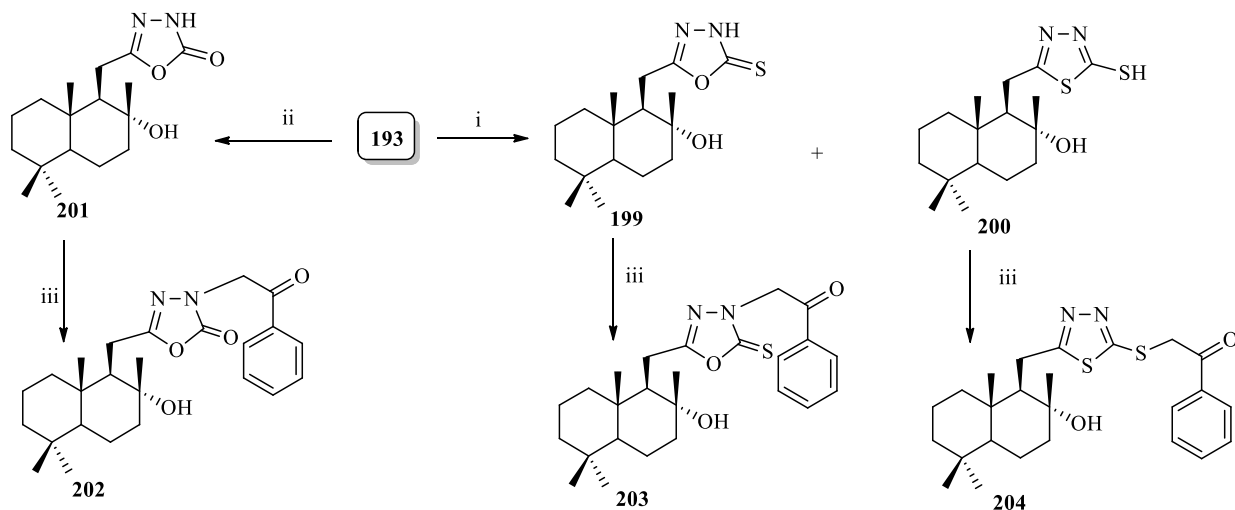
Astfel, pornind de la sclareolida **4**, în două etape au fost obținute carbotioamidele homodrimanice, compuși intermediari importanți. Acestea în continuare au fost transformate într-o serie de compuși homodrimanici cu fragment triazolic. Structurile acestor compuși au fost confirmate prin spectroscopie RMN, spectrometrie de masă, iar doi dintre ele și prin difracție cu raze X pe monocristal. 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. În același timp, compușii **194c** și **194d** au demonstrat activitate antiproliferativă pe liniile celulare de cancer ovarian A2780 și A2780cis într-un interval de concentrație micromolară, cu un anumit grad de selectivitate în ceea ce privește celulele canceroase față de celulele sănătoase.

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. Dintre izomerii posibili, 1,3,4-oxadiazolul și 1,3,4-tiadiazolul sunt utilizați pe scară largă în diverse preparate medicamentoase. Compușii cu fragment oxadiazolic și tiadiazolic manifestă o gamă largă de activități biologice, cum ar fi antimicrobiană, antifungică, antituberculoasă, antivirală, analgezică, anticanceroasă etc. [135-140].

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 **193**, care la interacțiune cu disulfura de tetrametiluram (DTMT) în DMF formează 11-[5-tioxo-(1,3,4-oxadiazol)-2-il]-driman-8 α -olul **199** și 11-[5-mercapto-(1,3,4-tiadiazol)-2-il]-driman-8 α -olul **200** (Figura 3.8). Raportul dintre oxadiazolul **199** și tiadiazolul **200** depinde de cantitatea de DTMT luată în reacție (Tabelul 3.4).



Reagenți și condiții de reacție: **i.** DTMT, DMF, 90 °C, 1,5 ore, **199** (20-86%), **200** (5-70%); **ii.** CDI, Et₃N, THF, 0 °C, 74%; **iii.** Br-acetofenona, Et₃N, acetona, 3 ore, 80-91%.

Fig. 3.8. Sinteza compușilor homodrimanici cu fragment 1,3,4-oxadiazolic și 1,3,4-tiadiazolic

În cazul când în reacție se utilizează 0.5 mol DTMT la 1 mol de hidrazidă **193** reacționează doar 45% din hidrazida inițială, cu formarea oxadiazolului **199**. La tratarea 1 mol de hidrazidă **193** cu 1 mol de DTMT se formează un amestec din oxadiazolul **199** și tiadiazolul **200**, în care predomină oxadiazolul **199**. Iar în cazul interacțiunii 1 mol de hidrazida **193** cu 1.5 mol DTMT se obține același amestec, dar aici prevalează tiadiazolul **200**.

Tabelul 3.4. Studiul comparativ al reacției de heterociclizare a hidrazidei **193** cu DTMT.

Cantitatea de DTMT luată în reacție (eq.)	Randament (%)		
	193	199	200
0.5	46	45	-
1.0	-	86	5
1.5	-	20	70

Formarea 1,3,4-tiadiazolului **200** poate fi explicată ținând cont de următoarele considerente. DTMT la interacțiunea cu compuși ce conțin grupe amine formează ionul de *N,N*-dimetilditiocarbamat **205** [141, 142]. Acest ion atacă inelul 1,3,4-oxadiazolului **199** cu desfacerea ciclului, apoi nucleofilul oxigenat **206** atacă carbonul din restul ditiocarbamic.

Nucleofilul **207** nou format, la rândul său, atacă carbonul legat de oxigen conducând la formarea ciclului tiadiazolic **200** și eliminarea ionului *N,N*-dimetilmonotiocarbamat **208** (Figura 3.9).

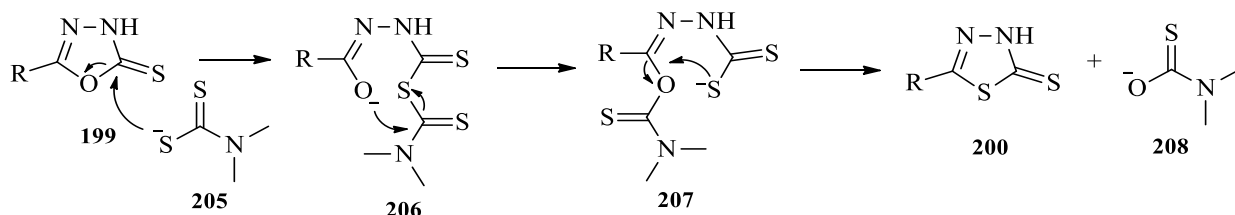


Fig. 3.9. Mecanismul propus de formare a inelului 1,3,4-tiadiazolic

În *spectrul IR* a oxadiazolului **199** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei NH din fragmentul oxadiazolic și cele ale grupei OH la 3372 și 3101 cm^{-1} , grupei C-N la 1620 cm^{-1} , și a grupei C=S la 1158 cm^{-1} . *Spectrul $^1\text{H RMN}$* conține semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C-12, C-13, C-14 și C-15 la 1.25, 0.87, 0.78 și 0.83 ppm, semnalul singlet al grupei NH la 12.11 ppm. În *spectrul $^{13}\text{C RMN}$* al oxadiazolului **199**, semnalul la 178.1 ppm indică prezența grupei C=S legată de fragmentul oxadiazolic. Totodată, în spectru sunt prezente semnalele atomilor de carbon ce confirmă prezența grupelor metil din pozițiile C-12 (23.1 ppm), C-13 (33.3 ppm), C-14 (21.4 ppm) și C-15 (15.2 ppm), atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-4 (33.2 ppm), C-8 (74.4 ppm), C-10 (38.6 ppm) și atomul de carbon din fragmentul oxadiazolic la 166.1 ppm. Structura și stereochemia acestui compus a fost confirmată definitiv prin metoda difracției cu raze X pe monocristal (Figura 3.10).

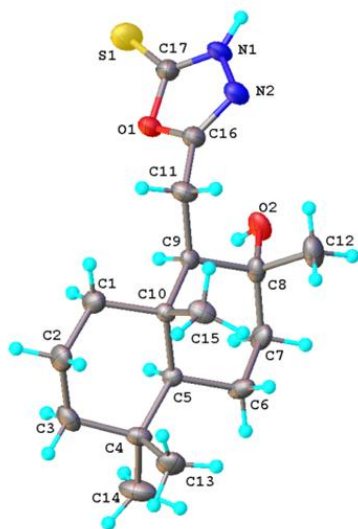
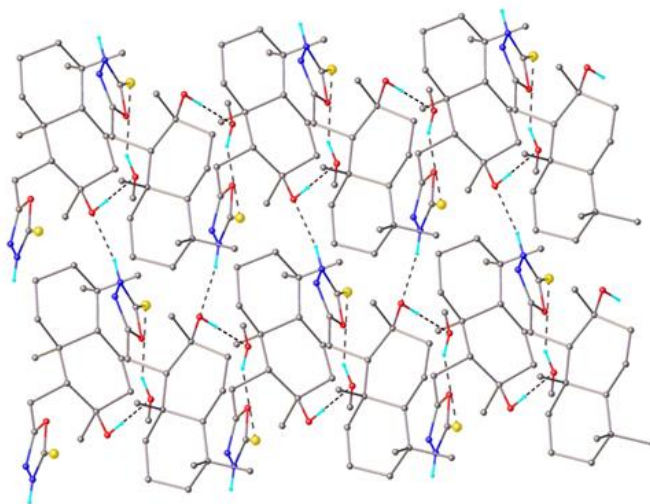


Fig. 3.10. Structura moleculară a compusului **199**. Nivelul de probabilitate al elipsoizilor termici constituie 50%.



Parametrii legăturilor de hidrogen: O2-H \cdots O3 [O2-H 0.82 Å, H \cdots O3 1.93 Å, O2 \cdots O3 2.740(5) Å, \angle O2HO3 170.9°]; N1-H \cdots O2 [N1-H 0.86 Å, H \cdots O2 1.88 Å, N1 \cdots O2(-0.5 + x, -0.5 - y, -1 - z) 2.703 Å, \angle N1HO2 160.9°]; O3-H \cdots S1 [O3-H 0.82 Å, H \cdots S1 2.61 Å, O3 \cdots S1(0.5 + x, -1.5 - y, -1 - z), \angle O3HS1 152.9°]

Fig. 3.11. Legături H intermoleculare în structura compusului **199**. Atomii H care nu sunt implicați în legături de hidrogen sunt omiși pentru claritate.

Conform studiului cu raze X pe monocristal, compusul **199** s-a cristalizat în grupul spațial $P2_12_12_1$ al sistemului ortorombic. Acest cristal este construit din moleculele oxadiazolului **199** și etanolului în raport de 1:1. Toate moleculele sunt unite prin intermediul legăturilor de hidrogen intermoleculare O-H...O, O-H...S și N-H...O3 ce formează rețeaua supramoleculară bidimensională, așa cum se arată în Figura 3.11. Cristalul principal se împachetează în paralel cu planul 110, așa cum se indică în Figura 3.12.

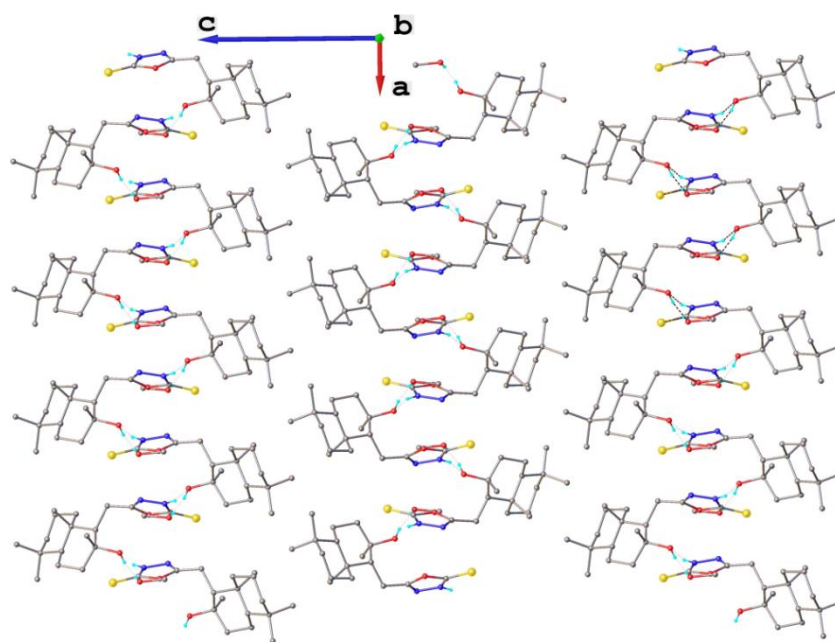


Fig. 3.12. Fragmentul structurii cristaline care prezintă împachetarea paralelă a straturilor supramoleculare 2D în compusul **199**. Atomii de H care nu sunt implicați în legături de hidrogen sunt omiși pentru claritate.

În *spectrul IR* al tiadiazolului **200** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei NH din fragmentul oxadiazolic și a grupei OH la 3385 și 3091 cm^{-1} , grupei C-N la 1655 cm^{-1} , și a grupei C=S la 1054 cm^{-1} . În *spectrul $^1\text{H RMN}$* sunt prezente semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C-12, C-13, C-14 și C-15 la 1.04, 0.83, 0.76 și 0.80 ppm, semnalul singlet ale grupei SH la 14.14 ppm. *Spectrul $^{13}\text{C RMN}$* al tiadiazolului **200** confirmă structura acestui compus prin semnalele grupelor metil din pozițiile C-12 (24.1 ppm), C-13 (33.6 ppm), C-14 (21.7 ppm) și C-15 (15.4 ppm), atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-4 (33.3 ppm), C-8 (72.0 ppm), C-10 (39.2 ppm) și atomilor de carbon din fragmentul tiadiazolic la 168.0 și 188.9 ppm.

Sinteza 11-[5-oxo-(1,3,4-oxadiazol)-2-il]-driman-8 α -olului **201** constă în tratarea hidrazidei **193** cu 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) și Et_3N în tetrahidrofuran (THF), cu un randament de 74% [144]. În *spectrul IR* a oxadiazolului **201** sunt prezente benzile caracteristice

grupeii NH din fragmentul oxadiazolic la 3330 cm^{-1} , a grupei OH la 3117 și 1197 cm^{-1} , a grupei carbonil din fragmentul oxadiazolic la 1756 cm^{-1} și a grupei C=N la 1630 cm^{-1} . Spectrul $^1\text{H RMN}$ confirmă structura acestuia prin semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C-12, C-13, C-14 și C-15 la 1.20, 0.87, 0.79 și 0.82 ppm, semnalul singlet al grupei NH la 10.28 ppm. În spectrul $^{13}\text{C RMN}$ al oxadiazolului **201**, semnalul singlet la 155.8 ppm indică prezența grupei carbonil din fragmentul oxadiazolic. Totodată în spectru sunt prezente semnalele atomilor de carbon primari ce confirmă prezența grupelor metil din pozițiile C-12 (24.9 ppm), C-13 (33.3 ppm), C-14 (21.4 ppm) și C-15 (15.1 ppm), a atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-4 (33.2 ppm), C-8 (73.7 ppm), C-10 (38.6 ppm) și a atomului de carbon din fragmentul oxadiazolic la 159.7 ppm.

În continuare oxadiazolii **199**, **201** și tiadiazolul **200** au fost supuși reacțiilor de cuplare cu bromoacetofenona în acetonă în prezența Et_3N cu formarea 11-[3-benzoilmetil-5-oxo-(1,3,4-oxadiazol)-2-il]-driman-8 α -olului **202**, cu un randament de 80%, 11-[3-benzoilmetil-5-tioxo-(1,3,4-oxadiazol)-2-il]-driman-8 α -olului **203**, cu un randament de 91%, și 11-[5-benzoilmetiltio-(1,3,4-tiadiazol)-2-il]-driman-8 α -olului **204**, cu un randament de 85% [144].

În *spectrul IR* al oxadiazolului **202** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei OH la 3480 și 1070 cm^{-1} , grupei C=N din fragmentul oxadiazolic la 1694 cm^{-1} , și a grupelor carbonil din fragmentul acetofenonei și oxadiazolului la 1788 cm^{-1} , concomitent sunt prezente benzile caracteristice inelului aromatic la 960 cm^{-1} . Structura compusului este confirmată și de *spectrul* $^1\text{H RMN}$ în care sunt prezente semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C-12, C-13, C-14 și C-15 la 1.19, 0.87, 0.79 și 0.84 ppm, semnalul triplet ale grupei metilen din fragmentul acetofenonic la 5.10 ppm. În același timp, apar semnalele de tip dublet în regiunea 7.92-7.47 ppm ce confirmă prezența protonilor din inelul aromatic. În *spectrul* $^{13}\text{C RMN}$ al oxadiazolului **202**, semnalul la 191.0 ppm indică prezența grupei carbonil din fragmentul acetofenonic, semnalelor în regiunea 134.2-128.0 ppm ce confirmă prezența inelului aromatic. Totodată în spectru sunt prezente semnalele atomilor de carbon primari ce confirmă prezența grupelor metil din pozițiile C-12 (23.1 ppm), C-13 (33.3 ppm), C-14 (21.4 ppm) și C-15 (15.1 ppm), atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-4 (33.2 ppm), C-8 (73.1 ppm), C-10 (38.6 ppm), atomul de carbon din fragmentul oxadiazolic la 158.7 ppm și a celui din gruparea carbonil la 154.8 ppm.

