

INSTITUTUL DE CHIMIE

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 547.596/.597:577.1 (043.3)

GÎRBU VLADILENA

**SINTEZA DERIVAȚILOR TERPENICI
POLIFUNCȚIONALIZAȚI PRIN INTERMEDIUL REACȚIILOR
RADICALICE ȘI CATIONICE**

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

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

CHIȘINĂU, 2020

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

Conducător științific:

KULCIŢKI Veaceslav, dr. hab., conf. cerc., specialitatea 143.04 Chimie bioorganică, chimia compușilor naturali și fiziologic activi.

Consultant științific:

UNGUR Nikon, dr. hab., conf. cerc., specialitatea 143.01 Chimie organică.

Referenți oficiali:

GUȚU Iacob, dr. hab., prof. univ., Universitatea de Stat din Moldova

POGREBNOI Serghei, dr., conf. cercet., Institutul de Chimie

Componența Consiliului științific specializat:

ARÎCU Aculina, dr. hab., conf. cerc. - președinte

CIOCÂRLAN Alexandru, dr. conf. cercet. - secretar științific

MACAEV Fliur, dr. hab., prof. cerc. - membru

DRAGALINA Galina, dr., conf. univ. - membru

GORINCIOI Elena, dr., conf. univ. - membru

Susținerea va avea loc la 16 iunie 2020, ora 14.00, în ședința Consiliului științific specializat D 143.04-05, din cadrul Institutului de Chimie (sala mică, Institutul de Chimie, etajul 3, str. Academiei 3, Chișinău, Republica Moldova MD-2028).

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

Rezumatul tezei a fost expediat la 14.05.2020.

Secretar științific al Consiliului științific specializat,

CIOCÂRLAN Alexandru, dr., conf. cerc.

Conducător științific,

KULCIŢKI Veaceslav, dr. hab., conf. cerc.

Consultant științific,

UNGUR Nikon, dr. hab., conf. cerc.

Autor

GÎRBU Vladilena

© GÎRBU Vladilena, 2020

CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	4
1. FUNCȚIONALIZAREA ȘI REGRUPAREA COMPUȘILOR NATURALI PRIN INTERMEDIUL REACȚIILOR RADICALICE ȘI CATIONICE	7
1.1 Funcționalizarea radicalică a legăturilor C-H în compușii naturali	7
1.2 Formarea legăturilor C-C și C-X în baza metodologiei de adiție radicalică prin transfer de atom	7
1.3 Progrese recente în sinteza compușilor naturali prin intermediul reacțiilor cationice	7
2. TRANSFORMĂRI RADICALICE ALE DITERPENOIDELOR DE TIP ENT-KAURANIC	7
2.1 Hidroazidarea <i>ent</i> -kaur-16-en-19-oatului de metil	7
2.2 Carboazidarea și carboiodinarea derivaților <i>ent</i> -kauranici	9
2.3 Carbohidrogenarea derivaților <i>ent</i> -kauranici	11
3. TRANSFORMĂRI RADICALICE ALE DITERPENOIDELOR DE TIP LABDANIC ȘI ISOCOPALIC	14
3.1 Hidroazidarea <i>epi</i> -manoil oxidului	14
3.2 Carboazidarea și carboiodinarea manoil oxizilor	14
3.3 Carboazidarea compusului natural Forskolina	17
3.4 Carbohidrogenarea manoil oxizilor	18
3.5 Carboazidarea derivaților diterpenici isocopalici	19
4. SINTEZA UNOR TERPENOIDE PRIN INTERMEDIUL TRANSPOZIȚIILOR CATIONICE	21
4.1 Sinteza compușilor cu schelet <i>ent</i> -verrucosinic și hirtiosanic	21
4.2 Regruparea epoxidului homodrimanic în mediul acid	24
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	25
BIBLIOGRAFIE	28
LISTA PUBLICAȚIILOR AUTORULUI LA TEMA TEZEI	30
ADNOTARE	32

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei

Compușii naturali alcătuiesc o sursă valoroasă în identificarea agenților terapeutici, direct sau, de cele mai multe ori, în calitate de analogi derivați din produse naturale. Acești compuși joacă un rol important în obținerea unor substanțe extraordinare ce manifestă activități biologice promițătoare. Totodată, modificarea chimică selectivă a compușilor naturali reprezintă o provocare datorită structurii complexe ale acestora. În acest sens, sunt binevenite metodologiile simple, ce implică un număr mic de etape și permit obținerea unor derivați noi cu un potențial farmacologic îmbunătățit.

Astfel, multe terpenoide complexe devin ușor disponibile în urma unor procese de biotransformare. Modificarea acestora este una dintre cele mai eficiente și simple abordări pentru obținerea agenților medicinali și terapeutici. De asemenea, sinteza totală a compușilor naturali și a analogilor acestora și-a demonstrat eficiența în obținerea agenților medicinali. Însă această abordare devine extrem de laborioasă și costisitoare atunci când sunt vizați compușii naturali complecși. Iar în ultimul timp, un număr tot mai mare de substanțe naturale pot fi obținute în urma procesului de izolare. Astfel de compuși sunt foarte atractivi în calitate de materie primă pentru generarea analogilor și derivaților acestora.

În același timp, sunt solicitate reacțiile ce permit modificarea selectivă a compușilor naturali. Prezența mai multor grupe funcționale în componența acestora impune la nivel de chimism stabilirea unor cerințe stricte în ceea ce privește selectivitatea și reactivitatea. În acest context, în ciuda reactivității foarte înalte, radicalii tolerează o gamă largă de grupe funcționale și, prin urmare, joacă un rol important în modificarea selectivă a compușilor naturali. Potențialul abordării în cauză este și mai semnificativ când sunt vizate substraturi naturale ușor disponibile din surse naturale sau care pot fi obținute prin intermediul proceselor de biotransformare. Astfel, în baza celor expuse mai sus, cea mai eficientă cale de obținere a materiei prime necesare studiului curent s-a dovedit a fi izolarea terpenoidelor din resturi vegetale, cum sunt cele de floarea-soarelui și salvie.

Terpenoidele reprezintă una dintre cele mai numeroase și importante clase de compuși naturali care pot fi izolați din diferite surse naturale. Acestea sunt folosite în industria alimentară, farmaceutică și chimică. Datorită gamei vaste de activități biologice, terpenoidele au stat la baza multor studii farmaceutice, culminând cu rezultate solide și aplicații relevante. Din acest motiv, transformarea chimică a terpenoidelor naturale relativ abundente este o direcție importantă și promițătoare a chimiei, care, în prezent, alcătuiește subiectul mai multor investigații teoretice și

aplicative. În același timp, funcționalizarea și modificarea scheletului carbonic reprezintă o problemă fundamentală și aplicativă importantă a chimiei organice contemporane.