Spectrul IR al oxadiazolului **203** conține benzile de absorbție caracteristice grupei OH la 3382 și 1066 cm^{-1} , grupei C=N la 1582 cm^{-1} , a grupei C=S la 1160 cm^{-1} și a grupei carbonil din fragmentul acetofenonic la 1680 cm^{-1} . Sunt vizibile benzile de absorbție caracteristice inelului

benzenic la 940 cm^{-1} . În *spectrul* $^1\text{H RMN}$ sunt prezente semnalele singlet ale grupărilor metil din pozițiile C-12, C-13, C-14 și C-15 la 1.03, 0.85, 0.76 și 0.80 ppm, semnalul cvartet al grupei metilen din fragmentul acetofenonic la 5.04 ppm, în același timp apar semnalele de tip dublet în regiunea 8.05-7.58 ppm ce confirmă prezența protonilor din inelul aromatic. În *spectrul* $^{13}\text{C RMN}$ al oxadiazolului **203**, semnalul la 193.0 ppm indică prezența cetonei din fragmentul acetofenonic, semnalelor singlet în regiunea 135.5-128.9 ppm ce confirmă prezența inelului aromatic. Totodată în spectru sunt prezente semnalele atomilor de carbon primari ce confirmă prezența grupelor metil din pozițiile C-12 (23.9 ppm), C-13 (33.7 ppm), C-14 (21.8 ppm) și C-15 (15.1 ppm), atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-4 (33.3 ppm), C-8 (73.6 ppm), C-10 (38.6 ppm), atomului de carbon din fragmentul oxadiazolic la 162.0 ppm și atomului de carbon din grupa C=S la 170.2 ppm.

În *spectrul IR* al tiadiazolului **204** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei OH la 3319 și 1077 cm^{-1} , grupei C=N la 1597 cm^{-1} , a grupei C=S la 775 cm^{-1} , și a grupei carbonil din fragmentul acetofenonic la 1693 cm^{-1} , și inelului aromatic la 994 cm^{-1} . *Spectrul* $^1\text{H RMN}$ confirmă structura prin semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C-12, C-13, C-14 și C-15 la 1.21, 0.85, 0.78 și 0.86 ppm, semnalul triplet ale grupei metilen din fragmentul acetofenonic la 5.07 ppm. Totodată apar semnalele de tip dublet în regiunea 8.01-7.46 ppm ce confirmă prezența protonilor din inelul aromatic. În *spectrul* $^{13}\text{C RMN}$ al tiadiazolului **204**, semnalul la 192.6 ppm indică prezența grupei carbonil din fragmentul acetofenonic, semnalele

din regiunea 135.3-128.5 ppm confirmă prezența inelului aromatic, totodată în spectru sunt prezente semnalele atomilor de carbon primari ce confirmă prezența grupelor metil din pozițiile C-12 (23.9 ppm), C-13 (33.3 ppm), C-14 (21.3 ppm) și C-15 (15.3 ppm), atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-4 (33.2 ppm), C-8 (73.6 ppm), C-10 (39.4 ppm) și a atomilor de carbon din fragmentul tiadiazolic la 174.2 și 163.8 ppm. Structura și stereochimia

compusului **204** a fost definitiv confirmată prin metoda difracției cu raze X pe monocristal (Figura 3.13) [145].

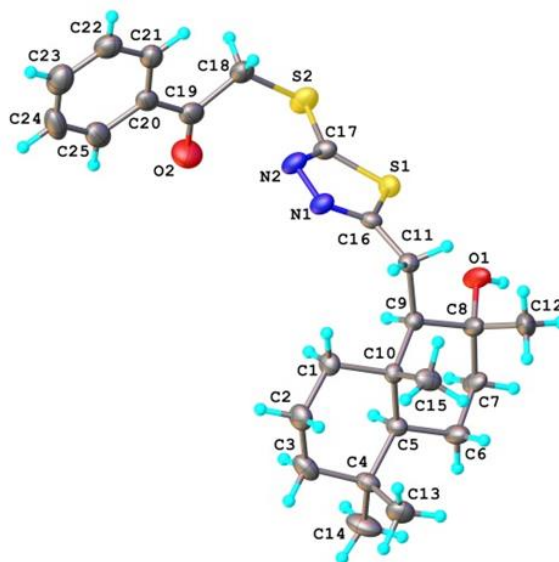
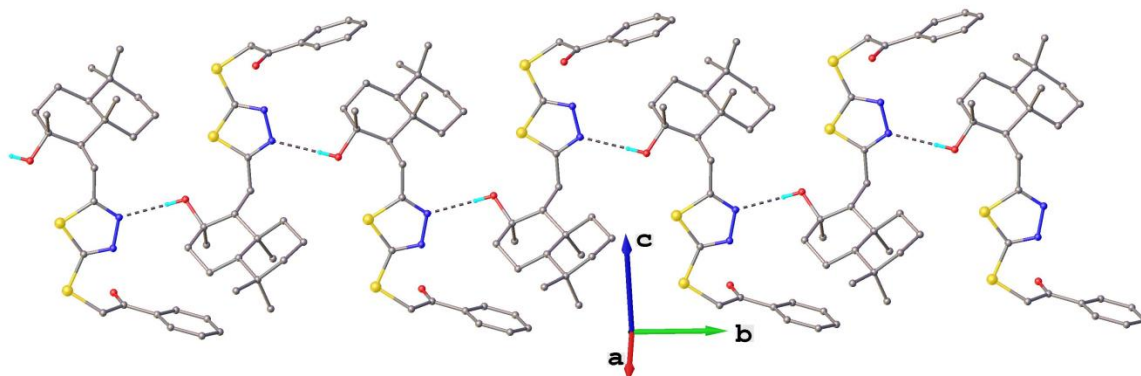


Fig. 3.13. Structura moleculară a compusului **204**. Nivelul de probabilitate al elipsoizilor termici constituie 50%.

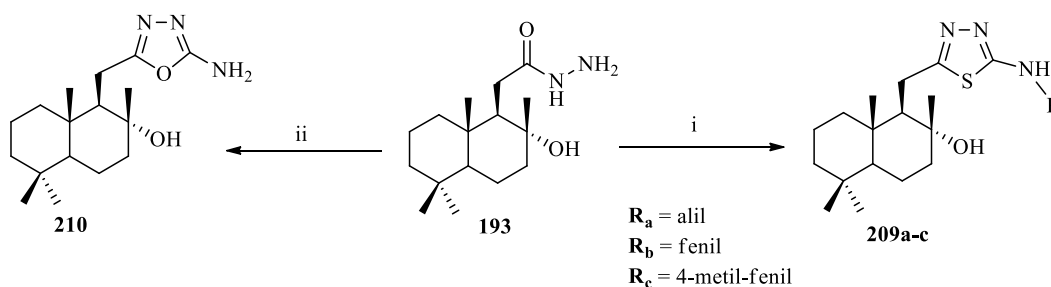
Conform studiului cu raze X pe monocristal, compusul **204** cristalizează în grupul spațial $P2_12_12_1$ al sistemului ortorombic, iar rețeaua cristalină a compusului **204** nu conține nici o moleculă de solvent. Împachetarea rețelei cristaline a compusului **204** arată prezența lanțurilor supramoleculare consolidate prin legături intermoleculare de hidrogen care sunt formate între grupările OH ca donori de protoni și atomii de azot din fragmentul oxadiazolic ca acceptori de protoni (Figura 3.14).



Parametrii legăturilor de hidrogen: O1-H \cdots N1 [O1-H 0.82 Å, H \cdots N1 2.12 Å, O1 \cdots N1(1 - x, 0.5 + y, 0.5 - z) 2.937(4) Å, \angle O1HN1 171.4°]

Fig. 3.14. Lanțul supramolecular în structura cristalină a compusului **204**. Atomii de H care nu sunt implicați în legături de hidrogen sunt omiși pentru claritate

Pentru a obține compuși terpenici cu fragment tiadiazolic s-a folosit și metoda de sinteză “one-pot”, la interacțiunea hidrazidei homodrimanice **193** cu derivații izotiocianați, fără izolarea compușilor intermediari. Această reacție a fost realizată în prezența trietilaminei (Et_3N) în apă, cu formarea 2-amino-1,3,4-tiadiazolilor **209a-c** cu randamente de 70-78% (Figura 3.15) [62].



Reagenți și condiții de reacție: **i.** R-NCS, Et_3N , H_2O , reflux, 18 ore, 70-78%; **ii.** CNBr, NaHCO_3 , dioxan apos, 1 oră, 80%.

Fig. 3.15. Sinteza compușilor homodrimanici cu fragment 2-amino-1,3,4-tiadiazolic și 2-amino-1,3,4-oxadiazolic

În *spectrele IR* ale tiadiazolilor **209a-c** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei NH și a grupei OH în regiunea $3417\text{-}3069\text{ cm}^{-1}$, grupei C-N la 1570 cm^{-1} . În cazul tiadiazolului **209a** este prezentă banda de absorbție caracteristică legăturii duble din grupa alil la

1645 cm^{-1} , iar în cazul tiadiazolilor **209b** și **209c** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice inelului aromatic la 1015 și 1012 cm^{-1} , respectiv. În *spectrele* $^1\text{H RMN}$ sunt prezente semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C-12, C-13, C-14 și C-15 la 1.1, 0.8, 0.7 și 0.6 ppm, semnalele singlet ale atomilor de hidrogen ale grupei NH în regiunea 13.5-12.3 ppm. În cazul tiadiazolului **209a** sunt prezente semnalele de tip dublet ale grupei metilen din grupe alil la 5.27 și 5.12 ppm. În cazul tiadiazolilor **209b-c** apar semnale de tip dublet în regiunea 7.60-7.26 ppm ce confirmă prezența protonilor din inelul aromatic. Totodată este prezent semnalul singlet ce corespunde grupei metil legat de inelul aromatic la 2.42 ppm din molecula tiadiazolului **209c**. *Spectrelele* $^{13}\text{C RMN}$ ale tiadiazolilor **209a-c**, conțin semnalele la 167 și 154 ppm care indică prezența atomilor de carbon cuaternari din fragmentul tiadiazolic. În cazul tiadiazolului **209a** semnalele la 130.7 și 118.2 ppm confirmă prezența fragmentului alil, iar apariția semnalelor în regiunea 128-140 ppm confirmă prezența inelului aromatic în structurile tiadiazolilor **209b** și **209c**.

O altă metodă de obținere a 11-[5-amino-(1,3,4-oxadiazol)-2-il]-driman-8 α -olului **210** constă în tratarea hidrazidei **193** cu bromocian (CNBr) în dioxan apos. Ca rezultat se formează oxadiazolul **210** cu un randament de 80% (Figura 3.15). În *spectrul IR* al oxadiazolului **210** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei NH_2 legate cu fragmentul oxadiazolic la 3458 cm^{-1} , a grupei OH la 3095 și 1118 cm^{-1} și a grupei C=N din fragmentul oxadiazolic la 1662 cm^{-1} . În *spectrul* $^1\text{H RMN}$ se evidențiază semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C-12, C-13, C-14 și C-15 la 1.03, 0.84, 0.81 și 0.77 ppm, semnalul singlet al grupei NH_2 la 6.73 ppm. *Spectrul* $^{13}\text{C RMN}$ al oxadiazolului **210**, conține semnalul singlet la 161.6 ppm care indică prezența atomului de carbon legat de gruparea amino al fragmentului oxadiazolic. În același timp în *spectru* sunt prezente semnalele atomilor de carbon primari din grupele metil din pozițiile C-12 (24.1 ppm), C-13 (33.7 ppm), C-14 (21.8 ppm) și C-15 (15.1 ppm), al atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-4 (33.3 ppm), C-8 (71.5 ppm), C-10 (38.7 ppm) și atomului de carbon din fragmentul oxadiazolic la 163.5 ppm.

Activitatea antibacteriană și antifungică a compușilor sintetizați cu schelet hibrid homodrimanic și oxadiazolic **199**, **201-203** și **210** sau tiadiazolic **200**, **204** și **209a-c** a fost testată *in vitro* pe culturi pure de bacterii și fungi. Valorile concentrației minime inhibitorie (CMI) ale compușilor menționați sunt rezumate în Tabelul 3.5.

Tabelul 3.5. Rezultatele testării *in vitro* a activității antibacteriene și antifungice a compușilor **199-204, 209a-c** și **210**.

Compus	CMI ($\mu\text{g/mL}$)						
	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Fusarium solani</i>	<i>Penicillium chrysogenum</i>	<i>Penicillium frequentans</i>	<i>Alternaria alternata</i>	<i>Bacillus polymyxa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
199	1.3	1.3	1.4	1.4	1.3	11	11
200	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032	0.094	0.094
201	>24	>24	>24	>24	>24	<192	<192
202	2	2	2	2	2	0.50	0.50
203	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	40	40
204	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
209a	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	0.5
209b	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
209c	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
210	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
Caspofungin	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	-	-
Kanamycin	-	-	-	-	-	3	3

Tiadiazolul **200** manifestă activitate antifungică (la CMI 0.032 $\mu\text{g/mL}$) și activitate antibacteriană (la 0.094 $\mu\text{g/mL}$) pronunțată. Activitatea antibacteriană a compusului **200** 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 $\mu\text{g/mL}$) [146]. Tiadiazolul **209a** manifestă activitate antifungică semnificativă (CMI 0.25 $\mu\text{g/mL}$) și activitate antibacteriană pronunțată (CMI 0.5 $\mu\text{g/mL}$). Activitatea antibacteriană a compusului **209a** este de șase ori mai mare în comparație cu compusul de referință Kanamycin (CMI 3.5 $\mu\text{g/mL}$).

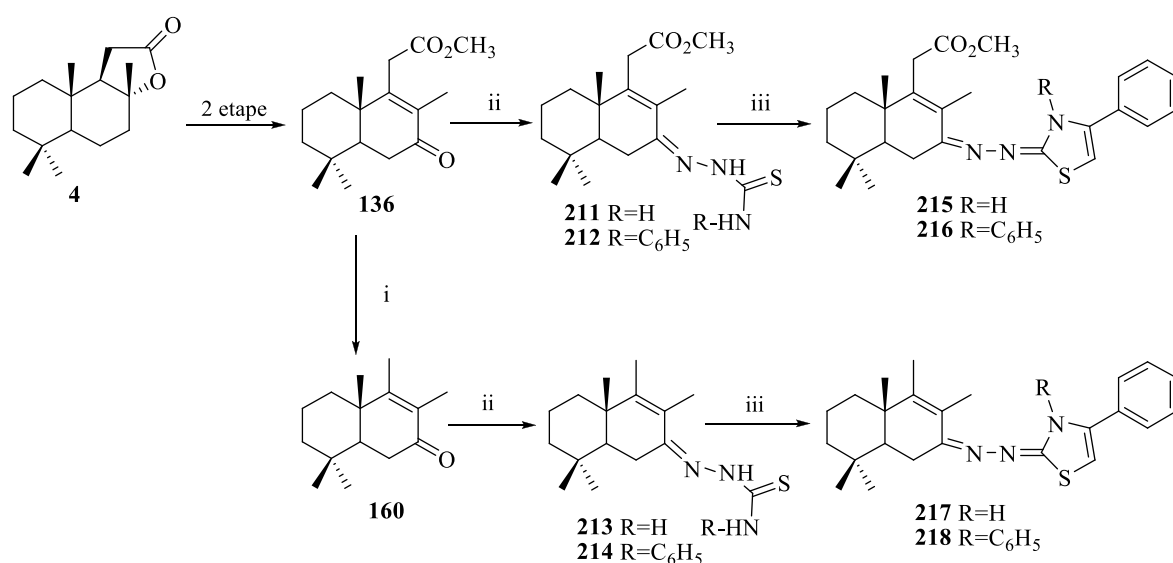
Oxadiazolii **199** și **202** manifestă activitate antifungică semnificativă la o concentrație minimă inhibitorie (CMI) egală cu 1.3 și 2 $\mu\text{g/mL}$, în comparație cu compusul de referință Caspofungin (CMI 0.24 $\mu\text{g/mL}$), totodată compusul **202** manifestă și activitate antibacteriană 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 fragment 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 funghi 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 **136**, care a fost obținut din sclareolida **4**, în două etape (cu un randament total de 57%) (Figura 2.3, capitolul 2). Totodată, drim-8-en-7-ona **160** a fost obținută prin decarboxilarea cetoesterului **136**, conform schemei descrise în Figura 2.8, capitolul 2.



Reagenți și condiții de reacție: **i.** KOH, EtOH, Δ , 3 ore, (sau MW, 1.5 ore), 98%; **ii.** NH₂NHCSNH₂ sau NH₂NHCSNHC₆H₅, EtOH, 60°C, 24 ore, 71-85%; **iii.** C₆H₅COCH₂Br, EtOH, t.c., 2-4 ore, 75-83%.

Fig. 3.16. Sinteza compușilor drimanici și homodrimanici cu fragment 1,3-tiazolic

Cetonele **136** și **160** au fost supuse reacției de cuplare cu tiosemicarbazida și 4-feniltiosemicarbazida (raport molar de 1:1) în alcool etilic cu formarea a patru tiosemicarbazone **211-214** cu randamente de 71-83% [147] (Figura 3.16).

În spectrele IR ale tiosemicarbazonelor **211-214** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupelor NH în regiunea 3507-3151 cm⁻¹, a grupei C=S la 1258 cm⁻¹ și legăturilor C-N vibraționale la 1594-1556 cm⁻¹. În cazul tiosemicarbazonelor homodrimanice **211** și **212** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei carbonil din gruparea esterică la 1730 și 1163 cm⁻¹, iar în cazul compușilor **212** și **214** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice inelului aromatic legat de fragmentul tiosemicarbazonic la 1520, 805 și 696 cm⁻¹. Spectrele ¹H

RMN ale tiosemicarbazonelelor **211-214** confirmă structura acestora prin semnalele singlet ale protonilor din grupele N-H ale fragmentului tiosemicarbazonic din regiunea 9.3-6.6 ppm. În cazul tiosemicarbazonelelor **211** și **212** sunt prezente semnalele singlet ale grupei metil din gruparea esterică la 3.70 ppm, ale grupelor metil din pozițiile C-12, C-13, C-14 și C-15 la 1.8 și 0.9 ppm, semnalele dublet de dublete ce aparțin protonilor din poziția C-11 la 3.2 ppm. În cazul tiosemicarbazonelelor drimanice **213** și **214** sunt prezente semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C-11, C-12, C-13, C-14 și C-15 la 1.8, 1.7, 0.9 și 0.8 ppm. Apariția semnalelor de tip dublet și triplet în regiunea 7.6-7.2 ppm confirmă prezența protonilor din inelele aromatice ale compușilor **212** și **214**. În *spectrul* ^{13}C *RMN* al compușilor **211-214**, semnalele la 178 ppm indică prezența grupei C=S din fragmentul tiosemicarbazonic. În cazul compușilor homodrimanici **211** și **212** sunt prezente semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-7 (150 ppm), C-8 (129 ppm), C-9 (149 ppm), C-16 (171 ppm), ale grupelor metil din pozițiile C-12 (13 ppm), C-13 (32 ppm), C-14 (21 ppm), C-15 (18 ppm) și a grupei metil din gruparea esterică (52 ppm). În cazul compușilor drimanici **213** și **214** sunt prezente semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-7 (154 ppm), C-8 (124 ppm), C-9 (151 ppm), ale grupelor metil din pozițiile C-11 (13 ppm), C-12 (14 ppm), C-13 (21 ppm), C-14 (32 ppm) și C-15 (17 ppm). Apariția semnalelor în regiunea 138-123 ppm confirmă prezența atomilor de carbon din inelul aromatic legat de fragmentul tiosemicarbazonic în compușii **212** și **214**.

În continuare tiosemicarbazonele **211-214** 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 **215-218**, cu randamente de 75-83% [149].

Spectrele IR ale tiazolilor **215-218** conțin benzile de absorbție caracteristice legăturilor C=N vibraționale la 1624-1570 cm^{-1} , cele ale legăturilor C=S din fragmentul tiosemicarbazonic în regiunea 753-744 cm^{-1} și benzile de absorbție caracteristice inelului aromatic legat de fragmentul tiazolic în regiunea 692-680 cm^{-1} . În cazul tiazolilor homodrimanici **215** și **216** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei carbonil din gruparea esterică la 1730 și 1160 cm^{-1} , iar în cazul compușilor **215** și **217** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei N-H legat de fragmentul 1,3-tiazolic în regiunea 3140-3113 cm^{-1} . În *spectrele* ^1H *RMN* ale tiazolilor **211-214** sunt prezente semnalele dublet și triplet în regiunea 7.6-7.1 ppm ce confirmă prezența protonilor din inelul aromatic, semnalul singlet în regiunea 6.7-6.1 ppm ce confirmă prezența protonului legat de carbonul trisubstituit din fragmentul tiazolic. În cazul tiosemicarbazonelelor **215** și **216** sunt prezente semnalele singlet ale grupei metil din gruparea esterică la 3.7 ppm, ale grupelor metil din pozițiile C-17, C-18, C-19 și C-20 în regiunea 1.9-0.9

ppm, semnalele dublet de dublete ce aparține protonilor din poziția C-11 la 3.2 ppm. În cazul tiosemicarbazonelor drimanice **217** și **218** sunt prezente cinci semnale singlet ale grupelor metil din pozițiile C-11, C-12, C-13, C-14 și C-15 în regiunea 1.9-0.8 ppm. Apariția semnalului singlet în regiunea 12.6-12.5 confirmă prezența grupei N-H din fragmentul tiazolic în compușii **215** și **217**. Spectrele ^{13}C RMN ale compușilor **215-218**, conțin semnalele la 168 și 160 ppm care indică prezența grupelor C=N ce leagă fragmentul terpenic cu cel tiazolic, semnalele la 140 și 101 ppm indică prezența atomilor de carbon din fragmentul tiazolic, totodată semnalele în regiunea 138-125 ppm confirmă prezența atomilor de carbon din inelul aromatic legat de fragmentul tiazolic. În cazul compușilor homodrimanici **215** și **216** sunt prezente semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-8 (129 ppm), C-9 (149 ppm), C-16 (172 ppm), a grupelor metil din pozițiile C-12 (13 ppm), C-13 (33 ppm), C-14 (21 ppm), C-15 (18 ppm) și a grupei metil din gruparea esterică (52 ppm). În cazul compușilor drimanici **217** și **218** sunt prezente semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C-8 (125 ppm), C-9 (157 ppm), a grupelor metil din pozițiile C-11 (13 ppm), C-12 (14 ppm), C-13 (21 ppm), C-14 (32 ppm) și C-15 (18 ppm).

Prin urmare, pornind de la cetonele **136** și **160** 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

Reacția de hidrazidare a sclareolidei 4. La soluția formată din sclareolida **4** (0.25 g, 1 mmol) în etanol (4 mL) s-a adăugat hidrat de hidrazină de 98% (0.48 mL, 10 mmol). Amestecul de reacție a fost refluxat timp de 5 ore, iar după răcire până la temperatura camerei solventul a fost distilat la presiune redusă. S-a obținut un compus cristalin care a fost recristalizat din etanol. *2-((1R,2R,8aS)-2-hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il)acetohidrazida* **193** (0.24 g, 85%), p.t. 129-130°C (din EtOH), $[\alpha]_D^{20} = +9.15^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃). IR (ATR, v/cm^{-1}) 3311, 3281, 2926, 2866, 1660, 1613, 1543, 1459, 1384, 1121, 1013, 940 cm^{-1} . Spectrul ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 0.76$ (s, 6H, *H*-15 și *H*-14); 0.84 (s, 3H, *H*-13); 0.94 (d, 1H, *J*=11.44 Hz, *H*-5); 1.10 (s, 3H, *H*-12); 1.75 (t, 1H, *J*=4.76 Hz, *H*-9); 2.13 (dd, 1H, *J*=15.34, 4.56 Hz, *H*-11); 2.35 (dd, 1H, *J*=15.34, 5.08 Hz, *H*-11); 3.55 (s, 3H, *NH*₂, *OH*); 7.96 (s, 1H, *NH*). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 176.2$ (C-16), 73.0 (C-8), 57.7 (C-9), 55.9 (C-5), 44.2 (C-7), 41.6 (C-3), 39.2 (C-1), 38.6 (C-10), 33.2 (C-13), 33.1 (C-4), 30.2 (C-11), 23.4 (C-12), 21.3 (C-14), 20.4 (C-6),

18.3 (C-2), 15.3 (C-15). ^{15}N RMN (40.54 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 128.7$. HR-EI-MS: găsit 283.23855. $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$. Calculat 282.23073.

Metoda generală de sinteză a compușilor homodrimanici cu fragment hidrazincarbotoamidic 3a-d în condiții clasice. La soluția formată din hidrazida **2** (0.282 g, 1 mmol) în etanol (6 mL) s-a adăugat unul dintre derivați izotiocianați (1 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 4-5 ore, după care solventul a fost distilat la presiune redusă. Reziduul obținut a fost purificat pe coloana cromatografică cu SiO_2 , eluent: 2-4% MeOH/ CH_2Cl_2 , obținându-se produșii **194a-d**.

Metoda generală de sinteză a compușilor homodrimanici cu fragment hidrazincarbotoamidic 194a-d asistată de microunde. La soluția formată din hidrazida **193** (0.282 g, 1 mmol) în etanol (12 mL) s-a adăugat unul dintre derivați izotiocianați (1 mmol) și amestecul de reacție a fost trecut într-un tub de cuarț. Tubul a fost introdus în reactorul monomod de microunde și a fost iradiat cu o putere de 240W timp de 5 min. După finisarea ciclului de iradiere, tubul a fost scos din reactor, lăsat să se răcească până la temperatura camerei, după care amestecul reactant a fost prelucrat în conformitate cu metoda descrisă mai sus.

N-alil-2-(2-(1*R*,2*R*,8*aS*)-2-hidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametildecahidronaftalen-1-il)acetil)hidrazin carbotoamida **194a** (86%), compus cristalin, p.t. 111-112°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = -1.83^\circ$ (*c* 0.8, CHCl_3). IR (ATR, v/cm^{-1}) 3330, 3299, 2924, 1695, 1645, 1549, 1493, 1385, 1189, 1151, 933, 794 cm^{-1} . Spectrul ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): $\delta = 0.75$ (s, 3H, *H*-15); 0.76 (s, 3H, *H*-13); 0.85 (s, 3H, *H*-14); 1.20 (s, 3H, *H*-12); 4.06-4.21 (m, 2H, *H*-1'); 5.08 (d, 1H, $J=10.28$ Hz, *H*-3'); 5.17 (d, 1H, $J=17.08$ Hz, *H*-3'); 5.77-5.87 (m, 1H, *H*-2'); 9.05, 8.64, 7.76 (s, *NH*). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz, ppm): $\delta = 181.8$ (C=S), 176.2 (C-16), 133.4 (C-2'), 116.7 (C-3'), 74.6 (C-8), 58.6 (C-9), 55.6 (C-5), 47.0 (C-1'), 44.4 (C-7), 41.6 (C-3), 39.5 (C-1), 38.4 (C-10), 33.3 (C-14), 30.1 (C-11), 22.9 (C-12), 21.4 (C-13), 20.3 (C-6), 18.5 (C-2), 15.7 (C-15). ^{15}N NMR (CDCl_3 , 40.54 MHz, ppm): $\delta = 136.0$, 121.2, 115.2. HRMS (EI): găsit 381.24566 $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Calculat 381.24500.

2-(2-(1*R*,2*R*,8*aS*)-2-hidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametildecahidronaftalen-1-il)acetil)-*N*-(*p*-tolil) hidrazincarbotoamida **194b** (83%), compus cristalin, p.t. 137-138°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = -13.61^\circ$ (*c* 1.4, CHCl_3). IR (ATR, v/cm^{-1}) 3414, 3247, 2926, 1731, 1598, 1518, 1460, 1321, 1163, 1026, 837 cm^{-1} . Spectrul ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): $\delta = 0.71$ (s, 3H, *H*-15); 0.75 (s, 3H, *H*-13); 0.83 (s, 3H, *H*-14); 1.21 (s, 3H, *H*-12); 1.90 (t, 1H, $J=5.88$ Hz, *H*-9); 2.30 (d, 2H, $J = 5.24$ Hz, *H*-11); 7.15 (t, 1H, $J=7.32$ Hz, *H*-4'); 7.27 (t, 2H, $J=7.36$ Hz, *H*-3' și *H*-5'); 7.51 (d, 2H, $J=7.88$ Hz, *H*-2' și *H*-6'); 9.30, 9.18, 9.11 (s, *NH*). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz, ppm): $\delta = 180.9$

(C=S), 175.5 (C-16), 138.1 (C-1'), 128.5 (C-3' și C-5'), 125.9 (C-4'), 124.8 (C-6' și C-2'), 74.8 (C-8), 58.8 (C-9), 55.5 (C-5), 44.3 (C-7), 41.5 (C-3), 39.5 (C-1), 38.3 (C-10), 33.2 (C-14), 30.3 (C-11), 22.8 (C-12), 21.4 (C-13), 20.3 (C-6), 18.5 (C-2), 15.7 (C-15). ^{15}N RMN (CDCl_3 , 40.54 MHz, ppm): δ = 136.5, 138.2, 125.4. HRMS (EI): găsit 418.2523 $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Calculat 417.24500.

2-(2-((1*R*,2*R*,8*aS*)-2-hidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametildecahidronaftalen-1-il)acetil)-*N*-*p*-tolil hidrazincarbotioamida **194c** (85%), compus cristalin, p.t. 146-147°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = -13.7^\circ$ (*c* 2.7, CHCl_3). IR (ATR, v/cm^{-1}) 3675, 3246, 2921, 1693, 1598, 1542, 1454, 1392, 1169, 1066, 815 cm^{-1} . Spectrul ^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz, ppm): δ = 0.75 (s, 3H, *H*-15); 0.77 (s, 3H, *H*-13); 0.86 (s, 3H, *H*-14); 0.92 (s, 1H, *H*-5); 1.10 (s, 3H, *H*-12); 2.27 (s, 3H, *H*-7'); 4.53 (s, OH); 7.10 (d, 2H, *J*=9.48 Hz, *H*-3' și *H*-5'); 7.38 (d, 2H, *J*= 8.32 Hz, *H*-2' și *H*-6'); 9.88, 9.55, 9.40 (s, *NH*). ^{13}C RMN ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz, ppm): δ = 181.26 (C=S), 173.6 (C-16), 137.1 (C-1'), 134.2 (C-4'), 128.8 (C-3' și C-5'), 125.0 (C-6' și C-2'), 72.9 (C-8), 57.5 (C-9), 56.0 (C-5), 44.1 (C-7), 42.0 (C-3), 39.5 (C-1), 38.3 (C-10), 33.7 (C-14), 33.4 (C-4), 29.8 (C-11), 23.8 (C-12), 21.8 (C-13), 20.9 (C-7'), 20.1 (C-6), 18.6 (C-2), 15.7 (C-15). ^{15}N RMN ($\text{DMSO-}d_6$, 40.54 MHz, ppm): δ = 134.4, 125.4, 124.8. HRMS (EI): găsit 431.26131 $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Calculat 431.26065.

2-(2-((1*R*,2*R*,8*aS*)-2-hidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametildecahidronaftalen-1-il)acetil)-*N*-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)hidrazincarbotioamida **194d**, (91%), compus cristalin, p.t. 119-120°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +35.0^\circ$ (*c* 0.9, CHCl_3). IR (ATR, v/cm^{-1}) 3209, 2926, 1673, 1532, 1488, 1386, 1181, 1156, 1043, 869, 753 cm^{-1} . Spectrul ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): δ = 0.74 (s, 3H, *H*-20); 0.77 (s, 3H, *H*-18); 0.85 (s, 3H, *H*-19); 0.89 (s, 1H, *H*-5); 1.07 (s, 3H, *H*-12); 1.81 (t, 1H, *J*=5.2, *H*-9); 2.12 (s, 6H, *H*-7' și *H*-8'); 6.95 (s, 2H, *H*-2' și *H*-6'); 8.14, 4.41 (s, OH); 9.80, 9.38, 9.18 (s, *NH*). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz, ppm): δ = 181.35 (C=S), 173.6 (C-16), 151.0 (C-4'), 130.8 (C-1'), 125.9 (C-6' și C-2'), 124.1 (C-3' și C-5'), 72.7 (C-8), 57.3 (C-9), 56.0 (C-5), 44.1 (C-7), 42.0 (C-3), 38.9 (C-10), 38.3 (C-1), 33.8 (C-14), 33.4 (C-4), 29.7 (C-11), 23.8 (C-12), 21.8 (C-13), 20.4 (C-6), 18.5 (C-2), 17.1 (C-7' și C-8'), 15.7 (C-15). ^{15}N RMN (CDCl_3 , 40.54 MHz, ppm): δ = 134.3, 125.2. HRMS (EI): găsit 461.27188 $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Calculat 461.27121.

Metoda generală de sinteză a compușilor homodrimanici cu fragment triazolic **195a-d**

Soluția formată din una dintre hidrazincarbotioamidele **194a-d** (1 mmol) în soluție apoasă de 8% NaOH (2 mL), a fost agitată la temperatura de 70°C timp de 2-3 ore. După răcire amestecul a fost acidulat cu soluție de 10% HCl. Precipitatul format a fost filtrat și purificat prin cromatografiere pe coloană cu SiO_2 , eluent: 2-3% MeOH/ CH_2Cl_2 , obținându-se produșii **195a-d**.

4-alil-3-((2-hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-iona 195a, (83%), compus cristalin, p.t. 93-94°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +24.3^\circ$ (*c* 3.8, CHCl₃). IR (ATR, ν/cm^{-1}) 3147, 2925, 1644, 1571, 1443, 1349, 1254, 1160, 1084, 936, 911, 760 cm^{-1} . Spectrul ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): $\delta = 0.77$ (s, 3H, *H*-15); 0.81 (s, 3H, *H*-13); 0.86 (s, 3H, *H*-14); 1.22 (s, 3H, *H*-12); 2.14 (t, 1H, *J*=4.40 Hz, *H*-9); 2.54 (dd, 1H, *J*=17.96, 4.36 Hz, *H*-11); 2.85 (dd, 1H, *J*=17.06, 4.56 Hz, *H*-11); 4.67 (dd, 1H, *J*=16.28, 5.12 Hz, *H*-1'); 4.76 (dd, 1H, *J*=16.16, 4.80 Hz, *H*-1'); 5.11 (d, 1H, *J*=17.20 Hz, *H*-3'); 5.27 (d, 1H, *J*=10.36 Hz, *H*-3'); 5.91-5.84 (m, 1H, *H*-2'). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): $\delta = 167.4$ (C=S), 155.0 (C-16), 130.7 (C-2'), 118.3 (C-3'), 73.8 (C-8), 57.1 (C-9), 55.6 (C-5), 46.0 (C-1'), 44.0 (C-7), 41.5 (C-3), 39.3 (C-1), 38.9 (C-10), 33.2 (C-14), 33.2 (C-4), 23.6 (C-12), 21.4 (C-11), 21.4 (C-13), 20.3 (C-6), 18.2 (C-2), 15.2 (C-15). ¹⁵N RMN (40.54 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 269.2, 174.9$. HRMS (EI): găsit 363.23510 C₂₀H₃₃N₃OS. Calculat 363.23443.

3-((2-hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il)metil)-4-fenil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-iona 195b (76%), compus cristalin, p.t. 189-190°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +67.84^\circ$ (*c* 2.1, CHCl₃). IR (ATR, ν/cm^{-1}) 3175, 2923, 1592, 1571, 1497, 1467, 1322, 1158, 1016, 938, 770, 691 cm^{-1} . Spectrul ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): $\delta = 0.65$ (s, 3H, *H*-15); 0.73 (s, 3H, *H*-13); 0.84 (s, 3H, *H*-14); 1.08 (s, 3H, *H*-12); 1.97 (t, 1H, *J*=4.36 Hz, *H*-9); 2.38 (dd, 1H, *J*=16.28, 3.96 Hz, *H*-11); 2.71 (dd, 1H, *J*=16.60, 5.84 Hz, *H*-11); 7.42 (d, 2H, *J*=6.52 Hz, *H*-2' și *H*-6'); 7.54 (t, 2H, *J*=5.92 Hz, *H*-3' și *H*-5'). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): $\delta = 167.0$ (C=S), 155.3 (C-16), 133.5 (C-1'), 130.0 (C-3' și C-5'), 129.8 (C-4'), 128.5 (C-6' și C-2'), 73.7 (C-8), 57.9 (C-9), 55.5 (C-5), 44.1 (C-7), 41.5 (C-3), 39.2 (C-1), 38.6 (C-10), 33.2 (C-14), 33.1 (C-4), 23.5 (C-12), 21.6 (C-11), 21.4 (C-13), 20.2 (C-6), 18.3 (C-2), 15.1 (C-15). ¹⁵N RMN (40.54 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 266.0, 186.5$. HRMS (EI): găsit 399.23510 C₂₃H₃₃N₃OS. Calculat 399.23443.