Scopul lucrării

În virtutea unei funcționalizări sporite a compușilor naturali ce manifestă activități biologice promițătoare, scopul lucrării curente constă în polifuncționalizarea terpenoidelor disponibile prin reacții radicalice, în special, introducerea grupelor funcționale (-N₃, -CF₃, -I, etc.), precum și sinteza compușilor greu disponibili cu schelet halimanic, hirtiosanic și *ent*-verrucosinic, utilizând reacțiile cationice de izomerizare.

Obiectivele cercetării

- ✓ Funcționalizarea compușilor terpenici prin intermediul reacțiilor radicalice, cum ar fi hidroazidarea, carboazidarea și carbohidrogenarea;
- ✓ Diversificarea structurală a compușilor terpenici prin funcționalizare radicalică;
- ✓ Introducerea fluorului în compuși terpenici cu ajutorul reacțiilor de carbohidrogenare;
- ✓ Transformarea azidelor obținute în amine, amide, triazoli și guanidine cu un potențial ridicat de activitate biologică;
- ✓ Sinteza compușilor terpenici funcționalizați ce pot servi ca intermediari în chimia farmaceutică și medicală;
- ✓ Modificarea scheletului carbonic a terpenoidelor prin intermediul reacțiilor cationice cu obținerea compușilor cu schelet halimanic, hirtiosanic și *ent*-verrucosinic;
- ✓ Determinarea structurii compușilor obținuți cu ajutorul metodelor moderne de analiză, cum ar fi ¹H, ¹³C, ¹⁹F RMN, IR, HRMS și difracția cu raze X pe monocristal.

Ipoteza de cercetare

La moment, introducerea diferitor grupe funcționale în structura compușilor de interes reprezintă o provocare pentru sinteza organică. În acest context, chimia compușilor naturali se confruntă cu două aspecte problematice. Primul impediment constă în prezența acestora într-o cantitate foarte mică în sursele terestre sau marine, iar celălalt aspect problematic ține de utilizarea compușilor dați în studiile aplicative, ceea ce impune modificarea facilă a structurii prin introducerea grupelor funcționale, inclusiv heteroatomice. Astfel, elaborarea metodelor de funcționalizare eficientă la scară largă a compușilor naturali va rămâne un subiect de importanță majoră în sinteza organică.

Conform studiilor de relație structură-activitate, cel mai des sunt solicitați derivații cu conținut de oxigen și azot, grupe funcționale biomimetice importante. Datorită acestor grupe moleculele mici cu bioactivitate manifestă o interacțiune specifică cu macromoleculele, care sunt mediatori ai proceselor biochimice din sistemele vii. În acest context, obținerea derivaților

polifuncționali terpenici reprezintă o abordare logică, deoarece este vizată implicarea derivaților izoprenici în procesele biochimice ale celulei.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare

Pentru realizarea obiectivelor de mai sus au fost utilizate metodele bine cunoscute ale chimiei organice fine și metode fizico-chimice moderne de analiză. Spectrele RMN au fost înregistrate folosind spectrometrele Bruker AVANCE-300 și Bruker AVANCE II-400. Spectrele IR au fost înregistrate utilizând spectrometrul Jasco FT-IR-4700 și valorile sunt raportate în unități de frecvență (cm^{-1}). Analizele HRMS și analizele elementale au fost efectuate folosind spectrometrul de masă Thermo Scientific LTQ Orbitrap XL folosind tehnicile ESI și NSI. Difracția cu raze X pe monocristal a fost realizată folosind difractometrul Oxford Diffraction (acum Agilent) SuperNova echipat cu micro-sursa cu Mo și cryo-sistemul Oxford 700 pentru măsurători la temperaturi variabile.

Toate reacțiile au fost efectuate în atmosferă de azot, dacă nu este specificat altfel. Reacțiile au fost monitorizate prin cromatografie în strat subțire (TLC), efectuate pe plăci analitice SILICYCLE, silicagel de 60 Å (F-254), urmate de vizualizare la lumina UV (254 nm) sau tratate cu diferite soluții de dezvoltare: KMnO_4 (5 g), Na_2CO_3 (30 g), în H_2O (500 ml); molibdat de amoniu (50 g), sulfat de ceriu (2 g), H_2SO_4 (conc. 100 ml) în H_2O (1000 ml). Sulfatul de sodiu a fost utilizat ca agent de uscare. Randamentele se referă la compușii separați cromatografic. Pentru cromatografia pe coloană s-a utilizat silicagel de 60 Å (63-200 μm).

Prezentarea generală a tezei

Teza cuprinde 111 pagini de text de bază, 65 de figuri, 6 tabele, 203 de referințe, adnotare în trei limbi, lista de abrevieri, introducere, 4 capitole: primul include studiul literaturii, iar următoarele 3 capitole reflectă rezultatele experimentale, concluzii generale și recomandări, declarația privind asumarea responsabilității și CV-ul autorului.

CONȚINUTUL TEZEI

Capitolul I. Funcționalizarea și regruparea compușilor naturali prin intermediul reacțiilor radicalice și cationice

1.1. Funcționalizarea radicalică a legăturilor C-H în compușii naturali

Primul subcapitol cuprinde studiul literaturii de specialitate în domeniul chimiei radicalice, mai exact funcționalizarea legăturilor C-H a compușilor naturali folosind reacții radicalice [1]. Metodologia dată permite introducerea diferitor grupe funcționale în componența compușilor terpenici, care ulterior pot servi în calitate de intermediari în chimia medicală [1].

1.2. Formarea legăturilor C-C și C-X în baza metodologiei de adiție radicalică cu transfer de atom

Al doilea subcapitol este dedicat celor mai relevante studii ce au drept scop formarea legăturilor noi C-C și C-X, utilizând metodologia de adiție radicalică cu transfer de atom.

1.3. Progrese recente în sinteza compușilor naturali prin intermediul reacțiilor cationice

Ultimul subcapitol include cercetările recente axate pe obținerea compușilor naturali greu accesibili, utilizând transpozițiile cationice.

Capitolul II. Transformări radicalice ale diterpenoilor de tip *ent*-kauranic

Derivații *ent*-kauranici manifestă o gamă largă de activități biologice și se regăsesc în componența a numeroase plante medicinale. Funcționalizarea acestor diterpenoide poate conduce la formarea unor compuși ce manifestă activitate biologică sporită comparativ cu substratele inițiale. Capitolul doi este dedicat transformărilor radicalice ale *ent*-kaurenoatului de metil și ale derivațiilor săi, cum ar fi hidroazidarea, carboiodinarea, carboazidarea și carbohidrogenarea.

2.1. Hidroazidarea *ent*-kaur-16-en-19-oatului de metil

Hidroazidarea radicalică a compusului **1** a permis obținerea azidei **2** cu un randament bun. Selectivitatea procesului de adiție a fost confirmată în baza datelor spectrale (Figura 2.1) [2].