3-((2-hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il)metil)-4-(p-tolil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-iona 195c (70%), compus cristalin, p.t. 125-126°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +59.58^\circ$ (*c* 0.9, CHCl₃). IR (ATR, ν/cm^{-1}) 3171, 3036, 2923, 1587, 1570, 1516, 1463, 1416, 1334, 1320, 1293, 1160, 1014, 938, 818, 721 cm^{-1} . Spectrul ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm): $\delta = 0.60$ (s, 3H, *H*-15); 0.72 (s, 3H, *H*-13); 0.82 (s, 3H, *H*-14); 0.87 (s, 3H, *H*-12); 1.84 (t, 1H, *J*=5.2 Hz, *H*-9); 2.40 (s, 3H, *H*-7'); 4.01 (s, OH); 7.26 (d, 2H, *J*=8.24 Hz, *H*-2' și *H*-6'); 7.37 (d, 2H, *J*=8.12 Hz, *H*-3' și *H*-5'); 13.55 (s, NH). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm): $\delta = 167.5$ (C-S), 154.6 (C-16), 139.3 (C-1'), 131.9 (C-4'), 130.2 (C-3' și C-5'), 128.8 (C-2' și C-6'), 71.8 (C-8), 57.5 (C-9), 55.9 (C-5), 44.2 (C-7), 41.8 (C-3), 39.4 (C-1), 38.3 (C-10), 33.7 (C-14), 33.3 (C-4), 24.0 (C-12),

21.7 (C-13), 21.5 (C-11), 21.2 (C-7'), 20.3 (C-6), 18.4 (C-2), 15.2 (C-15). ^{15}N RMN (40.54 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 200.1, 245.2. HRMS (EI): găsit 414.25847 $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{OS}$. Calculat 413.25008.

Date cristaline pentru 195c: $\text{C}_{51}\text{H}_{77}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}_2$, $M_r = 900.32$ g mol $^{-1}$, dimensiune $0.40 \times 0.02 \times 0.02$ mm 3 , ortorombic, grupare în spațiu $P2_12_12_1$, $a = 11.4482(6)$ Å, $b = 16.5519(7)$ Å, $c = 26.3416(15)$ Å, $\alpha = 90.0^\circ$, $\beta = 90.0^\circ$, $\gamma = 90.0^\circ$, $V = 4991.5(4)$ Å 3 , $Z = 4$, $\rho_{\text{calcd}} = 1.234$ g cm $^{-3}$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.155$ mm $^{-1}$, $F(000) = 2496$, 17463 reflecții în $h(-24/25)$, $k(-8/6)$, $l(-39/39)$, măsurată în intervalul de timp $3.88 \leq \theta \leq 50.04$, $T = 160$ K, completeness $\theta_{\text{max}} = 99.91\%$, 8779 reflecții independente, $R_{\text{int}} = 0.0522$, 602 parametrii, 168 restricții, $R_{\text{obs}} = 0.0864$, $wR_{2\text{obs}} = 0.2226$, $R_{1\text{all}} = 0.0941$, $wR_{2\text{all}} = 0.2346$, $\text{GoF} = 1.027$, cea mai mare diferență de vârf și orificiu: $0.53/-0.42$ e Å $^{-3}$. CCDC – 1541670.

3-((2-hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il)metil)-4-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiona 195d (76%), compus cristalin, p.t. 135-136°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +63.8^\circ$ (c 0.6, CHCl_3). IR (ATR, v/cm^{-1}) 3299, 2926, 1571, 1490, 1321, 1177, 1015, 938, 752 cm^{-1} . Spectrul ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz, ppm): δ = 0.61 (s, 3H, $H-15$); 0.72 (s, 3H, $H-13$); 0.82 (3H, s, $H-14$); 0.89 (3H, s, $H-12$); 1.85 (1H, t, $J=4.36$ Hz, $H-9$); 2.20 (s, 6H, $H-7'$ și $H-8'$); 6.91 (s, 2H, $H-2'$ și $H-6'$); 8.70, 4.00 (s, OH); 13.45 (s, NH). ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz, ppm): δ = 167.5 (C-S), 154.9 (C-16), 154.3 (C-4'), 128.4 (C-2' și C-6'), 125.4 (C-3' și C-5'), 71.9 (C-8), 57.4 (C-9), 56.0 (C-5), 44.3 (C-7), 41.9 (C-3), 39.4 (C-1), 38.3 (C-10), 33.7 (C-14), 33.3 (C-4), 24.0 (C-12), 21.7 (C-13), 21.4 (C-11), 20.3 (C-6), 18.4 (C-2), 16.9 (C-7' și C-8'), 15.2 (C-15). ^{15}N RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 40.54 MHz, ppm): δ = 200.5, 185.9. HRMS (EI): găsit 444.26899 $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Calculat 443.26065.

Metoda generală de sinteză a compușilor homodrimanici cu fragment 1,3,4-triazol-S-substituite 196a-d. La soluția formată din unul dintre 1,3,4-triazolii **195a-d** (1 mmol) în acetonă (5 mL) s-a adăugat Et_3N (1 mmol) și bromacetofenona (1 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 2-3 ore la temperatura camerei, apoi diluat cu H_2O (20 mL) și extras cu CH_2Cl_2 (3x15 mL). Stratul organic a fost uscat, filtrat și concentrat la presiune redusă. Reziduul format a fost purificat pe coloana cromatografică cu SiO_2 , eluent: 4-5% MeOH/ CH_2Cl_2 . S-au obținut produșii **196a-d**.

2-((4-alil-5-((2-hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)-1-feniletanona 196a (79%) compus cristalin, p.t. 69-70°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +10.54^\circ$ (c 3.5, CHCl_3). IR (ATR, v/cm^{-1}) 3348, 2922, 1680, 1645, 1597, 1522, 1449, 1388, 1289, 1198, 992, 911, 729, 687 cm^{-1} . Spectrul ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): δ = 0.78 (s, 3H, $H-13$); 0.84 (s, 3H, $H-15$); 0.85 (s, 3H, $H-14$); 1.20 (s, 3H, $H-12$); 2.19 (t, 1H, $J=4.92$ Hz, $H-9$); 4.59 (d, 1H,

$J=3.20$ Hz, $H-1'$); 4.83 (t, 2H, $J=17.22$ Hz, $CH_2C=O$); 5.01 (d, 1H, $J=17.16$ Hz, $H-3'$); 5.27 (d, 1H, $J=10.52$ Hz, $H-3'$); 5.90-5.80 (m, 1H, $H-2'$); 7.46 (t, 2H, $J=7.64$ Hz, $H-3''$ și $H-5''$); 7.58 (t, 1H, $J=7.40$ Hz, $H-4''$); 7.97 (d, 2H, $J=7.52$ Hz, $H-2''$ și $H-6''$). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz, ppm): $\delta=$ 193.1 (C=O), 158.1 (C-16), 149.7 (C-S), 135.2 (C-1''), 133.8 (C-4''), 130.8 (C-2'), 128.8 (C-3'' și C-5''), 128.5 (C-2'' și C-6''), 118.3 (C-3'), 73.2 (C-8), 58.18 (C-9), 55.8 (C-5), 45.8 (C-1'), 44.3 (C-7), 41.9 ($CH_2C=O$), 41.6 (C-3), 39.5 (C-1), 39.0 (C-10), 33.3 (C-14), 33.2 (C-4), 23.4 (C-12), 21.4 (C-13), 20.6 (C-11), 20.4 (C-6), 18.3 (C-2), 15.3 (C-15). ^{15}N RMN (40.54 MHz, $CDCl_3$, ppm): $\delta=$ 307.5, 177.6. HRMS (EI): găsit 480.26902 $C_{28}H_{39}N_3O_2S$. Calculat 481.27630.

2-((5-((2-hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il)metil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)-1-feniletanona **196b** (78%) compus cristalin, p.t. 213-214°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20}=$ +43.12° (c 0.5, $CHCl_3$). IR (ATR, v/cm^{-1}) 3349, 3055, 2915, 1679, 1597, 1525, 1497, 1450, 1382, 1343, 1189, 1161, 993, 744, 679 cm^{-1} . Spectrul 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm): $\delta=$ 0.62 (s, 3H, $H-15$); 0.72 (s, 3H, $H-13$); 0.82 (s, 3H, $H-14$); 1.11 (s, 3H, $H-12$); 2.46 (dd, 1H, $J=16.38$, 3.60 Hz, $H-11$); 2.74 (dd, 1H, $J=16.40$, 6.88 Hz, $H-11$); 4.85 (t, 2H, $J=17.22$ Hz, $CH_2C=O$); 7.31-7.29 (m, 2H, $H-2'$ și $H-6'$); 7.45 (t, 2H, $J=7.64$ Hz, $H-3''$ și $H-5''$); 7.53 (s, 2H, $J=2.48$ Hz, $H-3'$ și $H-5'$); 7.55 (t, 1H, $J=3.04$ Hz, $H-4'$); 7.57 (t, 1H, $J=7.32$ Hz, $H-4''$); 7.98 (d, 2H, $J=7.36$ Hz, $H-2''$ și $H-6''$). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz, ppm): $\delta=$ 193.1 (C=O), 158.5 (C-16), 150.5 (C=S), 135.2 (C-1''), 133.8 (C-4''), 132.9 (C-1'), 130.2 (C-4'), 130.0 (C-3' și C-5'), 128.7 (C-3'' și C-5''), 128.5 (C-2'' și C-6''), 127.4 (C-6' și C-2'), 73.2 (C-8), 58.8 (C-9), 55.7 (C-5), 44.3 (C-7), 41.5 (C-3), 41.1 ($CH_2C=O$), 39.2 (C-1), 38.7 (C-10), 33.3 (C-14), 33.2 (C-4), 23.2 (C-12), 21.4 (C-13), 20.6 (C-11), 20.3 (C-6), 18.3 (C-2), 15.2 (C-15). ^{15}N RMN (40.54 MHz, $CDCl_3$, ppm): $\delta=$ 304.3, 179.2. HRMS (EI): găsit 516.26902 $C_{31}H_{39}N_3O_2S$. Calculat 517.27630.

2-((5-((2-hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il)metil)-4-(*p*-tolil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)-1-feniletanona **196c** (78%) compus cristalin, p.t. 122-123°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20}=$ +42.30° (c 0.5, $CHCl_3$). IR (ATR, v/cm^{-1}) 3364, 3061, 2922, 1682, 1597, 1515, 1449, 1388, 1322, 1198, 1160, 1001, 823, 750, 688 cm^{-1} . Spectrul 1H RMN ($DMSO-d_6$, 400 MHz, ppm): $\delta=$ 0.61 (s, 3H, $H-15$); 0.72 (s, 3H, $H-13$); 0.83 (s, 3H, $H-14$); 0.89 (s, 3H, $H-12$); 2.03 (t, 1H, $J=5.08$ Hz, $H-9$); 2.41 (s, 3H, $H-7'$); 3.99 (s, OH); 4.80 (t, 2H, $J=17.28$ Hz, $CH_2C=O$); 7.30 (s, 2H, $H-2'$ și $H-6'$); 7.41 (s, 2H, $J=8.16$ Hz, $H-3'$ și $H-5'$); 7.55 (t, 2H, $J=7.84$ Hz, $H-3''$ și $H-5''$); 7.68 (t, 1H, $J=7.36$ Hz, $H-4''$); 7.99 (d, 2H, $J=7.2$ Hz, $H-2''$ și $H-6''$). ^{13}C RMN ($DMSO-d_6$, 100 MHz, ppm): $\delta=$ 193.7 (C=O), 158.0 (C-16), 148.8 (C-S), 140.0 (C-1'), 135.8 (C-1''), 134.1 (C-4''), 131.1 (C-4'), 130.7 (C-3' și C-5'), 129.2 (C-3'' și C-5''), 128.8 (C-2'' și C-6''), 127.7 (C-2' și C-6'), 71.8 (C-8), 57.9 (C-9), 55.9 (C-5), 44.1 (C-7), 41.9 (C-3), 40.3 ($CH_2C=O$), 39.4 (C-1),

38.5 (C-10), 33.7 (C-14), 33.3 (C-4), 24.1 (C-12), 21.7 (C-13), 21.2 (C-7'), 20.7 (C-11), 20.3 (C-6), 18.4 (C-2), 15.3 (C-15). ^{15}N RMN (40.54 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 312.9, 180.3. HRMS (EI): găsit 532.30005. $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Calculat 531.29195.

2-((5-((2-hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il)metil)-4-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)-1-feniletanona **196d** (80%), compus cristalin, p.t. 105-106°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +29.2^\circ$ (c 0.9, CHCl_3). IR (ATR, v/cm^{-1}) 3214, 3060, 2923, 1682, 1598, 1543, 1467, 1365, 1250, 1179, 1066, 1000, 937, 725, 685 cm^{-1} . Spectrul ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz, ppm): δ = 0.63 (s, 3H, H -15); 0.73 (s, 3H, H -13); 0.83 (s, 3H, H -14); 0.92 (s, 3H, H -12); 2.02 (t, 1H, J =5.04 Hz, H -9); 2.21 (s, 6H, H -7' și H -8'); 4.78 (t, 2H, J =17.40 Hz, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 6.94 (s, 2H, H -2' și H -6'); 7.55 (t, 2H, J =7.88 Hz, H -3" și H -5"); 7.68 (t, 1H, J =7.36 Hz, H -4"); 7.99 (d, 2H, J =7.16 Hz, H -2" și H -6"); 8.85, 3.98 (s, OH). ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz, ppm): δ = 193.8 (C=O), 158.2 (C-16), 154.7 (C-4'), 149.1 (C-S), 135.8 (C-1"), 134.0 (C-4"), 129.2 (C-3" și C-5"), 128.8 (C-2" și C-6"), 127.4 (C-6' și C-2'), 125.9 (C-3' și C-5'), 124.5 (C-1'), 71.9 (C-8), 57.9 (C-9), 56.0 (C-5), 44.2 (C-7), 41.9 (C-3), 40.1 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 39.4 (C-1), 38.5 (C-10), 33.7 (C-14), 33.3 (C-4), 24.2 (C-12), 21.7 (C-13), 20.4 (C-11), 20.3 (C-6), 18.4 (C-2), 16.9 (C-7' și C-8'), 15.3 (C-15). ^{15}N RMN (40.54 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 310.2, 181.7. HRMS (EI): găsit 562.31212. $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Calculat 561.30251.

Date cristaline pentru 196d: $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$, $M_r = 652.88$ g mol $^{-1}$, dimensiune 0.40×0.02×0.02 mm 3 , ortorombic, grupare în spațiu $P2_12_12_1$, $a = 8.2036(7)$ Å, $b = 18.8075(18)$ Å, $c = 22.958(2)$ Å, $\alpha = 90.0^\circ$, $\beta = 90.0^\circ$, $\gamma = 90.0^\circ$, $V = 4991.5(4)$ Å 3 , $Z = 4$, $\rho_{\text{calcd}} = 1.234$ g cm $^{-3}$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 1.224$ mm $^{-1}$, $F(000) = 2496$, 12819 reflecții în $h(-24/25)$, $k(-8/6)$, $l(-39/39)$, măsurată în intervalul de timp $4.16 \leq \theta \leq 50.04$, $T = 160$ K, completeness $\theta_{\text{max}} = 99.91\%$, 6251 reflecții independente, $R_{\text{int}} = 0.0745$, 602 parametrii, 168 restricții, $R_{\text{obs}} = 0.0864$, $wR_{2\text{obs}} = 0.2226$, $R_{1\text{all}} = 0.0941$, $wR_{2\text{all}} = 0.2346$, GoF = 1.017, cea mai mare diferență de vârf și orificiu: 0.26/-0.25 e Å $^{-3}$. CCDC – 1541672.

Reacția de cuplare a acidului 11-homodrim-6,8-dien-16-oic 189 cu 5-amino-1,2,4-triazolul 197. La soluția formată din $(\text{COCl})_2$ (0.9 mL, 10 mmol) în benzen anhidru (3 mL), s-a adăugat soluția formată din acidul **189** (0.25 g, 1 mmol) în benzen anhidru (5 mL). Amestecul de reacție a fost agitat o oră la temperatura camerei, după care a fost refluxat timp de o oră. Benzenul și excesul de clorură de oxalil a fost distilat la presiune redusă. La reziduul format s-a adăugat 5-amino-1,2,4-triazol **197** (0.1 g, 1.2 mmol) în diclorometan anhidru (8 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la 40°C, timp de 5 ore. După care solventul a fost distilat la presiune redusă, iar reziduul obținut purificat prin cromatografiere pe o coloană impregnată cu SiO_2 ,

eluent: 4% CH₂Cl₂/MeOH, obținându-se *1-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-((8aS)-2,5,5,8a-tetrametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-1-il)etanona* **198** (30%), uleioasă, $[\alpha]_D^{20} = -43.0^\circ$ (*c* 2.5, CHCl₃). IR (ATR, v/cm⁻¹) 3447, 3218, 2928, 1723, 1631, 1517, 1372, 1200, 997, 752 cm⁻¹. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): $\delta = 0.84$ (s, 3H, *H*-15); 0.92 (s, 3H, *H*-14); 0.95 (s, 3H, *H*-13); 1.69 (s, 3H, *H*-12); 2.13 (t, 1H, *J*=2.80 Hz, *H*-5); 3.71 (d, 1H, *J*=18.6 Hz, *H*-11); 3.87 (d, 1H, *J*=18.5 Hz, *H*-11); 5.83 (dd, 1H, *J*=9.56, 2.64 Hz, *H*-6); 5.91 (dd, 1H, *J*=9.56, 3.0 Hz, *H*-7); 6.91 (s, 2H, *NH*₂); 7.47 (s, 1H, *H*-12). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): $\delta = 173.3$ (C-16), 156.9 (C-13), 150.1 (C-12), 134.8 (C-9), 129.5 (C-8), 129.0 (C-7), 128.5 (C-6), 52.5 (C-5), 40.8 (C-3), 38.5 (C-10), 33.3 (C-1), 32.9 (C-4), 33.3 (C-11), 32.3 (C-14), 22.7 (C-13), 18.8 (C-2), 18.30 (C-12), 14.9 (C-15). ¹⁵N RMN (40.54 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 209.7, 65.1$. Spectrul de masă (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.}, %): 314 (M⁺, 10), 299 (9), 230 (4), 215 (4), 203 (5), 202 (26), 187 (33), 173 (12), 171 (3), 159 (20), 156 (2), 147 (6), 145 (25), 141 (6), 134 (19), 133 (100), 131 (28), 129 (10), 121 (4), 119 (28), 117 (13), 105 (15), 91 (20), 85 (42), 77 (9), 69 (5), 54 (9), 41 (11).

Reacția de heterociclizare a hidrazidei **193** cu disulfura de tetrametiltiuram (DTMT).

La soluția formată din compusul **193** (0.28 g, 1 mmol) în DMF (11 mL) s-a adăugat DTMT (0.12 g, 0.5 mmol; 0.24 g, 1 mmol sau 0.36 g, 1.5 mmol). Amestecul format a fost agitat la temperatura de 90 °C timp de 1.5 ore. După răcire amestecul de reacție, a fost turnat în soluție de 1% KOH (15 mL). Sulfur elemental format a fost filtrat, iar filtratul a fost acidulat cu HCl conc. Precipitatul format a fost filtrat și purificat prin cromatografiere pe coloană cu SiO₂, eluent: CH₂Cl₂/MeOH 2-4%. S-au obținut oxadiazolul **199** și tiadiazolul **200**, randamentele cărora variază în dependență de cantitatea de TMTD luată în reacție (Tabelul 3.4).

5-(((1R,2R,8aS)-2-hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona **199** (20-86%), compus cristalin, p.t. 86-87°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +0.35^\circ$ (*c* 0.4, CHCl₃). IR (ATR, v/cm⁻¹) 3372, 3101, 2924, 1649, 1620, 1500, 1464, 1388, 1158, 1055, 936 cm⁻¹. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): $\delta = 0.78$ (s, 3H, *H*-13); 0.83 (s, 3H, *H*-15); 0.87 (s, 3H, *H*-14); 1.25 (s, 3H, *H*-12); 2.68 (dd, 1H, *J*=16.0, 4.3 Hz, *H*-11); 2.85 (dd, 1H, *J*=16.0, 7.8 Hz, *H*-11); 12.11 (s, 1H, *NH*). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): $\delta = 178.13$ (C=S), 166.19 (C-16), 74.45 (C-8), 58.30 (C-9), 55.59 (C-5), 44.48 (C-7), 41.48 (C-3), 39.48 (C-1), 38.69 (C-10), 33.35 (C-13), 33.25 (C-4), 23.13 (C-12), 21.53 (C-11), 21.45 (C-14), 20.29 (C-6), 18.37 (C-2), 15.21 (C-15). ¹⁵N RMN (CDCl₃, 40.54 MHz, ppm): $\delta = 266.2$. HRMS (EI): găsit 323.17987 C₁₇H₂₈N₂O₂S. Calculat 324.18715.

(1R,2R,8aS)-1-(5-mercapto-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-2-ol **200** (5-70%), compus cristalin, p.t. 139-140°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = -29.1^\circ$ (*c* 0.5, CHCl₃).

IR (ATR, ν/cm^{-1}) 3385, 3091, 2924, 1665, 1578, 1459, 1387, 1265, 1161, 1054, 938 cm^{-1} . ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz, ppm): δ = 0.76 (s, 3H, *H*-13); 0.80 (s, 3H, *H*-15); 0.83 (s, 3H, *H*-14); 1.04 (s, 3H, *H*-12); 0.89 (d, 1H, J =11.96 Hz, *H*-5); 1.48 (t, 1H, J =4.88 Hz, *H*-9); 2.89-2.72 (m, 2H, *H*-11); 4.42 (s, 1H, OH); 14.14 (s, 1H, SH). ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 100 MHz, ppm): δ = 188.9 (C-S), 168.1 (C-16), 72.1 (C-8), 61.8 (C-9), 55.9 (C-5), 43.9 (C-7), 41.8 (C-3), 39.7 (C-1), 39.2 (C-10), 33.6 (C-13), 33.3 (C-4), 23.2 (C-12), 27.1 (C-11), 21.8 (C-14), 20.4 (C-6), 18.3 (C-2), 15.4 (C-15). ^{15}N RMN (DMSO- d_6 , 40.54 MHz, ppm): δ = 318.1. HRMS (EI): găsit 341.17175 $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{OS}_2$. Calculat 340.16430.

Reacția de cuplare-heterociclizare a hidrazidei 193 cu CDI. La soluția formată din compusul **193** (0.282 g, 1 mmol) și trietilamina (0.14 mL, 1.05 mmol) în tetrahidrofuran (5 mL) la 0°C s-a adăugat 1,1'-carbonildiimidazolul (CDI) (0.226 mg, 1.4 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 3 ore. După finisarea reacției, în amestec s-a adăugat apă (10 mL) și acesta a fost extras cu CH_2Cl_2 (3x15 mL), stratul organic a fost spălat cu apă (10 mL), uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și solventul distilat în vid. Reziduul obținut a fost purificat pe coloana cromatografică cu silicagel (5 g, eluent: 2% MeOH/ CH_2Cl_2), s-a obținut 5-(((1*R*,2*R*,8*aS*)-2-hidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametildecahidronaftalen-1-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona **201** (0.216 g, 74%), compus cristalin, p.t. 174-175°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20}$ = +5.43° (c 0.6, CHCl_3). IR (ATR, ν/cm^{-1}) 3330, 3170, 2940, 1775, 1756, 1630, 1385, 1197, 1086, 941 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): δ = 0.79 (s, 3H, *H*-14); 0.82 (s, 3H, *H*-15); 0.87 (s, 3H, *H*-13); 1.20 (s, 3H, *H*-12); 1.80 (t, 1H, J =5.7 Hz, *H*-9); 2.53(dd, 1H, J =16.06, 4.48 Hz, *H*-11); 2.71 (dd, 1H, J =16.06, 6.96 Hz, *H*-11); 10.28 (s, 1H, NH). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz, ppm): δ = 155.8 (C=O), 159.7 (C-16), 73.7 (C-8), 57.8 (C-9), 55.7 (C-5), 44.4 (C-7), 41.6 (C-3), 39.4 (C-1), 38.7 (C-10), 33.3 (C-13), 33.3 (C-4), 22.9 (C-12), 22.3 (C-11), 21.4 (C-14), 20.3 (C-6), 18.4 (C-2), 15.2 (C-15). ^{15}N RMN (CDCl_3 , 40.54 MHz, ppm): δ = 144.2. HRMS (EI): găsit 307.20272 $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$. Calculat 308.20999.

Metoda generală a reacției de cuplare a oxadiazolilor 199, 201 și a tiadiazolului 200 cu bromoacetofenona. La soluția formată din unul dintre compușii **199-201** (1 mmol) în acetonă (5 mL) s-a adăugat Et_3N (0.14 ml, 1 mmol) și porționat bromoacetofenona (0.199 g, 1 mmol). Amestecul de reacție format a fost agitat timp de trei ore la temperatura camerei. După finisarea reacției, în amestecul a fost diluat apă (10 mL), și extras cu CH_2Cl_2 (3x10 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă (10 mL), uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și distilat în vid. Reziduul obținut a fost purificat pe coloana cromatografică cu silicagel (5 g, eluent: 2% MeOH/ CH_2Cl_2), obținându-se compușii **202-204**.

5-(((1*R*,2*R*,8*aS*)-2-hidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametildecahidronaftalen-1-il)metil)-3-(2-oxa-2-feniletil)-1,3,4-oxodiazol-2(3*H*)-ona **202** (0.340 g, 80%), compus cristalin, p.t. 177-178°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +5.82^\circ$ (*c* 0.1, CHCl₃). IR (ATR, ν/cm^{-1}) 3480, 2920, 1788, 1694, 1629, 1449, 1351, 1229, 1070, 960, 860 cm^{-1} . ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): $\delta = 0.79$ (s, 3H, *H*-14); 0.84 (s, 3H, *H*-15); 0.87 (s, 3H, *H*-13); 1.19 (s, 3H, *H*-12); 5.10 (t, 2H, *J*=18.60 Hz, CH₂C=O); 7.51-7.47 (m, 2H, *H*-3' și 5'); 7.64-7.60 (m, 1H, *H*-4'); 7.92 (d, 2H, *J*=6.96 Hz, *H*-2' și 6'). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): $\delta = 191.0$ (C=O), 158.7 (C-16), 154.8 (C=O), 134.2 (C-1'), 134.2 (C-4'), 128.9 (C-3' și 5'), 128.0 (C-6' și 2'), 73.1 (C-8), 58.1 (C-9), 55.8 (C-5), 51.4 (CH₂C=O), 44.6 (C-7), 41.6 (C-3), 39.5 (C-1), 38.7 (C-10), 33.4 (C-13), 33.2 (C-4), 23.2 (C-12), 22.2 (C-11), 21.5 (C-14), 20.3 (C-6), 18.3 (C-2), 15.1 (C-15). ¹⁵N RMN (CDCl₃, 40.54 MHz, ppm): $\delta = 265.2, 145.2$. HRMS (EI): găsit 425.24458 C₂₅H₃₄N₂O₄. Calculat 426.25186.

2-(((1*R*,2*R*,8*aS*)-2-hidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametildecahidronaftalen-1-il)metil)-2-tioxa-1,3,4-oxadiazol-3(2*H*)-il)-1-feniletanona **203** (0.402 g, 91%), compus cristalin, p.t. 76-77°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +8.68^\circ$ (*c* 0.3, CHCl₃). IR (ATR, ν/cm^{-1}) 3675, 3382, 2921, 1680, 1597, 1582, 1479, 1384, 1160, 1066, 1043, 1000, 940, 734, 685 cm^{-1} . ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm): $\delta = 0.76$ (s, 3H, *H*-13); 0.80 (s, 3H, *H*-15); 0.85 (s, 3H, *H*-13); 1.03 (s, 3H, *H*-12); 2.71 (dd, 1H, *J*=16.29, 6.51 Hz, *H*-11); 2.94 (dd, 1H, *J*=16.29, 5.10 Hz, *H*-11); 5.04 (dd, 2H, *J*=22.08, 17.36 Hz, CH₂C=O); 7.58 (t, 2H, *J*=7.60 Hz, *H*-3' și 5'); 7.71 (t, 1H, *J*=7.23 Hz, *H*-4'); 8.05 (dd, 2H, *J*=8.50, 0.94 Hz, *H*-2' și 6'). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm): $\delta = 193.0$ (C=O), 162.0 (C-16), 170.2 (C=S), 135.5 (C-1'), 134.4 (C-4'), 129.3 (C-3' și 5'), 128.9 (C-6' și 2'), 71.6 (C-8), 58.8 (C-9), 55.79 (C-5), 44.0 (C-7), 41.7 (C-3), 40.6 (CH₂C=O), 39.3 (C-1), 38.6 (C-10), 33.7 (C-13), 33.3 (C-4), 23.9 (C-12), 21.8 (C-14), 21.1 (C-11), 20.3 (C-6), 18.4 (C-2), 15.1 (C-15). ¹⁵N RMN (DMSO-*d*₆, 40.54 MHz, ppm): $\delta = 269.3, 186.4$. HRMS (EI): găsit 441.22174 C₂₅H₃₄N₂O₃S. Calculat 442.22901.

2-(((5-(((1*R*,2*R*,8*aS*)-2-hidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametildecahidronaftalen-1-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio)-1-feniletanona **204** (0.389 g, 85%), compus cristalin, p.t. 120-121°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = -12.44^\circ$ (*c* 1.2, CHCl₃). IR (ATR, ν/cm^{-1}) 3319, 3064, 2922, 1693, 1597, 1479, 1390, 1210 1077, 1047, 1001, 994, 939, 745, 656 cm^{-1} . ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm): $\delta = 0.78$ (s, 3H, *H*-14); 0.85 (s, 3H, *H*-13); 0.86 (s, 3H, *H*-15); 1.21 (s, 3H, *H*-12); 1.83 (t, 1H, *J*=4.6 Hz, *H*-9); 3.15 (dd, 1H, *J*=16.02, 4.44 Hz, *H*-11); 3.05 (dd, 1H, *J*=15.96, 4.84 Hz, *H*-11); 5.07 (t, 2H, *J*=16.89 Hz, CH₂C=O); 7.50-7.46 (m, 2H, *H*-3' și 5'); 7.62-7.58 (m, 1H, *H*-4'); 8.03-8.01 (m, 2H, *H*-2' și 6'). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm): $\delta = 192.6$ (C=O), 174.2 (C-16), 163.8 (C=S), 135.3 (C-1'), 133.8 (C-4'), 128.81 (C-3' și 5'), 128.52 (C-6' și 2'), 73.60 (C-8), 62.52 (C-

9), 55.99 (C-5), 44.36 (C-7), 41.7 (C-3), 41.5 (CH₂C=O), 39.7 (C-1), 39.4 (C-10), 33.3 (C-13), 33.2 (C-4), 26.2 (C-11), 23.9 (C-12), 21.3 (C-14), 20.4 (C-6), 18.2 (C-2), 15.3 (C-15). ¹⁵N RMN (DMSO-*d*₆, 40.54 MHz, ppm): δ= 357.8. HRMS (ED): găsit 459.21307 C₂₅H₃₄N₂O₂S₂. Calculat 458.20607.

Metoda generală de sinteză a compușilor homodrimanici cu fragment 2-amino-1,3,4-tiadiazolic 209a-c. La soluția formată din hidrazida **193** (0.282 g, 1 mmol) în Et₃N (0.118 g, 0.2 mL, 2 mmol) și apă (3 mL), s-a adăugat unul dintre derivați izotiocianați (1 mmol). Amestecul de reacție a fost refluxat la agitare timp de 18 ore. După finisarea reacției, în amestec s-a adăugat apă (10 mL), și acesta a fost extras cu CH₂Cl₂ (3x10 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă (10mL), uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat, iar solventul distilat în vid. Reziduul obținut a fost purificat pe coloana cromatografică cu silicagel (5 g, 2-3% eluent: MeOH/CH₂Cl₂). S-au obținut produșii **209a-c**.

(1R,2R,8aS)-1-((5-(alilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-2,5,5,8a-tetrametildecahidro naftalen-2-ol 209a, (75%), compus cristalin, p.t. 71-72°C (din MeOH), [α]_D²⁰= +28.9° (c 2.2, CHCl₃). IR (ATR, v/cm⁻¹) 3156, 2925, 1645, 1612, 1571, 1444, 1349, 1246, 1160, 1084, 936, 911, 754 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ= 0.82 (s, 3H, *H*-15); 0.78 (s, 3H, *H*-13); 0.86 (s, 3H, *H*-14); 1.22 (s, 3H, *H*-12); 2.52 (dd, 1H, *J*=17.22, 4.59 Hz, *H*-11); 2.84 (dd, 1H, *J*=17.22, 4.97 Hz, *H*-11); 4.66 (dd, 1H, *J*=16.50, 5.50 Hz, *H*-1'); 4.76 (dd, 1H, *J*=16.50, 4.64 Hz, *H*-1'); 5.12 (d, 1H, *J*=17.19 Hz, *H*-3'); 5.27 (d, 1H, *J*=10.48 Hz, *H*-3'); 5.92-5.83 (m, 1H, *H*-2'). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ= 171.2 (C-N), 154.9 (C-16), 130.7 (C-2'), 118.2 (C-3'), 73.8 (C-8), 57.1 (C-9), 55.6 (C-5), 46.0 (C-1'), 44.1 (C-7), 41.5 (C-3), 39.3 (C-1), 38.9 (C-10), 33.3 (C-14), 33.2 (C-4), 23.6 (C-12), 21.4 (C-11), 21.4 (C-13), 20.4 (C-6), 18.2 (C-2), 15.2 (C-15). ¹⁵N RMN (CDCl₃, 40.54 MHz, ppm): δ= 268.3, 173.2.

(1R,2R,8aS)-2,5,5,8a-tetrametil-1-((5-(fenilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)decahidro naftalen-2-ol 209b (76%), compus cristalin, p.t. 172-173°C (din MeOH), [α]_D²⁰= +75.3° (c 0.5, CHCl₃). IR (ATR, v/cm⁻¹) 3156, 2925, 1612, 1571, 1441, 1349, 1160, 1036, 936, 754 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm): δ= 0.60 (s, 3H, *H*-15); 0.72 (s, 3H, *H*-13); 0.81 (s, 3H, *H*-14); 0.87 (s, 3H, *H*-12); 7.40 (d, 2H, *J*=7.24 Hz, *H*-2' și *H*-6'); 7.60-7.51 (m, 3H, *H*-3', *H*-4' și *H*-5'); 13.56 (1H, NH). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm): δ= 167.4 (C-N), 154.5 (C-16), 134.5 (C-1'), 129.7 (C-3' și C-5'), 129.7 (C-4'), 129.1 (C-6' și C-2'), 71.8 (C-8), 57.5 (C-9), 55.9 (C-5), 44.3 (C-7), 41.8 (C-3), 39.4 (C-1), 38.3 (C-10), 33.7 (C-14), 33.3 (C-4), 24.0 (C-12), 21.7 (C-11), 21.5 (C-13), 20.2 (C-6), 18.4 (C-2), 15.2 (C-15). ¹⁵N RMN (DMSO-*d*₆, 40.54 MHz, ppm): δ= 272.1, 186.3.