Metoda alternativă, ce include trei etape, a generat azida **2** identică compusului obținut prin hidroazidare radicalică. Astfel, stereochemia sugerată pentru azida **2** a fost confirmă suplimentar, iar, în cele din urmă, a fost demonstrată în baza studiului de difracție cu raze X pe monocristal (Figura 2.1B). Ulterior compusul **2**, prin intermediul reacțiilor "click", a fost transformat în triazolii **5-8**. Reducerea în condiții blânde a azidei date, conduce la amina **10**, amidele **9, 11** și guanidina Boc-protejată **12**. Compusul **12** a fost obținut cu un randament de 98%, iar deprotejarea acestuia cu acidul trifluoracetic a generat guanidina liberă **13** (Figura 2.2). Triazolii **5-8** și amina **10** au fost testați la citotoxicitate pe diferite linii de celule canceroase și la

toxicitate pe pești. În mod surprinzător, amina **10** a demonstrat citotoxicitate pronunțată împotriva mai multor linii de celule canceroase, inclusiv Capan-1 (adenocarcinom pancreatic) și NCI-H460 (carcinom pulmonar) la concentrații de 10^{-7} Mol/L (Tabelul 2.1). Toxicitatea compusul **10** a fost testată *in vivo* pe pești (*Danio rerio*) și are valoare neglijabilă [3].

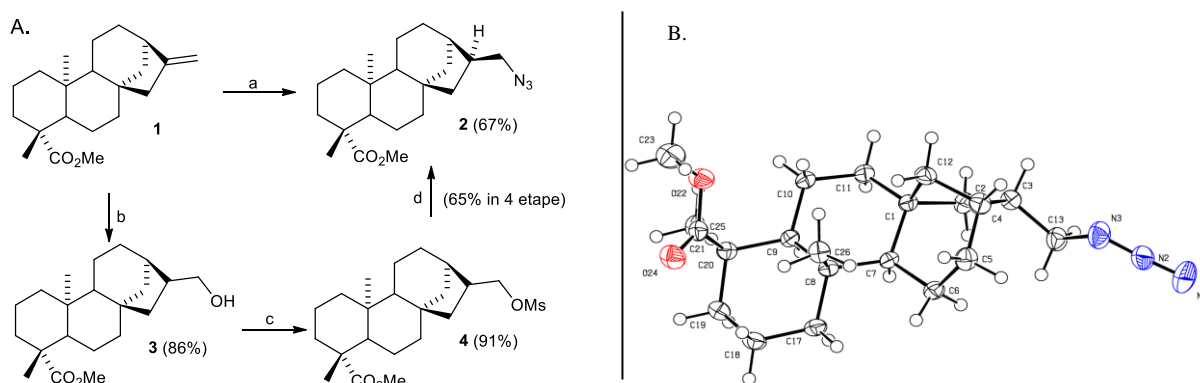


Fig. 2.1. A. Hidroazidarea *ent*-kaurenoatului de metil 1. B. Structura moleculară a azidei 2.
 Reagenți și condiții: **a.** CatBH (3 equiv.), DMA (0.1 mmol), DCM; 3-PySO₂N₃ (3 equiv.), DMF, DTBHN (0.1 mmol); **b.** BH₃•Me₂S, THF; NaOH, H₂O₂; **c.** MsCl, Et₃N, DCM; **d.** NaN₃, DMF.

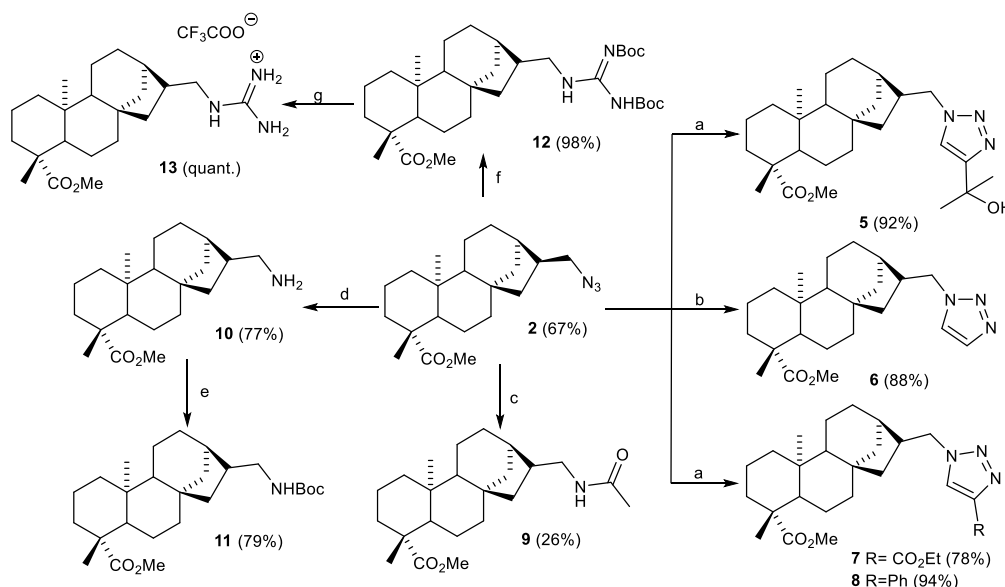


Fig. 2.2. Transformări ale 17-azido-*ent*-kaurenoatului de metil 2.

Reagenți și condiții: **a.** CuI, DIPEA, AcOH, alchine (1. HC≡CC(CH₃)₂OH, 2. HC≡CCO₂C₂H₅, 3. HC≡CC₆H₅), DCM; **b.** CuI, ascorbat de sodiu, DBU, acid propiolic, DMF; **c.** AcCl, Ph₃P, C₆H₆; **d.** Ph₃P, H₂O, THF; **e.** Boc₂O, Et₃N, THF; **f.** H₂, Pd/C, guanidina triflică, DIPEA, EtOAc; **g.** TFA.

Tabelul 2.1. Activitatea citotoxică a aminei 10 pe diferite linii de celule canceroase.

Compusul	Conc. unit	IC ₅₀								
		hTERT RPE-1	Capan-1	Hap-1	HCT-116	NCI-H460	DND-41	HL-60	K-562	Z-138
10	μM	7.7	0.8	1.8	1.1	0.7	1.7	2.0	8.3	1.2

2.2. Carboazidarea și carboiodinarea derivaților *ent*-kauranici

Carboazidarea radicalică reprezintă un instrument foarte util la prepararea alchil azidelor, datorită condițiilor moi de reacție și a chemoselectivității înalte. Reacția de carboazidare a esterului **1**, în prezența iodoacetatului de etil, a decurs cu consumul complet al substratului în două ore. Astfel, produsul de reacție **15** s-a obținut cu un randament de 83%. La tratarea acidului *ent*-kaurenoic **14** cu iodoacetatul de etil, în prezență de fenilsulfonil azidă, s-a obținut azida **16** cu un randament de 70%. Deoarece produsul a fost contaminat cu hexabutilstaniu, compusul **16** a fost metilat cu soluție eterică de diazometan. Carboazidarea *ent*-kaurenoatului de metil **1** cu 3 echiv. de trietilboran a condus la obținerea produsului dorit **15** cu un randament de 60%, iar în urma interacțiunii acidului *ent*-kaurenoic **14** cu trietilboran s-a obținut azida **16** cu randament similar (Figura 2.3). Reacția de carboiodinare a esterului **1** a fost efectuată pe două căi. Inițial, esterul **1** a fost tratat cu iodoacetatul de etil, în prezența inițiatorului radicalic peroxid de dilauroil (DLP), la reflux în benzen. În urma reacției s-a obținut amestecul de compuși **17** și **18** cu randament sumar de 21%, și aproximativ 40% de substrat recuperat **1**.