(1*R*,2*R*,8*aS*)-2,5,5,8*a*-tetrametil-1-((5-(*p*-tolilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)decahidro naftalen-2-ol **209c** (70%), compus cristalin, p.t. 131-132°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +62.1^\circ$ (*c* 2.4, CHCl₃). IR (ATR, ν/cm^{-1}) 3417, 3102, 2926, 1570, 1517, 1488, 1330, 1126, 1012, 936, 819, 735 cm^{-1} . Spectrul ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): $\delta = 0.65$ (s, 3H, *H*-15); 0.72 (s, 3H, *H*-13); 0.84 (s, 3H, *H*-14); 1.06 (s, 3H, *H*-12); 2.42 (s, 3H, *H*-7'); 7.26 (d, 2H, *J*=6.90 Hz, *H*-2' și *H*-6'); 7.32 (d, 2H, *J*=8.21 Hz, *H*-3' și *H*-5'); 12.35 (s, NH). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): $\delta = 167.9$ (C-N), 155.2 (C-16), 140.1 (C-1'), 130.9 (C-4'), 130.4 (C-3' și C-5'), 128.1 (C-2' și C-6'), 73.8 (C-8), 57.9 (C-9), 55.4 (C-5), 44.0 (C-7), 41.5 (C-3), 39.2 (C-1), 38.7 (C-10), 33.2 (C-14), 33.1 (C-4), 23.5 (C-12), 21.7 (C-11), 21.3 (C-13), 21.3 (C-7'), 20.3 (C-6), 18.3 (C-2), 15.1 (C-15). ¹⁵N RMN (CDCl₃, 40.54 MHz, ppm): $\delta = 267.9, 187.5$.

Reacția de heterociclizare a hidrazidei 193 cu CNBr. La soluția formată din compusul **193** (0.28 g, 1 mmol) în dioxan (5 mL) s-a adăugat bicarbonat de sodiu (0.084 g, 1 mmol) în apă (2 mL). După 5 min. de agitare la temperatura camerei s-a adăugat bromocian (0.118 g, 1.1 mmol). După o oră de agitare a căzut un precipitat alb, care a fost filtrat și recristalizat din metanol cu formarea cristalelor de (1*R*,2*R*,8*aS*)-1-((5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2,5,5,8*a*-tetrametildecahidronaftalen-2-olul **210** (0.245 mg, 80%), p.t. 165-166°C, $[\alpha]_D^{20} = +5.96^\circ$ (din MeOH) (*c* 0.4, CHCl₃). IR (ATR, ν/cm^{-1}) 3458, 3095, 2924, 1662, 1631, 1584, 1452, 1385, 1253, 1118, 872 cm^{-1} . ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm): $\delta = 0.77$ (s, 3H, *H*-15); 0.81 (s, 3H, *H*-14); 0.84 (s, 3H, *H*-13); 0.88 (d, 1H, *J*=11.36 Hz, *H*-9); 1.03 (s, 3H, *H*-12); 4.22 (s, 1H, OH); 6.73 (s, 2H, NH₂). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm): $\delta = 163.5$ (C-16), 161.7 (C-N), 71.52 (C-8), 58.2 (C-9), 56.0 (C-5), 44.1 (C-7), 41.8 (C-3), 39.3 (C-1), 38.7 (C-10), 33.8 (C-13), 33.3 (C-4), 24.2 (C-12), 21.8 (C-14), 21.0 (C-11), 20.4 (C-6), 18.4 (C-2), 15.2 (C-15). ¹⁵N RMN (DMSO-*d*₆, 40.54 MHz, ppm): $\delta = 292.9, 239.8, 48.6$. HRMS (EI): găsit 306.21870 C₁₇H₂₉N₃O₂. Calculat 307.22598.

Metoda generală de sinteză a compușilor drimanici sau homodrimanici cu fragment tiosemicarbazonic 211-214. La soluția formată din cetona **136** (0.278 g, 1 mmol) sau **160** (0.220 g, 1 mmol) în etanol (5 mL), s-a adăugat tiosemicarbazida (0.091 g, 1 mmol) sau 4-fenil-3-tiosemicarbazida (0.167 g, 1 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura de 60°C timp de 24 ore, după care solventul a fost distilat la presiune redusă. Reziduul obținut a fost purificat prin cromatografie pe o coloană cu SiO₂, eluent: 1-2% CH₂Cl₂/MeOH. S-au obținut produșii **211-214**.

Metil 2-((8*aS*,*Z*)-3-(2-carbamotioilhidrazono)-2,5,5,8*a*-tetrametil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il)acetat **211** (81%), compus cristalin, p.t. 191-192°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +$

54.95° (*c* 1.5, CHCl₃). IR (ATR, v/cm⁻¹): 3507, 3302, 2959, 1720, 1604, 1556, 1484, 1327, 1242, 1167, 844 cm⁻¹. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ= 0.90 (s, 3H, *H*-13); 0.91 (s, 3H, *H*-14); 0.92 (s, 3H, *H*-15); 1.80 (s, 3H, *H*-12); 3.22 (dd, 2H, *J*=16.8, 34.1 Hz, *H*-11); 3.67 (s, 3H, *OMe*); 8.79, 7.27, 6.62 (s, *NH*). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ= 178.7 (C=S), 171.6 (C-16), 150.7 (C-7), 149.2 (C-9), 129.0 (C-8), 52.1 (*OMe*), 48.2 (C-5), 41.3 (C-3), 39.0 (C-10), 35.6 (C-1), 33.9 (C-11), 32.5 (C-14), 33.2 (C-4), 22.7 (C-6), 21.2 (C-13), 18.4 (C-2), 18.4 (C-15), 13.6 (C-12).

*Metil 2-((8a*S*,*Z*)-2,5,5,8a-tetrametil-3-(2-(fenilcarbamotioil)hidrazono)-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)acetat 212* (74%), compus cristalin, p.t. 80-81°C (din MeOH), [α]_D²⁰= +10.64° (*c* 5.8, CHCl₃). IR (ATR, v/cm⁻¹): 3283, 2928, 1733, 1594, 1516, 1443, 1321, 1258, 1163, 755 cm⁻¹. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ= 0.94 (s, 9H, *H*-13, *H*-14, *H*-15); 1.89 (s, 3H, *H*-12); 3.70 (s, 3H, *OMe*); 3.28 (dd, 2H, *J*=34.2, 16.8 Hz, *H*-11); 7.37 (dd, 2H, *J*=14.76, 5.72 Hz, *H*-3' și 5'); 7.66 (d, 2H, *J*=7.68 Hz, *H*-2' și 6'); 9.36, 8.74 (s, *NH*). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ= 175.8 (C=S), 171.5 (C-16), 149.8 (C-7), 149.3 (C-9), 137.9 (C-1'), 128.7 (C-3' și 5'), 128.9 (C-8), 124.0 (C-2' și 6'), 52.1 (*OMe*), 48.2 (C-5), 41.3 (C-3), 39.1 (C-10), 35.6 (C-1), 34.0 (C-11), 33.3 (C-4), 32.5 (C-14), 22.8 (C-6), 21.3 (C-13), 18.5 (C-2), 18.5 (C-15), 13.7 (C-12).

*(Z)-2-((4a*S*)-3,4,4a,8,8-pentametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-2(1*H*)-iliden)hidrazin carbotioamida 213* (83%), compus cristalin, p.t. 92-93°C (din MeOH). [α]_D²⁰= -21.88° (*c* 0.3, CHCl₃). IR (ATR, v/cm⁻¹): 3422, 3220, 3139, 2924, 1577, 1493, 1372, 1287, 1078, 845 cm⁻¹. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ= 0.89 (s, 6H, *H*-13 și *H*-14); 0.91 (s, 3H, *H*-15); 1.77 (s, 3H, *H*-12); 1.80 (s, 3H, *H*-11); 8.77, 7.26, 6.68 (s, *NH*). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ= 178.4 (C=S), 154.2 (C-7), 151.5 (C-9), 124.5 (C-8), 48.4 (C-5), 41.5 (C-3), 38.9 (C-10), 36.4 (C-1), 33.2 (C-4), 32.6 (C-14), 22.8 (C-6), 21.2 (C-13), 18.6 (C-2), 17.8 (C-15), 14.3 (C-12), 13.2 (C-11).

*(Z)-2-((4a*S*)-3,4,4a,8,8-pentametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-2(1*H*)-iliden)-*N*-fenilhidrazin carbotioamida 214* (71%), compus cristalin, p.t. 80-81°C (din MeOH). [α]_D²⁰= +10.64° (*c* 5.8, CHCl₃). IR (ATR, v/cm⁻¹): 3282, 3163, 2928, 1594, 1531, 1490, 1419, 1319, 1259, 1186, 1040, 751, 696 cm⁻¹. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ= 0.94 (s, 6H, *H*-13 și *H*-14); 0.95 (s, 3H, *H*-15); 1.80 (s, 3H, *H*-12); 1.82 (s, 3H, *H*-11); 7.21 (t, 1H, *J*=7.32 Hz, *H*-4'); 7.38 (t, 2H, *J*=7.71 Hz, *H*-3' și 5'); 7.67 (d, 2H, *J*=7.71 Hz, *H*-2' și 6'); 9.39, 8.1 (s, *NH*). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ= 178.4 (C=S), 154.2 (C-7), 151.5 (C-9), 138.1 (C-1'), 128.7 (C-3' și 5'), 125.7 (C-4'), 124.6 (C-8), 123.9 (C-2' și 6'), 48.4 (C-5), 41.5 (C-3), 38.9 (C-10), 36.4

(C-1), 33.2 (C-4), 32.6 (C-14), 22.8 (C-6), 21.2 (C-13), 18.6 (C-2), 17.8 (C-15), 14.3 (C-12), 13.2 (C-11).

Metoda generală de sinteză a compușilor drimanici sau homodrimanici cu fragment 1,3-tiazolic 215-218. La soluția formată din una dintre tiosemicarbazonele **211-214** (1 mmol) în etanol (5 mL), s-a adăugat bromoacetofenona (1 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2-4 ore, după care solventul a fost distilat la presiune redusă. Reziduul obținut a fost purificat prin cromatografiere pe coloană cu SiO₂, eluent: 1-2% CH₂Cl₂/MeOH. S-au obținut produșii **215-218**.

Metil 2-((3Z,8aS)-2,5,5,8a-tetrametil-3-((4-feniltiazol-2(3H)-iliden) hidrazono)-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)acetat 215 (90%), compus galben cristalin, p.t. 182-183°C (din EtOH). $[\alpha]_D^{20} = +18.17^\circ$ (c 1.3, CHCl₃). IR (ATR, v/cm⁻¹): 3140, 2927, 1730, 1692, 1623, 1572, 1447, 1319, 1280, 1162, 744 cm⁻¹. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ= 0.96 (s, 3H, H-15); 1.03 (s, 3H, H-14); 1.07 (s, 3H, H-13); 1.88 (s, 3H, H-12); 3.29 (dd, 2H, J=34.4, 16.5 Hz, H-11); 3.70 (s, 3H, OMe); 6.75 (s, 1H, H-5'); 7.37 (t, 1H, J=7.2 Hz, H-4''); 7.44 (t, 2H, J=7.2 Hz H-3'' și H-5''); 7.72 (d, 2H, J=7.2 Hz, H-2'' și H-6''); 12.66 (s, NH). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ=171.4 (C-16), 169.5 (C-2'), 159.1 (C-7), 151.6 (C-9), 140.7 (C-4'), 134.0 (C-1''), 129.4 (C-4''), 129.3 (C-3'' și 5''), 128.5 (C-8), 125.6 (C-2'' și 6''), 100.7 (C-5'), 52.1 (OMe), 48.8 (C-5), 41.3 (C-3), 39.5 (C-10), 35.7 (C-1), 34.0 (C-11), 33.5 (C-4), 32.7 (C-13), 25.6 (C-6), 21.4 (C-14), 18.6 (C-2), 18.5 (C-15), 13.3 (C-12).

Metil 2-((3Z,8aS)-3-((3,4-difeniltiazol-2(3H)-iliden)hidrazono)-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)acetat 216 (81%), compus oranj cristalin, p.t. 69-70°C (din EtOH). $[\alpha]_D^{20} = +10.64^\circ$ (c 5.8, CHCl₃). IR (ATR, v/cm⁻¹): 2926, 1733, 1575, 1527, 1444, 1323, 1282, 1159, 1015, 753, 692 cm⁻¹. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ= 0.83 (3H, s, H-13); 0.85 (3H, s, H-14); 0.92 (s, 3H, H-15); 1.85 (s, 3H, H-12); 3.12 (dd, 2H, J=17.9, 3.8 Hz, H-6); 3.25 (dd, 2H, J=46.6, 16.5 Hz, H-11); 3.68 (s, 3H, OMe); 6.13 (s, 1H, H-5'); 7.27-7.10 (m, 10H, inele aromatice). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ= 172.3 (C-16), 167.8 (C-2'), 160.6 (C-7), 146.1 (C-9), 140.0 (C-4'), 138.2, 131.5, 128.3, 128.2, 128.1, 127.1 (inele aromatice), 130.6 (C-8), 101.6 (C-3'), 51.9 (OMe), 49.1 (C-5), 41.5 (C-3), 39.5 (C-10), 35.9 (C-1), 34.1 (C-11), 33.3 (C-4), 32.7 (C-13), 24.4 (C-6), 21.4 (C-14), 18.8 (C-2), 18.4 (C-15), 13.4 (C-12).

2-((Z)-((4aS)-3,4,4a,8,8-pentametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-2(1H)-iliden) hidrazono)-4-fenil-2,3-dihidrotiazol 217 (86%), compus galben cristalin, p.t. 195-196°C (din MeOH). $[\alpha]_D^{20} = +13.79^\circ$ (c 1.5, CHCl₃). IR (ATR, v/cm⁻¹): 3113, 2926, 1624, 1605, 1571, 1486, 1387, 1196, 1021, 748 cm⁻¹. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ= 0.92 (s, 3H, H-15); 1.00 (s,

3H, H-13); 1.02 (s, 3H, H-14); 1.78 (s, 3H, H-12); 1.80 (s, 3H, H-11); 6.76 (s, 1H, H-5'); 7.66 (d, 2H, $J=7.05$ Hz, H-2"și H-6"); 7.43-7.33 (m, 3H, H-4", H-3"și H-5"); 8.77 (s, NH). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz, ppm): $\delta=$ 169.1 (C-2'), 159.4 (C-7), 156.7 (C-9), 140.2 (C-4'), 130.1 (C-4"), 129.5 (C-3" și 5"), 127.3 (C-1"), 125.4 (C-2" și 6"), 124.1 (C-8), 101.0 (C-5'), 48.7 (C-5), 41.4 (C-3), 39.2 (C-10), 36.3 (C-1), 33.4 (C-4), 32.8 (C-14), 25.5 (C-6), 21.3 (C-13), 18.7 (C-2), 18.0 (C-15), 14.5 (C-12), 12.9 (C-11).

2-((Z)-((4aS)-3,4,4a,8,8-pentametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-2(1H)-iliden) hidrazono)-3,4-difenil-2,3-dihidrotiazol **218** (82%), compus oranj cristalin, p.t. 175-176°C (din MeOH). $[\alpha]_D^{20} = +50.60^\circ$ (c 4.3, CHCl_3). IR (ATR, v/cm^{-1}): 2915, 1657, 1570, 1547, 1454, 1346, 1079, 731, 692 cm^{-1} . $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): $\delta=$ 0.83 (s, 3H, H-14); 0.87 (s, 3H, H-13); 0.94 (s, 3H, H-15); 1.78 (s, 3H, H-12); 1.96 (s, 3H, H-11); 6.23 (s, 1H, H-5'); 7.30-7.10 (m, 10H, inele aromatice). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz, ppm): $\delta=$ 179.2 (C-7), 168.3 (C=N), 162.5 (C-9), 140.4 (C-4'), 139.5, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 127.6 (inele aromatice), 125.5 (C-8), 102.2 (C-5'), 49.1 (C-5), 41.6 (C-3), 39.5 (C-10), 36.6 (C-1), 33.3 (C-4), 32.7 (C-14), 25.1 (C-6), 21.2 (C-13), 18.8 (C-2), 17.9 (C-15), 14.3 (C-12), 13.5 (C-11).

3.5. Procedeu de testare a activității antimicrobiene

Activitatea biologică a compușilor noi obținuți, descriși în capitolele 2 și 3 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) provenite din culturi pure și două specii de bacterii: gram-negativă (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27813) și gram-positivă (*Bacillus* sp. ATCC 15970).

Microorganismele au fost furnizate de American Type Culture Collection (ATCC), USA.

S-a pregătit soluția compusului revendicat în DMSO cu o concentrație de 0.5%. Pentru aceste determinări s-au utilizat plăci Petri cu mediul de cultură de tip agar-Sabouraud cu 4% dextroză (SDA) pentru fungi și mediu agar nutritiv-standard I pentru bacterii de la firma Merck (Germania).

Conform procedurilor standard de cultivare (SR-EN 1275:2006 și NCCLS guidelines) [National Committee on Clinical Laboratory Standards (NCCLS) Antimicrobial Susceptibility Standards (ATS) 2003, for M7 (CMI) and M100] s-a aplicat metoda diluțiilor succesive pentru pregătirea suspensiei de microorganisme [149].

Caspofungina (strip test) a fost utilizată în calitate de compus de referință pentru activitatea antifungică și Kanamicina (strip test) a fost utilizată pentru activitate antibacteriană. Compușii standard au fost furnizați de firma Liofilchem (Italia).

Încărcătura finală a inoculului-stoc astfel pregătit este de 1×10^{-4} $\mu\text{g/mL}$. Plăcile inoculate au fost incubate la temperatura de 30°C timp de 7 zile.

Primele observații s-au făcut după 48 de ore, iar analiza finală după 7 zile, stabilindu-se concentrația minimă inhibitorie (CMI) și densitatea viabilă a microorganismelor prezente. Valorile CMI s-au citit direct pe banda standard în punctul în care marginea elipsei de inhibiție intersectează banda pentru fiecare tip de microorganisme.

3.6. Concluzii la capitolul 3

1. În premieră a fost realizată sinteza compușilor homodrimanici cu fragment 1,3,4-triazolic din sclareolida, în trei etape, 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.
2. A fost realizată reacția de cuplare-heterociclizare a hidrazidei homodrimanice **193** cu disulfura de tetrametiltiuram cu formarea a doi compuși: oxadiazolul **199** și tiadiazolul **200**. Studiul comparativ al acestei reacții a arătat că la mărirea cantității de reactiv utilizat în raport cu hidrazida **193** se micșorează cantitatea de oxadiazol **199** și se mărește cantitatea de tiadiazol **200**. A fost elucidat mecanismul acestor transformări.
3. Pentru prima dată, la sinteza compușilor terpenici cu fragment 1,3,4-tiadiazolic **209a-c**, a fost utilizată metoda “*one-pot*” de sinteză, la interacțiunea hidrazidei homodrimanice **193** cu derivații izotiocianați, fără izolarea compușilor intermediari.
4. Interacțiunea hidrazidei homodrimanice **193** 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.
5. Pornind de la cetonele intermediare importante - esterul metilic al acidului 7-oxo-11-homodrim-8-en-16-oic **136** și drimenona **160**, obținute din sclareolida, prin reacția de cuplare cu tiosemicarbazida și 4-feniltiosemicarbazida, au fost obținute, în premieră, tiosemicarbazonile drimanice și homodrimanice. 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.