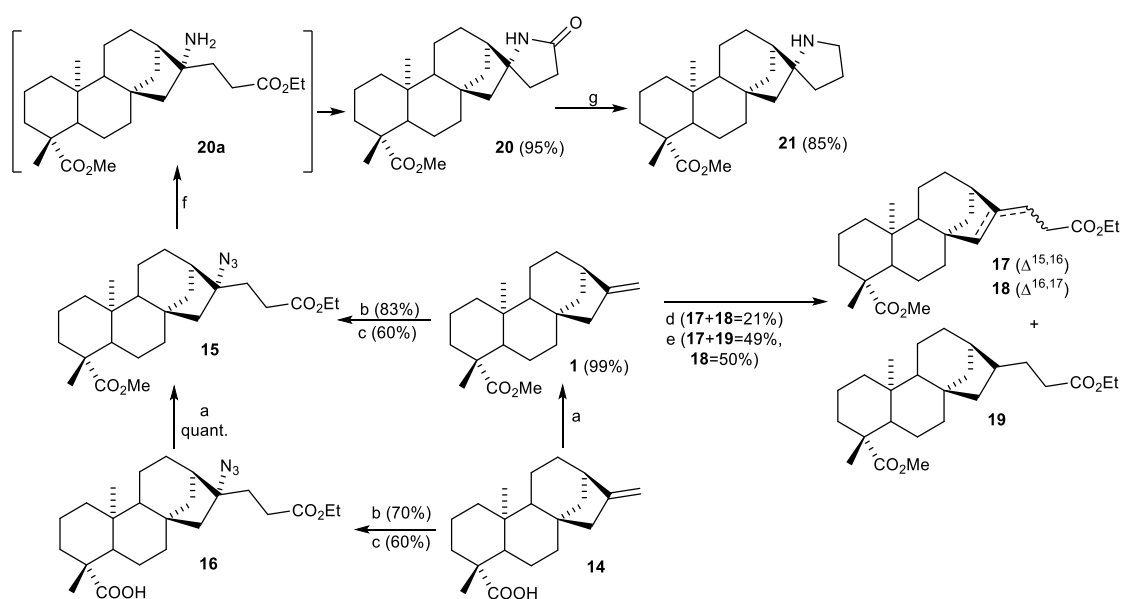


Fig. 2.3. Carboazidarea și carboiodinarea *ent*-kaurenoatului de metil.

Reagenți și condiții: **a.** CH_2N_2 , Et_2O ; **b.** $\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (2 equiv.), Bu_6Sn_2 (1.5 equiv.), PhSO_2N_3 (3 equiv.), DTBHN (0.03 equiv.), benzen, Δ , 2 ore; **c.** $\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (2 equiv.), PhSO_2N_3 (3 equiv.), Et_3B (3 equiv.), t.c., 12 ore; **d.** $\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, DLP, benzen, Δ , 24 ore; **e.** $\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (2 equiv.), Bu_6Sn_2 (1.5 equiv.), DTBHN (0.03 equiv.), benzen, Δ , 2 ore; **f.** H_2 , Pd/C (10% w/w), EtOAc , t.c., 48 ore; **g.** NaBH_4 , I_2 , THF, Δ , 8 ore.

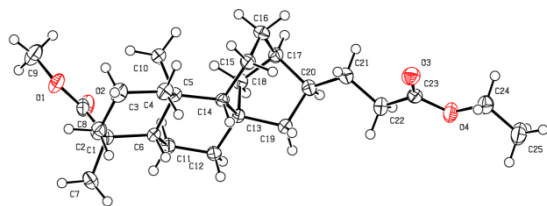


Fig. 2.4. Structura moleculară a compusului 19.

Carboiodinarea esterului **1**, în prezența Bu_6Sn_2 în calitate de agent de transfer radicalic și di-*terț*-butilhiponitritului (DTBHN) ca inițiator radicalic, a decurs cu generarea unui compus nou și cu o îmbunătățire a randamentului reacției. Astfel, compușii nesaturați **17** și **18** s-au obținut cu un randament total de 75%, iar compusul saturat **19** cu un randament de 24%. Structura compusului **19** a fost confirmată cu ajutorul difracției cu raze X pe monocristal (Figura 2.4). În continuare, azida **15** a fost transformată în lactamul **20** prin intermediul reacției de hidrogenare catalizată de Pd/C în acetat de etil. Stereochimia compusului **20** a fost determinată cu ajutorul difracției cu raze X pe monocristal (Figura 2.5). Ulterior, lactamul **20** a fost redus cu borohidruza de sodiu și iod în THF, obținându-se pirolidina **21** cu un randament de 85% (Figura 2.3).

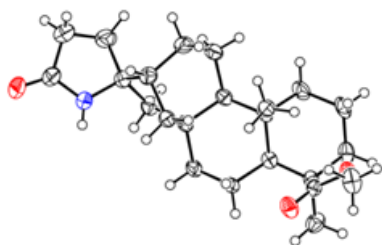


Fig. 2.5. Structura moleculară a compusului 20.

Similar *ent*-kaurenoatului de metil **1** (Figura 2.3), 15 α -hidroxi-*ent*-kaurenoatul de metil **22** a fost supus reacțiilor de carboazidare și carboiodinare. Tratarea compusului **22** cu iodoacetatul de etil, în prezență de DLP ca inițiator radicalic, la temperatura de 95 °C în benzen, a dus la formarea unui amestec format din doi compuși greu separabili. Acetilarea produșilor de reacție cu anhidridă acetică și DMAP în piridină a permis obținerea compusului nesaturat **24** cu un randament de 24% și a lactonei **23** formate inițial, cu un randament de 11%. Reacția de carboazidare a 15 α -hidroxi-*ent*-kaurenoatului de metil **22** cu iodoacetat de etil și trietilboran (1 M în THF) la temperatura camerei a dus la formarea unui amestec de izomeri, *cis* **25** și *trans* **26**, într-un raport de 1:1 conform spectrului protonic (Figura 2.6). Compușii nesaturați au fost ușor separați prin cromatografie pe coloană.

Carboazidarea alcoolului **22** s-a efectuat în benzen la reflux, în prezența acidului iodoacetic în calitate de precursor radicalic, fenilsulfonil azida ca sursă de azidă, iar DTBHN a servit drept inițiator radicalic. Produsul brut de reacție a fost metilat cu diazometan în soluție de eter, obținându-se compusul **27** (42%) și lactona **23** (28%). Structura lactonei **23** a fost confirmată prin metoda difracției cu raze X pe monocristal (Figura 2.6). Hidrogenarea ulterioară a azidei **27** a generat lactamul **28**. În continuare, alcoolul **22** a fost supus protejării cu clorura de *terț*-butildimetilsilil și imidazol în dimetilformamidă. Eterul corespunzător **29** a fost tratat cu iodoacetatul de etil, 3-PySO₂N₃ și DTBHN, astfel obținându-se azida **30** cu un randament de

73%. Deprotejarea compusul **30** cu TBAF în THF a generat azida **31** cu un randament de 51% (Figura 2.7).

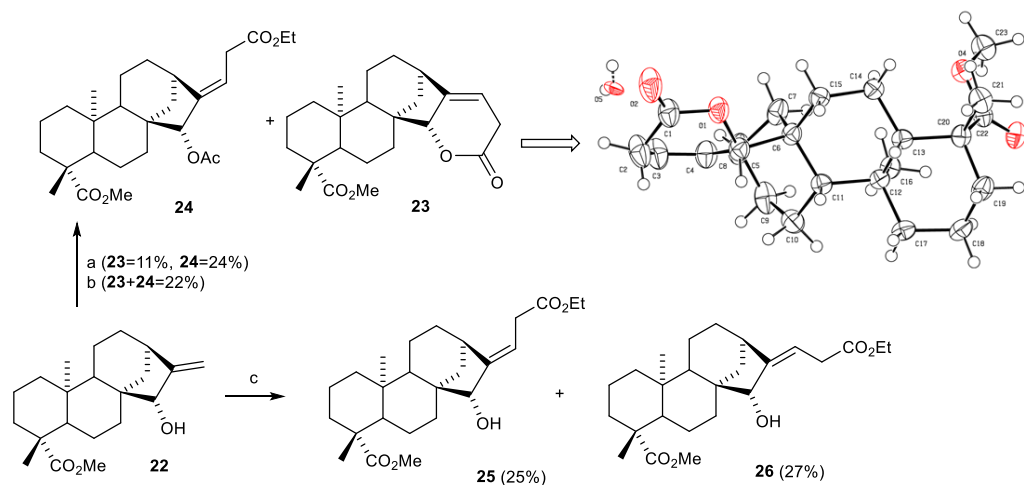


Fig. 2.6. Carboazidarea și carboiodinarea 15 α -hidroxi-*ent*-kaurenoatului de metil.
Reagenți și condiții: **a.** ICH₂CO₂Et, DLP, benzen, Δ , 24 ore apoi Ac₂O, DMAP, Py; **b.** ICH₂CO₂Et (2 equiv.), Bu₆Sn₂ (1.5 equiv.), PhSO₂N₃ (3 equiv.), DTBHN (0.03 equiv.), benzen, Δ , 5 ore apoi Ac₂O, DMAP, Py; **c.** ICH₂CO₂Et (2 equiv.), PhSO₂N₃ (3 equiv.), Et₃B (3 equiv.), t.c., 12 ore.

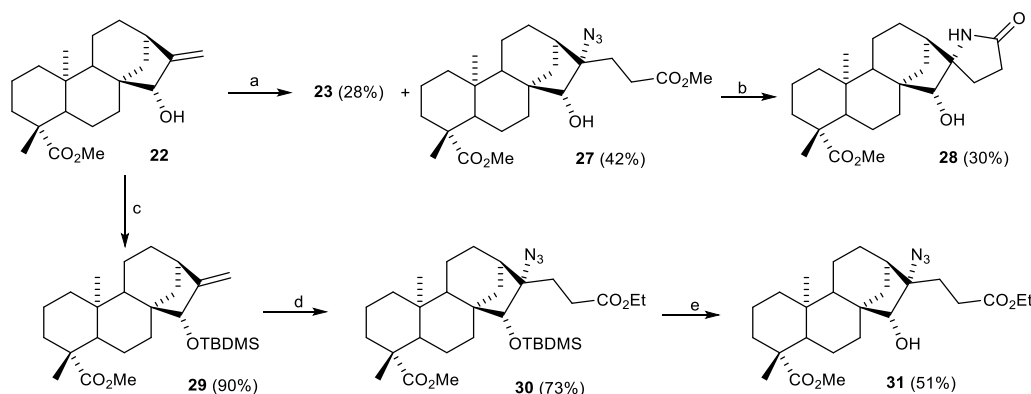


Fig. 2.7. Carboazidarea și carboiodinarea 15 α -hidroxi-*ent*-kaurenoatului de metil.
Reagenți și condiții: **a.** ICH₂COOH (2 equiv.), Bu₆Sn₂ (1.5 equiv.), PhSO₂N₃ (3 equiv.), DTBHN (0.03 equiv.), benzen, Δ , 5 ore apoi CH₂N₂; **b.** H₂, Pd/C (10% m/m), EtOAc, t.c., 64 ore; **c.** imidazol (4 equiv.), TBDMSCl (2 equiv.), DMF, t.c., 12 ore; **d.** ICH₂CO₂Et (2 equiv.), Bu₆Sn₂ (1.5 equiv.), 3-PySO₂N₃ (3 equiv.), DTBHN (0.03 equiv.), benzen, Δ , 10 ore; **e.** TBAF (3 equiv.), THF, t.c., 12 ore.

2.3. Carbohidrogenarea derivaților *ent*-kauranici

Carbohidrogenarea, în condiții blânde de reacție, a *ent*-kaurenoatului de metil **1** cu precursori radicalici iodurați, în prezența trietilboranului cu accesul oxigenului a inițiator și a 4-*terț*-butilcatecholului (TBC) ca agent de reducere, a condus la rezultate bune. Reacția de hidroalchilare a *ent*-kaurenoatului de metil **1** cu iodoacetatul de etil a decurs cu o conversie rapidă a substratului, generând produsul dorit **32** cu un randament de 86% (Figura 2.8). La interacțiunea, timp de 2 ore, a compusului **1** cu iodometilfenilsulfona a fost obținut produsul **33**,

cu un randament de 75%. Carbohidrogenarea în prezență de iodoacetat de izobornil a dus la obținerea produsului **34** cu un randament de 84%. Contrar așteptărilor, reacția cu utilizarea iodoacetatului de dehidrocolesteril în calitate de agent de alchilare nu a avut succes și 70% din substanța inițială a fost recuperată pe cale cromatografică.