6. A fost testată activitatea biologică a 31 de compuși noi sintetizați pe cinci tulpini de funghi (*Aspergillus niger*, *Fusarium solani*, *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium frequentans*, *Alternaria alternata*) și două specii de bacterii gram-negative (*Pseudomonas aeruginosa*) și gram-positivă (*Bacillus sp.*). Dintre compușii testați, 7 au demonstrat activitate antifungică și antibacteriană pronunțată, iar un compus doar activitate antibacteriană pronunțată.
7. Dintre acestea s-a evidențiat compusul **200**, care este format din fragment homodrimanic și tiadiazolic, și manifestă activitate antibacteriană și antifungică înaltă. Valoarea concentrației minime inhibitorii antibacteriene a acestuia (CMI) este de 30 de ori mai mare în comparație cu compusul de referință Kanamicina. Valoarea concentrației minime inhibitorii antifungice a acestuia (CMI) este de opt ori mai mare în comparație cu compusul de referință Caspofungina.
8. A fost testată activitatea antiproliferativă a doi compuși pe liniile celulare de cancer ovarian A2780 și A2780cis într-un interval de concentrație micromolară, cu un anumit grad de selectivitate față de celulele canceroase și celulele sănătoase. Rezultatele obținute demonstrează că compușii testați sunt candidați promițători pentru viitoarele aplicații terapeutice.

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 [89, 98], și calea de alternativă, cuplarea compușilor terpenici ce conțin grupări funcționale cu azot cu compuși azaheterociclici halogenați, pornind de la sclareolida [111, 113]. Pentru prima dată a fost realizată sinteza a opt compuși cu schelet hibrid drimanic sau 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 altui compus heterociclic 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'-octadecahidro-1*H*,1'*H*-spiro[naftalen-2,3'-fenantren]-4'-carboxilatului, structura căruia a fost confirmată prin metoda difracției cu raze X pe monocristal [89-91].
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-unei. 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 [111].
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 [115].
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 [133, 134].

7. A fost studiată reacția de cuplare-heterociclizare a hidrazidei acidului 8 α -hidroxi-11-homodrimanic cu disulfura de tetrametiluram 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 [144,145]. 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 (CNBr) a condus la sinteza compușilor homodrimanici noi cu fragment 1,3,4-oxadiazolic, structura cărora a fost confirmată prin metode spectrale [143].
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 [147]. 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 [148].
11. A fost testată activitatea biologică a 53 de compuși noi sintetizați pe cinci specii de funghi (*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 [103, 146].

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 funghi și bacterii.

BIBLIOGRAFIE

1. Blunt J. W. et al. Marine natural products. In: Nat. Prod. Rep., 2014, vol. 31, p. 160–258.
2. Kubota T. et al. Agelasines O–U, new diterpene alkaloids with a 9-*N*-methyladenine unit from a marine sponge *Agelas* sp. In: Tetrahedron, 2012, vol. 68, p. 9738–9744.
3. Basabe P. et al. Expeditious synthesis of nitrogenated spongianes: 4-methyldecarboxyspongolactams. In: Tetrahedron, 2010, vol. 66, nr. 13, p.2422-2426.
4. Qiu M. et al. New clerodane diterpenoids from *Croton crassifolius*. In: Fitoterapia, 2016, vol. 108, p. 81–86.
5. Stout E.P., Yu L.C., Molinski T.F. Antifungal diterpene alkaloids from the caribbean sponge *Agelas citrina*: unified configurational assignments of agelasidines and agelasines. In: Eur. J. Org. Chem., 2012, vol. 27, p. 5131–5135.
6. Yang Y.J. et al. Sesquiterpenoids and tirucallane triterpenoids from the roots of *Scorzonera divaricate*. Phytochemistry, 2016, vol. 124, p. 86–98.
7. Qi S.H. et al. A cytotoxic sesquiterpene alkaloid from the South China Sea Gorgonian *Subergorgia suberosa*. J. Nat. Prod., 2005, vol. 68, 1288-1289.
8. Ohlendorf B. et al. Geranylphenazinediol, an acetylcholinesterase inhibitor produced by a streptomyces species. In: J. Nat. Prod., 2012, vol. 75, nr. 7, p. 1400–1404.
9. Yang F. et al. Antimicrobial metabolites from the paracel islands sponge *Agelas mauritiana*. In: J. Nat. Prod., 2012, vol. 75, nr. 4, p. 774–778.
10. Ungureanu M. et al. New pyrimidine compounds with *in vitro* antimicrobial or antifungal activity. In: Ann. Pharm. Fr., 2006, vol. 64, p.287–288.
11. Zitouni G.T. et al. Synthesis and evaluation of thiazole – pyrimidine derivatives as new anticandidal and cytotoxic agents. In: Pharm. Chem. J., 2014, vol. 48, nr. 7, p. 452-455.
12. Racané L., et al. Synthesis and antiproliferative evaluation of some new amidino-substituted bis-benzothiazolyl-pyridines and pyrazine. In: Eur. J. Med. Chem., 2012, vol. 55, p.108-116.
13. Maurya S.S. et al. Synthesis, antimalarial activity, heme binding and docking studies of *N*-substituted 4-aminoquinoline-pyrimidine molecular hybrids. In: Eur. J. Med. Chem., 2017, vol. 129, p. 175-185.
14. Krátký M., Vinšová J., Buchta V. *In vitro* antibacterial and antifungal activity of salicylanilide pyrazine-2-carboxylates. In: Med. Chem., 2012, Vol. 8, p.732-741.
15. Kuchkova K.I. et al. Design, Synthesis, and Antimicrobial Activity of Some Novel Homodrimane Sesquiterpenoids with Diazine Skeleton, In: Med. Chem. Res., 2014, vol 23 nr.3, p. 1559-1568.

16. Kuchkova K.I. et al. An efficient straightforward method to new organic compounds: homodrimane sesquiterpenoids with diazine units, In: *Synlett*, 2013, vol. 24, p. 0697-0700.
17. Vlad P.F. et. al. Regioselective dehydration of axial and equatorial tertiary alcohols with α -methyl group in the cyclohexane ring by Swern's reagent. In: *Russ. Chem. Bul.*, 1997, vol. 46, nr. 4, p. 767-770.
18. Martres P. et al. Synthesis of norambracetol: a new ambergris derivative. In: *Tetrahedron Lett.*, 1993, vol. 34, nr. 19, p. 3127-3128.
19. Zhu S., Xu S., Zhao Z., Jiang J. Synthesis and antimicrobial activity of p-menth-3-en-1-amine amide derivatives. In: *Res. Chem. Intermed.*, 2017, vol. 43, p. 3415–3430.
20. Urban M. et al. Triterpenoid pyrazines and benzopyrazines with cytotoxic activity. In: *J. Nat. Prod.*, 2007, vol. 70, p. 526-532.
21. Mohareb R.M., Abbas N. S., Abdelaziz M. A. Heterocyclic ring extension of androstenedione: Synthesis and cytotoxicity of fused pyran, pyrimidine and thiazole derivatives. In: *Steroids*, 2014, vol. 84, p.46-56.
22. Sharma M. et al. Substituted quinolinyl chalcones and quinolinyl pyrimidines as a new class of anti-infective agents. In: *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, vol. 44, p. 2081–2091.
23. Wakale V.S., Pattan S.R. and Tambe V. Therapeutic Importance of 1,2,4-Triazole: A Review. *Int. J. Res. Pharm. Biomed. Sci.*, 2013, vol. 4, nr. 3, 985-1001.
24. Almasirad A. et al. Synthesis and analgesic activity of new 1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles. *Med. Chem. Res.*, 2011, vol. 20, 435–442.
25. Namratha B., Gaonkar S. L. 1,2,4-Triazoles: Synthetic Strategies and Pharmacological Profiles. Review Article. *Int. J. Pharm. Pharma. Sci.*, 2014, vol. 6, nr. 8, 73-80.
26. Popiołek. Ł. et al. New 3-hydroxy-2-naphthoic hydrazide derivatives: thiosemicarbazides and 1,2,4-triazole-3-thiones, their synthesis and *in vitro* antimicrobial evaluation. In: *J. Iran. Chem. Soc.*, 2016, vol. 13, nr. 10, p. 1945-1951.
27. Sarigol D. et al. Novel thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles derived from naproxen with analgesic/anti-inflammatory properties: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies. In: *Bioorg. Med. Chem.*, 2015, vol. 23, p. 2518-2528.
28. Kuchkova K. I. et al. Synthesis and structure of homodrimane sesquiterpenoids containing 1,2,4-triazole and carbazole rings. In: *Chem. Nat. Comp.*, 2015, vol. 51, nr. 4, p. 684-689.
29. Zhao P.L. et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel 3-alkylsulfanyl-4-amino-1,2,4-triazole derivatives. In: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016, vol. 26, nr. 15, p. 3679-3683.

30. Li Y.H. et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel alkylsulfanyl-1,2,4-triazoles as *cis*-restricted combretastatin A-4 analogues. In: Eur. J. Med. Chem., 2017, vol. 125, nr. 5, p. 1098-1106.
31. Yeung K.S. et al. A base catalyzed, direct synthesis of 3,5-disubstituted 1,2,4-triazoles from nitriles and hydrazides. Tetrahedron Lett., 2005, vol. 46, p. 3429-32.
32. Neuhaus W.C., Moura-Letts G. Alumina-Promoted Synthesis of N-Aryl-1,2,4-Triazoles from Substituted Hydrazines and Imides. In: Tetrahedron, 2016, vol. 57, nr. 45, p. 4974-4977.
33. Semyakin S., Struchkova M., Sheremetev A. A novel mild method for the synthesis of 3-amino-4-(5-aryl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)furazans. In: Chem. Heter. Comp., 2016, vol. 52, nr. 5, p. 346-349.
34. Sokmen B.B. et al. Synthesis, antibacterial, antiurease, and antioxidant activities of some new 1,2,4-triazole Schiff base and amine derivatives. In: Appl. Biochem. Biotechnol., 2015, vol. 175, nr. 2, p.705-714.
35. Gumrukcuoglu N. et al. Synthesis of new 3,5-disubstituted-1,2,4-triazoles and evaluation of antibacterial, antiurease and antioxidant activities. In: J. Chem. Soc. Pak., 2016, vol. 38, nr. 5, p. 928-936.
36. Dhumal S.T. et al. Synthesis and antitubercular activity of new 1,3,4-oxadiazoles bearing pyridyl and thiazolyl scaffolds. In: Bioorg. Med. Chem. Lett., 2016, vol. 26, nr. 15, p. 3646-3651.
37. Wang P.Y. et al. Synthesis and antibacterial activity of pyridinium-tailored 2,5-substituted-1,3,4-oxadiazole thioether/sulfoxide/sulfone derivatives. In: Bioorg. Med. Chem. Lett., 2016, vol. 26, nr. 4, p. 1214-1217.
38. Husain A., Ajmal M. Synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives and their biological properties. In: Acta Pharm., 2009, vol. 59, 223-233.
39. Padmavathi V. et al. Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activities of 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles. In: Eur. J. Med. Chem., 2009, vol. 44, nr. 5, p. 2106-2112.
40. Husain A. et al. Fenbufen based 3-[5-(substituted aryl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-(biphenyl-4-yl)propan-1-ones as safer anti-inflammatory and analgesic agents. In: Eur. J. Med. Chem., 2009, vol. 44, p. 3798-3804.
41. Bankar G.R. et al. Vasorelaxant effect in rat aortic rings through calcium channel blockage: A preliminary *in vitro* assessment of a 1,3,4-oxadiazole derivative. In: Chem. Biol. Interact., 2009, vol. 181, p. 377-382.

42. Khalilullah H. et al. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of benzodioxane ring containing 1,3,4-oxadiazole derivatives. In: *Arabian J. Chem.*, 2016, vol. 345, nr. 2, p. S1029–S1035.
43. Kadi A.A. et al. Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 2-(1-adamantyl)-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles and 2-(1-adamantylamino)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles. In: *Eur. J. Med. Chem.*, 2007, vol. 42, p. 235-242.
44. Xu J., Wang D.L., Imafuku K. Microwave-Assisted Synthesis and Antifungal Activity of 2,5-Disubstituted-1,3,4-oxadiazoles Containing Azulene Moiety. In: *Synth. Comm.* 2009, vol. 39, p. 2196-2204.
45. Kidwai M., Bhatnagar D., Mishra N.K. Polyethylene glycol (PEG) mediated green synthesis of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles catalyzed by ceric ammonium nitrate (CAN). *Green Chem. Lett. Rev.*, 2010, vol. 3, nr. 1, p. 55-59.
46. Rajapakse H.A. et al. A mild and efficient one pot synthesis of 1,3,4-oxadiazoles from carboxylic acids and acyl hydrazides. In: *Tetrahedron Lett.*, 2006, vol. 47, p.4827–4830.
47. Wu W. et al. Synthesis and antiviral activity of 2-substitutedmethlthio-5-(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole derivatives. In: *Bioorg. Med. Chem.*, 2015, vol. 25, nr. 10, p. 2243-2246.
48. Kerimov I. et al. Design and one-pot and microwave-assisted synthesis of 2-amino/5-aryl-1,3,4-oxadiazoles bearing a benzimidazole moiety as antioxidants. In: *Arch. Pharm. Chem. Sci.*, 2012, vol. 345, p. 549-556.
49. Macaev F. et al. Synthesis of novel 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazoles and the study of their structure-anti-mycobacterial activities. *Bioorg. Med. Chem.*, 2005, vol. 13, p. 4842-4850.
50. Macaev F. Z., Malkov A. V. Use of monoterpenes, 3-carene and 2-carene, as synthons in the stereoselective synthesis of 2,2-dimethyl-1,3-disubstituted cyclopropanes. *Tetrahedron*, 2006, vol. 62, p. 9-26.
51. Markowicz S.W. et al. Enantiomerically pure α -pinene derivatives from material of 65% enantiomeric purity. Part 1: Di[3 α -(2 α -hydroxy)pinane]amine. *Tetrahedron Assym.*, 2002, vol. 13, p. 1981-1991.
52. Macaev F. et al. Synthesis of New 5-Aryl-1,3,4-Oxadiazol-Thioureas and Oxadiazol-Thioxypyrimidinones Derivatives of Monoterpenes and Evaluation of their Catalytic Efficiency for Strecker-type and Epoxide Ring Opening Reactions. In: *All Res. J. Chem.*, 2012, vol. 3, p. 12-18.

53. Noolvi M.N. et al. Synthesis and antimicrobial evaluation of novel 1,3,4-thiadiazole derivatives of 2-(4-formyl-2-methoxyphenoxy) acetic acid. In: *Arabian J. Chem.*, 2016, vol. 9, p. S1283-S1289.
54. Bhat A.R. et al. 3-(1,3,4-Thiadiazole-2-yl)quinoline derivatives: Synthesis, characterization and anti-microbial activity. In: *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, vol. 46, p. 3158-3166.
55. Maddila S. et al. Synthesis and anti-inflammatory activity of some new 1,3,4-thiadiazoles containing pyrazole and pyrrole nucleus. In: *J. Saudi Chem. Soc.*, 2016, vol. 20, p. S306–S312.
56. Sun J. et al. Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of 1,3,4-thiadiazole derivatives containing 1,4-benzodioxan as potential antitumor agents. In: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, vol. 21, p. 6116-6121.
57. Charitos G. et al. Synthesis and anticancer activity of novel 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole derivatives. In: *Arabian J. Chem.*, 2016, vol.
58. Kadi A.A. et al. Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activities of novel 5-(1-adamantyl)-1,3,4-thiadiazole derivatives. In: *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, vol. 45, p. 5006-5011.
59. Zarei M. One-pot synthesis of 1,3,4-thiadiazoles using Vilsmeier reagent as versatile cyclodehydration agent. In: *Tetrahedron*, 2017, vol. 73, p.1867-1872.
60. Polshettiwar V., Varma R.S. Greener and rapid access to bio-active heterocycles: one-pot solvent-free synthesis of 1,3,4-oxadiazoles and 1,3,4-thiadiazoles. In: *Tetrahedron Lett.*, 2008, vol. 49, p. 879–883.
61. Matsuno K. et al. Identification of a new series of STAT3 inhibitors by virtual screening. In: *ACS Med. Chem. Lett.*, 2010, vol. 1, p. 371–375.
62. 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.
63. Er M. et al. Novel 2-amino-1,3,4-thiadiazoles and their acyl derivatives: Synthesis, structural characterization, molecular docking studies and comparison of experimental and computational results. In: *J. Mol. Struct.*, 2016, vol. 1110, p. 102-113.
64. Kukaniev M.A. et al. Polyfunctional nitriles in the synthesis of derivatives of 1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]pyrimidines. In: *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2008, vol. 44, nr. 7, p. 82-885.