Tratarea esterului **1** cu difluoroacetat de etil (1.2 equiv.), trietilboran (1.3 equiv.) și TBC (2 equiv.), în calitate de reducător, a dus la obținerea produsului **35** cu un randament de 75%. În mod surprinzător, reacțiile de carbohidrogenare a *ent*-kaurenoatului de metil **1** cu iodurile perfluoroalchilice au decurs cu randamente bune, generând compușii **36-39** (Figura 2.8).

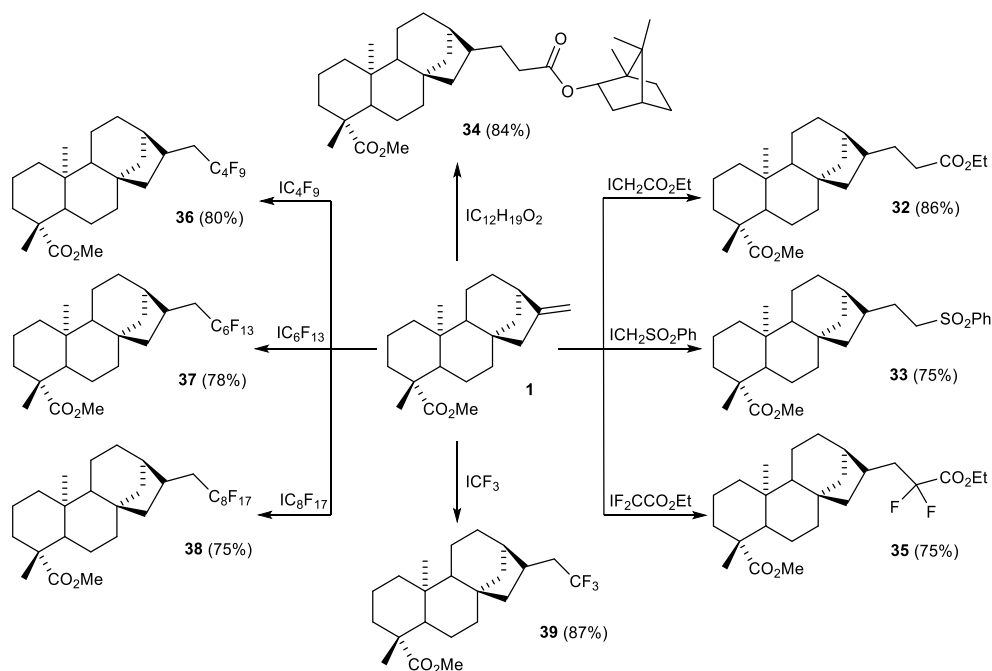


Fig. 2.8. Carbohidrogenarea *ent*-kaurenoatului de metil.

Reagenți și condiții: ioduri (1.2 equiv.), olefină (1 equiv.), 4-metoxicatechol (2 equiv.), trietilboran (1.3 equiv.), DCM, t.c., 2 ore.

În același timp, hidroalchilarea 15α -hidroxi-*ent*-kaurenoatului de metil **22** a cauzat eliminarea grupei hidroxil și formarea dublei legături în ciclul D. Tratarea compusului **22** cu iodoacetatul de etil, în calitate de precursor radicalic, și 4-metoxicatechol ca agent reducător, a dus la descompunerea parțială a substratului, astfel obținându-se produsul **40** cu un randament de 40%. Reacția compusului **22** cu difluoroiodoacetatul de etil a condus la formarea compusului **41**, cu un randament de 43%, în timp ce interacțiunea cu iodoacetatul de izobornil a generat produsul **42**, cu un randament de 50%. Structura tuturor compușilor obținuți a fost confirmată în baza datelor spectrale. În baza rezultatelor de mai sus, s-a presupus că reacția de carbohidrogenare alcoolului **22** decurge cu protonarea grupei hidroxil sub acțiunea 4-metoxicatecholului ce manifestă un caracter ușor acid, urmând eliminarea unei molecule de apă și formarea legăturii duble (Figura 2.9).

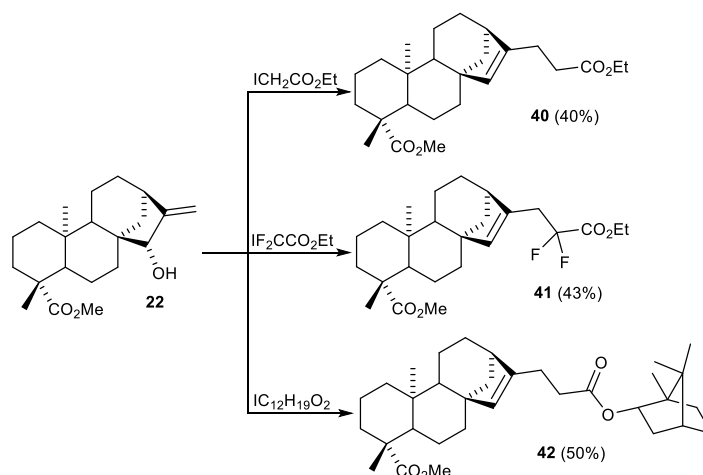


Fig. 2.9. Carbohidrogenarea 15α-hidroxi-ent-kaurenoatului de metil.

Reagenți și condiții: ioduri (1.2 equiv.), olefină (1 equiv.), 4-metoxicatechol (2 equiv.), trietilboran (1.3 equiv.), DCM, t.c., 2 ore.

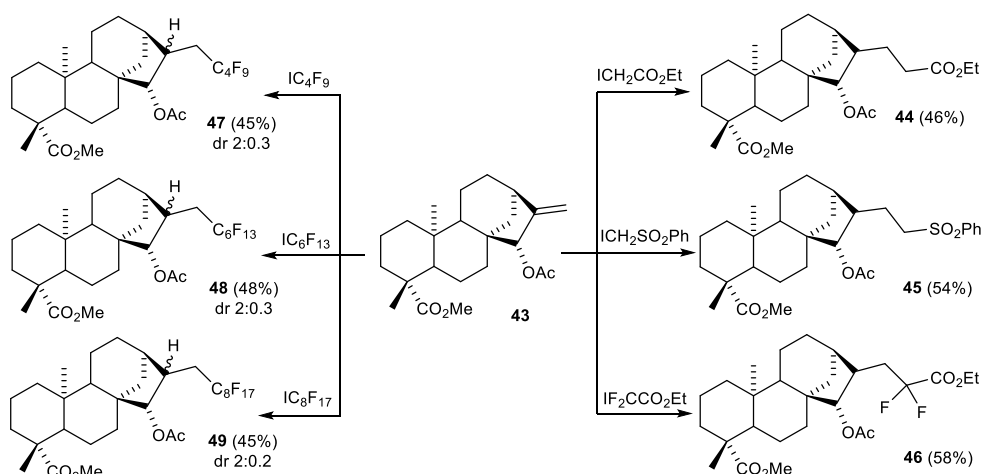


Fig. 2.10. Carbohidrogenarea 15α-acetoxi-ent-kaurenoatul de metil.