65. Rabolledo C.L. et al. Design and synthesis of conformationally restricted capsaicin analogues based in the 1,3,4-thiadiazole heterocycle reveal a novel family of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) antagonists. In: *Eur. J. Med. Chem.*, 2013, vol. 66, p.193-203.
66. Gür M. et al. New 1,3,4-thiadiazole compounds including pyrazine moiety: Synthesis, structural properties and antimicrobial features. In: *J.Mol. Struct.*, 2017, vol. 1139, p. 111-118.
67. Martins S.C. et al. Synthesis and evaluation of the trypanocidal activity of a series of 1,3,4-thiadiazoles derivatives of R-(+)-limonene benzaldehydethiosemicarbazones. In: *Med. Chem. Res.*, 2016, vol. 25, p. 1193-1203.
68. Vandresen F. et al. Novel R-(+)-limonenebased thiosemicarbazones and their antitumor activity against human tumor cell lines. In: *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, vol. 79, p. 110–116.
69. Kouatly O. et al. Adamantane derivatives of thiazolyl-N-substituted amide, as possible non steroidal anti-inflammatory agents. In: *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, vol. 44, p. 1198-1204.
70. Sharshira E. M., Hamada N. M. M. Synthesis, characterization and antimicrobial activities of some thiazole derivatives. *Am. J. Org. Chem.*, 2012, vol. 2, nr. 3, p. 69-73.
71. El-Subbagha H.I., Abadi A.H., Lehmann J. Synthesis and antitumor activity of ethyl 2-Substituted-aminothiazole-4-carboxylate analogs. In: *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 1999, vol. 332, p. 137-142.
72. Kaur H. et al. A review: synthesis schemes of antimicrobial and anticancer thiazole derivatives. In: *JGTPS*, 2014, vol. 5, p. 1684 –1691.
73. Fan N.J. et al. Synthesis and antiproliferative activity of D-ring substituted steroidal benzamidothiazoles. In: *Steroids*, 2016, vol. 112, p. 103-108.
74. Mohareb R.M. et al. Heterocyclizations of pregnenolone: Novel synthesis of thiosemicarbazone, thiophene, thiazole, thieno[2,3-b]pyridine derivatives and their cytotoxicity evaluations. In: *Steroids*, 2012, vol. 77, p. 1560-1569.
75. Mohareb R.M. et al. Synthesis, anti-inflammatory and anti-ulcer evaluations of thiazole, thiophene, pyridine and pyran derivatives derived from androstenedione. In: *Steroids*, 2015, vol. 98, p. 80-91.
76. Tang X. et al. Copper-Catalyzed Coupling of Oxime Acetates with Isothiocyanates: A Strategy for 2-Aminothiazoles. In: *Org. Lett.*, 2016, vol. 18, nr. 2, p.180–183.
77. Brevet de invenție, 524, MD. Procedeu de izolare a sclareolului / Belevici E. și al. Data publicării hotărârii de acordare a brevetului BOPI, nr. 4/1996, p. 16.

78. 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.
79. Fraga B. M. Natural sesquiterpenoids. In: Nat. Prod. Rep. 2013, vol. 30, p. 1226-1264.
80. 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.
81. Koltza M. N. et al. Synthesis of drim-8(9)-en-7-one, drima-5,8(9)-dien-7-one, and their 11,12-dibromo derivatives from norambreinolide. In: Russ.Chem. Bull., 1996, vol. 45, p. 208-214.
82. Vlad P. F., Aryku A. N., Chokyrlan A. G. Synthesis of (+)-drim-9(11)-en-8 α -ol from sclareol. In: Russ. Chem. Bull., 2004, vol. 53, p. 443-446.
83. Vlad P. F. et al. Enantioselective synthesis of 11-homodrim-7-en-9 α ,12,13-triol. In: Chem. Nat. Compd., 2011, vol. 47, p. 574-578.
84. D'Ambrosio M. et al. New Types of Potentially Antimalarial Agents: Epidioxy-substituted norditerpene and norsesterpenes from the marine sponge *Diacarnus levii*. In: Helv. Chim. Acta, 1998, vol. 81, p. 1285-1292.
85. Vlad P. F. et al. Regio- and stereoselective synthesis of (+)-6-ketoeuryfuran, (+)-6-ketowinterin, and (-)-7-ketoeuryfuran from accessible labdane diterpenoids (+)-larixol and (-)-sclareol. In: Tetrahedron 2013, vol. 69, p. 918-926.
86. Barrero A. F. et al. Synthesis of biologically active drimanes and homodrimanes from (-)-sclareol. In: Tetrahedron 1995, vol. 51, p. 7435-7450.
87. Barrero A. F. et al. Synthesis of *Ambrox*® from (-)-sclareol and (+)-*cis*-abienol. In: Tetrahedron 1993, vol. 49, p. 10405-10412.
88. Vlad P. F., Vorobieva E.A. Synthesis of drim-8-en-7-one. In: Chem. Nat. Comp., 1983, vol. 2, p. 148-149.
89. Ciocarlan A. et al. Synthesis of Novel Tetranorlabdane Derivatives with Unprecedented Carbon Skeleton. In: Synlett, 2017, vol. 28, nr. 5, p. 565-571.
90. 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.
91. 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.

92. Hinder M., Stoll M. Odeur et constitution IV. Sur les époxydes hydroaromatiques à odeur ambrée. In: *Helv. Chim. Acta*, 1950, vol. 33, p. 1308-1312.
93. Alvarez-Manzaneda E. J. et al. Triphenylphosphine-iodine: an efficient reagent for the regioselective dehydration of tertiary alcohols. In: *Tetrahedron Lett.*, 2004, vol. 45, p. 4453-4455.
94. Vlad P.F. et al. Enantioselective Synthesis of 11-homodrim-7-en-9,12,13-triol. In: *Chem. Nat. Comp.*, 2011, vol. 47, nr. 4, p. 574-578.
95. Edu C. Elaborarea metodelor de sinteză a compușilor tetra- și pentanorlabdanici practic importanți. Teza de doctor, Chișinău, 2012, p. 139.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. Vlad P.F. et al. Synthesis of 11-hydroxydrim-8(9)-en-7-one and 11,12-dihydroxydrim-8(9)-en-7-one from drim-8(9)-en-7-one. In: *Russ. Chem. Bull.*, 2000, vol. 49, nr. 1, p. 98-102.
100. 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.
101. 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.
102. Lungu L. et al. Synthesis, Biological Activity and X-Rays Analysis of 11,12-P-Tolyl-pyridazonyl-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.
103. 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.
104. Urones, J.G. et al. Drimane homochiral semisynthesis: pereniporinA, 9-epiwarburganal and C-9 nitrogenated drimanes. In: *Nat. Prod. Lett.*, 1998, vol. 11, p. 145-152.

105. Barrero A.F. et al. New Routes toward drimanes and nordrimanes from (-)-sclareol. In: *Synlett*, 2000, vol. 11, p. 1561-1564.
106. Zarraga M. et al. Synthesis of a new nitrogenated drimane derivative with antifungal activity. In: *Tetrahedron Lett.*, 2008, vol. 49, p. 4775-4776.
107. Kuchkova K., Aricu A., Vlad P. Synthesis of 11-aminodrim-7-ene from drimenol. In: *Chem. Nat. Compd.*, 2009, vol. 45, nr. 3, p. 367-370.
108. Aricu A. Synthesis of nitrogen-containing compounds from higher terpenoids. In: *Chem. J. Mold.*, 2011, vol. 6, nr. 1, p. 10-28.
109. Kuchkova K. et al. Synthesis of 12-amino-11-dihomodrimane sesquiterpenoids from norambreinolide. In: *Chem. Nat. Compd.*, 2014, vol. 50, p. 458-461.
110. Kuchkova K. et al. Synthesis of 13-amino-14,15-dinorlabd-8(9)-ene from sclareol. In: *Russ. Chem. Bull.*, 2014, vol. 63, p. 2074-2076.
111. 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.
112. Wang Y. et al. Synthesis and quantitative structure-activity relationship (QSAR) study of novel isoxazoline and oxime derivatives of podophyllotoxin as insecticidal agents. In: *J. Agric. Food Chem.*, 2012, vol. 60, p. 8435-8443.
113. 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.
114. 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.
115. Duca Gh. et al. Synthesis of new homodrimane sesquiterpenoids containing diazine, 1,2,4-triazole and carbazole rings. In: *Chem. J. Mold.*, 2018, vol.13, nr.1, p. 69-73.
116. Sheldrick G.M. A short history of SHELX. In: *Acta Crystallogr.* 2008, A 64, p. 112-122.
117. Zhan Z.J. et al. Natural disesquiterpenoids. In: *Nat. Prod. Rep.*, 2011, vol. 28, p. 594-629.
118. Choudhary M.I. et al. Microbial transformation of sesquiterpenes, (-)-ambrox® and sclareolide. In: *Helv. Chim. Acta*, 2004, vol. 87, p. 2685-2694.
119. Myakushkene G., Vainilavichyus P. Synthesis of 11-bromo-9-methyl-6-methylene-3-methylthio-5,6,9,10-tetrahydro-8H-[1,2,4]triazolo[3',4';3,4]pyrazino[1,2-c]pyrimidine-8,10-dione from 4-allyl-1-(3-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-pyrimidinylcarbonyl)thiosemicarbazide. In: *Chem. Heter. Comp.*, 1999, vol. 35, p. 64-67.

120. Akhtar T., et al. Synthesis and anti-HIV activity of new chiral 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles. In: Heteroatom. Chemistry, 2007, vol. 18, p. 316-322.
121. Al-Masoudi I.A. et al. 1,2,4-Triazoles: Synthetic approaches and pharmacological importance. (Review). Chem. Heter. Comp. 2006, vol. 42, p.1377-1403.
122. Banert K. et al. ¹⁵N NMR spectra, tautomerism and diastereomerism of 4,5-dihydro-1H-1,2,3-triazoles. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2., 2002, vol. 2, p. 126-134.
123. Holm S.C., Straub B.F. Synthesis of N-Substituted 1,2,4-Triazoles. A Review. In: A Review Organic Preparations and Procedures International, 2011, vol. 43, p. 319-347.
124. Kidwai M. et al. A Novel Route to 1,2,4-Triazoles. In: Synth Commun., 2000, vol. 30, 3031-3040.
125. Çoruh I. et al. Synthesis and evaluation of cytotoxic activities of some 1,4-disubstituted thiosemicarbazides, 2,5-disubstituted-1,3,4- thiadiazoles and 1,2,4-triazole-5-thiones derived from benzilic acid hydrazide. In: Marmara Pharm. J., 2012, vol. 16, p.56-63.
126. Potts K.T. The Chemistry of 1,2,4-Triazoles. In: Chem. Rev., 1961, vol. 61, p. 87–127.
127. Rajasekhar R.K. et al. Synthesis and Antimicrobial Activities of Some Triazole, Thiadiazole, and Oxadiazole Substituted Coumarins. In: J. Heterocyclic Chem., 2014, vol. 51, p. 132-137.
128. 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.
129. Zbancioc G. et al. New insights concerning microwave mechanism in cycloaddition reactions: thermal heating versus specific effects of microwave. In: Rev. Roum. Chim., 2016, vol. 61, p. 441-444.
130. Zbancioc G., Zbancioc A. M, Mangalagiu I.I. Ultrasound and microwave assisted synthesis of dihydroxyacetophenone derivatives with or without 1,2-diazine skeleton. In: Ultrason. Sonochem., 2014, vol. 21, p. 802-811.
131. Tucaliuc R. et al. New pyridazine-fluorine derivatives: synthesis, chemistry and biological activity. Part II. In: Eur. J. Med. Chem., 2013, vol. 67, p. 367-372.
132. Butnariu R. et al. An efficient and selective way to hybrid trifluoromethyl-substituted γ -lactones or fused nitrogen derivatives via cascade reactions. In: Tetrahedron Lett., 2011, vol. 52, p. 6439-6442.

133. 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.
134. 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.
135. Patel N.B., Patel J.C. Synthesis and antimicrobial activity of 3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)quinazolin-4(3H)-ones. In: *Sci. Pharm.*, 2010, vol. 78, p. 171–193.
136. Xu J., Wang D.L., Imafuku K. Microwave-assisted synthesis and antifungal activity of 2,5-disubstituted-1,3,4-oxodiazoles Containing Azulene Moiety. In: *Synthetic Communications*, 2009, p. 2196-2203.
137. Kashaw S.K. et al. Anticonvulsant and sedative-hypnotic activity of some novel 3-[5-(4-substituted) phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-yl]-2-styrylquinazoline-4(3H)-ones. In: *Med. Chem. Res.*, 2010, vol. 19, p. 250–261.
138. Bondock S. et al. Synthesis and antitumor evaluation of some new 1,3,4-oxadiazole-based heterocycles. In: *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, vol. 48, p. 192–199.
139. Salgın-Gökşen U. et al. 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: Synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities. In: *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, vol. 15, p. 5738-5751.
140. Yang X. H. et al. Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of cinnamic acyl 1,3,4-thiadiazole amide derivatives as novel antitubulin agents. In: *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, vol. 20, p. 1181-1187.
141. Luu Van Boi. Thiocarbamylation of amine-containing compounds. The mechanism of reactions of tetramethylthiuram disulfide with aliphatic amines. In: *Russ. Chem. Bull.*, 2000, vol. 49, p. 335–343.
142. Linganna N., LokanathaRai K.M. Transformation of 1,3,4-oxadiazoles to 1,3,4-thiadiazoles using thiourea. In: *Synthetic Communications*, 1998, vol. 28, p. 4611-4617.
143. 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.

144. 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.
145. 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.
146. 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 naphthalen-2-ol cu proprietăți antifungice și antibacteriene. / Autori: Aricu A. et al.
147. 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.
148. 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.
149. Carrillo R. et al. Synthesis and cation complexation properties of new macrolides. In: Tetrahedron, 2005, vol. 61, nr. 34, p. 8177-8191.




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

**BREVET
DE INVENȚIE**
Nr. 4370

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

Titlul: 11,12-Bis-p-tolil-piridazonil-drim-5(6),8(9)-dien-7-onă care manifestă proprietăți antifungice și antibacteriene

Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD

Data depozit: 2015.03.05

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

 **Director General**

CHIȘINĂU



REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

BREVET DE INVENȚIE

Nr. 4580

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

Titlul: Compus (1R,2R,8aS)-1-((5-mercapto-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-2-ol cu proprietăți antifungice și antibacteriene

Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD

Data depozit: 2017.11.28

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



Director General

CHIȘINĂU

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, LUNGU Lidia, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctor, sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

LUNGU Lidia

Data: 1 martie 2019

Semnătura:

CV-ul AUTORULUI

Date personale:

Nume-prenume: LUNGU Lidia

Adresa oficială: Institutul de Chimie, Academiei 3, biroul 307, Chișinău MD 2028

Locul și data nașterii: or. Codru, 19.06.1985

Stare civilă: căsătorită, 2 copii

Limba vorbită: româna, rusă, engleză

Telefon: mob. 079720860

E-mail: lidialungu@ymail.com

Studii:

- 1992-2003: Școala Medie de Cultură Generală nr.39 or.Chișinău;
- 2003-2008: licențiat în tehnologia produselor cosmetice și medicinale, facultatea: Chimie și Tehnologia Chimică, specialitatea: Tehnologia Produselor Cosmetice și Medicinale; Universitatea de Stat din Moldova;
- 2009-2011: masterat, facultatea: Științe exacte, catedra: Chimie și Fizică, specialitatea: Chimie; Universitatea Academiei de Științe a Moldovei;
- 2013-2016: studii postuniversitare - Școala Doctorală, Universitatea Academiei de Științe a Moldovei, 143.03 - Chimia bioorganică, chimia compușilor naturali și fiziologic activi.

Experiența științifică și profesională:

- 25.01.2010-9.09.2010 Specialist chimist coordonator, Institutul de Chimie al A.Ș.M;
- 10.10.2010-31.10.2016 Cercetător științific stagiar, Institutul de Chimie al A.Ș.M., Chișinău;
- 1.11.2013 –31.10.2016 Doctorand, Institutul de Chimie al A.Ș.M., Chișinău;
- 1.11.2016-prezent Cercetător științific, Institutul de Chimie, Chișinău.

Domeniile de activitate științifică:

Chimia organică fină, a compușilor naturali și fiziologic activi, metode fizico-chimie de analiză, sinteză chimică.

Premii:

- Bursa de Excelență a Guvernului, 2016.
- Bursa pentru doctoranzi oferită de World Federation of Science, Elveția, 1 decembrie 2016-30 noiembrie 2017.

Participări în proiecte naționale și bilaterale:

- Proiect pentru tineri cu cifrul 13819.05.13F. „Noi aplicații ale esterilor metilici ai acizilor biciclohomofarnesenici în sinteza compușilor biologici activi”, executor 2013-2014.
- Proiect bilateral Moldova-România, 13.820.05.12/RoF „Noi căi de sinteză a compușilor terpenici polifuncționalizați cu potențiala activitate biologică” prin metode convenționale și neconvenționale, executor 2013-2014.

- Proiect în cadrul Programului 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 ”, executor 2016-2017.
- Proiect bilateral Moldova-România, 16.80013.16.02.06/Ro “Sinteza dirijată și studiul unor complecși chirali conținând liganzi terpeno-heterociclici (CHIRCOMPTEPHET)”, executor, 2016-2018.
- Proiect STCU, 6330 “Synthesis of new biologically active norlabdane compounds with heterocyclic units using agricultural wastes”, executor, 2018-2019.

Participări la foruri științifice internaționale:

- The International Conference dedicated to the 55th anniversary of the Institute of Chemistry of the A.S.M. Chisinau, Moldova 28-30.05.2014;
- 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;
- A XXXIII-a Conferință Națională de Chimie, România. Căciulata–Călimănești, 1-3.10.2014;
- Conferința Științifică Internațională a Doctoranzilor. Chișinău, R.Moldova, 10.03.2015;
- The XVIII-th Conference “Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry”. Chisinau, R. Moldova, 8-9.10.2015;
- Conferința Științifică Internațională a Doctoranzilor, ediția a V-a. Chișinău, R. Moldova, 25.05.2016;
- The 8th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics. Chisinau, R. Moldova, 12-16.09.2016;
- A XXXIV-a Conferință Națională de Chimie. România, Căciulata–Călimănești, 4-7.10.2016;
- “Alexandru Ioan Cuza” University Days of Faculty of Chemistry Conference. Iași, Romania, 27-29.10.2016;
- The 6th International Conference Ecological & Environmental Chemistry. Chisinau, R. Moldova, 2-3.03.2017;
- 20th Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering. Poiana Brasov, Romania, 6-9.09.2017.

Publicații:

- **Articole în reviste de circulație internațională: 3**
- **Articole în reviste științifice naționale: 2**
- **Articole în culegeri științifice: 1**
- **Teze ale comunicărilor științifice: 14**
- **Brevete de invenții: 2**