Reagenți și condiții: ioduri (1.2 equiv.), olefină (1 equiv.), 4-metoxicatechol (2 equiv.), trietilboran (1.3 equiv.), DCM, t.c., 2 ore.

În cazul 15α-acetoxi-ent-kaurenoatului de metil **43**, reacțiile de carbohidrogenare au fost mai puțin selective generând randamente mai mici, în comparație cu cel a esterului **1**. Astfel, tratarea compusului **43** cu iodoacetatul de etil a oferit produsul **44** cu un randament de 46% (Figura 2.10). Hidroalchilarea acetatului **43** cu iodometilfenilsulfona a furnizat compusul **45** cu randamentul de 54%. În timp ce, reacția cu difluoriodoacetatul de etil în calitate de precursor radicalic și 4-metoxicatecholul la temperatura camerei, a dus la obținerea compusului fluorurat **46** cu un randament moderat (58%) [4]. Cuplarea compusului **43** cu iodurile perfluoroalchilice a condus la formarea epimerilor pe centru C-16 **47-49** (Figura 2.10). Hidroalchilarea acetatului **43** cu trifluoriodometanul a eșuat, observându-se doar descompunerea materiei prime.

Capitolul III. Transformări radicalice ale diterpenoidelor de tip labdanic și isocopalic

3.1. Hidroazidarea *epi*-manoil oxidului

Hidroazidarea *anti*-Markovnikov a *epi*-manoil oxidului **50** a fost efectuată conform procedurii publicate de Renaud și colab. [5], obținându-se azida **51** cu un randament de 40%. Ulterior, compusul **51** fiind supus hidrogenării a generat amina **56**, iar reacțiile "click" cu un set de alchine au condus la formarea triazolilor **52-55** (Figura 3.1).

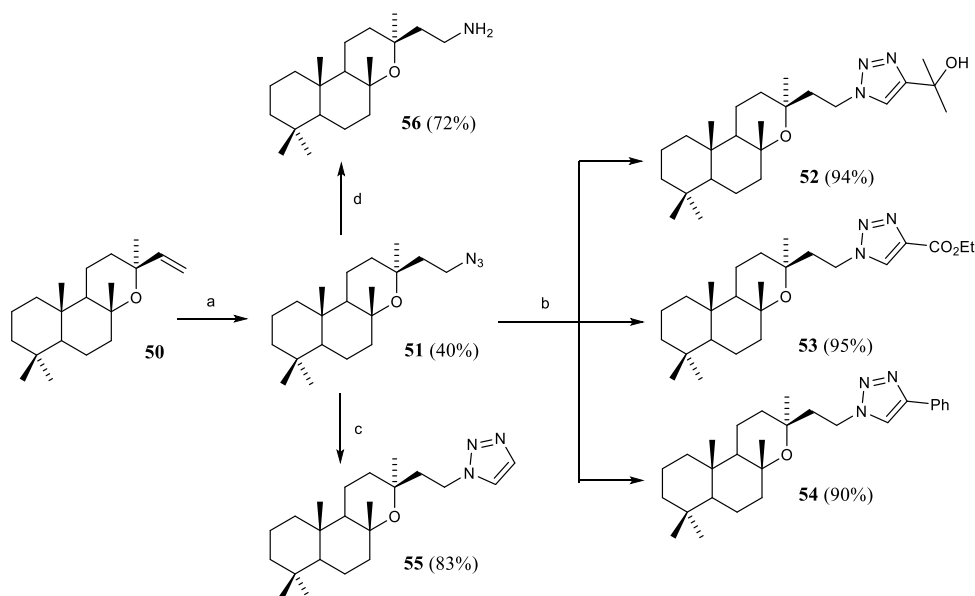


Fig. 3.1. Hidroazidarea *anti*-Markovnikov a *epi*-manoil oxidului și transformarea grupei azide.

Reagenți și condiții: **a.** HBCat, DMA, DCM; 3-PySO₂N₃, DTBHN, DMF; **b.** alchine (1. HC≡CC(CH₃)₂OH, 2. HC≡CCO₂C₂H₅, 3. HC≡CC₆H₅), CuI, DIPEA, AcOH, DCM, t.c.; **c.** acid propiolic, CuI, ascorbat de sodiu, DBU, DMF; **d.** H₂, Pd/C, EtOAc, t.c., 12 ore.

3.2. Carboazidarea și carboiodinarea manoil oxizilor

Sinteza compușilor naturali și a analogilor acestora reprezintă un domeniu de interes pentru metodologia adăției radicalice cu transfer de atom (ATRA, din engleză: atom transfer radical addition) dar, se pare că, acest potențial este puțin valorificat. În literatura de specialitate prevalează procesele ionice de asamblare a legăturilor C-C în structurile moleculare complexe, totuși există sinteze de succes ale compușilor naturali ce implică ATRA. Uneori, adăția radicalică reprezintă unica soluție pentru a depăși provocările și impedimentele legate de reactivitate și stereochemia substratului.

În cazul reacțiilor de carboazidare sau carboiodinare au fost aleși mai mulți agenți de alchilare cu grupe funcționale acceptoare de electroni adiacente unui carbon sp³ halogenat. Caracterul acestor halogenuri poate fi convenabil ajustat în funcție de volumul steric și de capacitatea halogenului de a transfera radicalul. Astfel, pentru studiile ATRA pe substratele **50** și

57 au fost aleși în calitate de agenți de alchilare acidul iodoacetic și esterii acestuia, iodometilfenilsulfona și bromotriclorometanul.

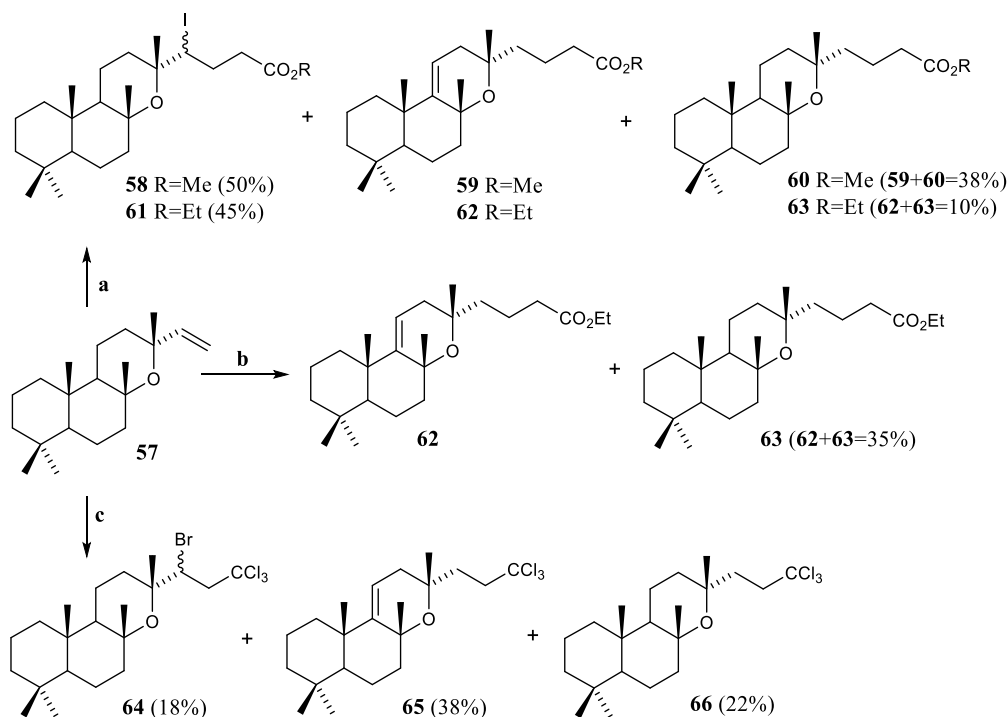


Figura 3.2. Carboazidarea și carboiodinarea manoil oxidului.

Reagenți și condiții: **a.** ICH₂CO₂H (2 equiv.) sau ICH₂CO₂Et, DLP, benzen, Δ, apoi CH₂N₂ pentru acid;
b. ICH₂CO₂Et (2 equiv.), Bu₆Sn₂ (1.5 equiv.), PhSO₂N₃ (3 equiv.), DTBHN, benzen, Δ, 8 ore;
c. BrCCl₃, DLP, benzen, Δ.

Tratarea compusului **57** cu acid iodoacetic, în prezența peroxidului de dilauroil (DLP) ca inițiator radicalic, în benzen la reflux, a condus la consumarea rapidă a substratului și obținerea unui amestec complex. Tentativa de separare a amestecului de reacție prin cromatografie a eșuat și, pentru a reduce efectul de lărgire a benzilor specifice cromatografiei acizilor carboxilici, s-a efectuat metilarea cu diazometan în soluție de eter. Cromatografia ulterioară a esterilor metilici obținuți a permis izolarea produsului de adăție 1,2 scontat **58** și a unui amestec de compuși alchilați fără conținut de iod. Examinarea atentă a datelor RMN a demonstrat că amestecul este alcătuit din doi compuși. Olefina **59** majoritară, reprezintă produsul formarea căruia ar fi posibil în urma migrării 1,5 a radicalului și eliminarea ulterioară de HI (Figura 3.2).

Natura complexă a produșilor obținuți a sugerat o reactivitate paralelă a substratului, datorită transformărilor catalizate de mediul acid format de acidul iodoacetic liber. În direcția diminuării efectului dat, a fost investigată interacțiunea manoil oxidului **57** cu iodoacetatul de etil în condiții similare. În acest caz conversia substratului a avut loc mai lent, dar s-a îmbunătățit selectivitatea reacției. Produsul majoritar a fost izolat prin cromatografie și, conform datelor

RMN, structura acestuia corespunde iodurii **61**. Compusul minor izolat, conform datelor RMN, s-a dovedit a fi amestecul de esteri **62** și **63**, rezultat și în cazul reacției anterioare cu acid iodoacetic. Toate încercările de separare individuală a compușilor **62** și **63** au eșuat. Surprinzător, interacțiunea manoil oxidului **57** cu bromotriclorometanul a demonstrat o selectivitate total opusă. Compusul de adiție 1,2 **64** este minor în acest caz, iar produșii majoritari **65** și **66** au fost izolați individual. În același timp, carboazidarea aceluiași substrat cu iodoacetatul de etil și fenilsulfonil azidă a generat același amestec de esteri **62** și **63**, iar azida scontată nu a fost observată (Figura 3.2).

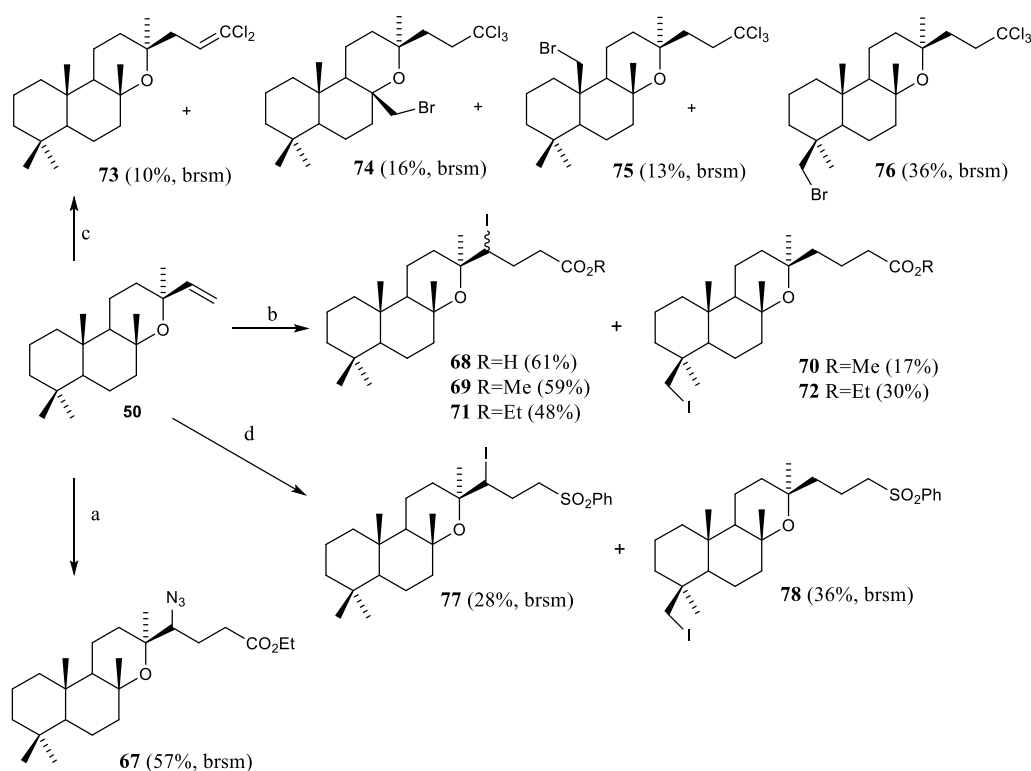


Fig. 3.3. Carboazidarea și carboiodinarea *epi*-manoil oxidului.

Reagenți și condiții: **a.** ICH₂CO₂Et (2 equiv.), Bu₆Sn₂ (1.5 equiv.), PhSO₂N₃ (3 equiv.), benzen, Δ, 7 ore;

b. ICH₂CO₂H (2 equiv.) sau ICH₂CO₂Et, DLP, benzen, Δ, apoi CH₂N₂ pentru acid; **c.** BrCCl₃, DLP, benzen, Δ; **d.** ICH₂SO₂Ph (2 equiv.), DLP, benzen, Δ.

Carboiodinarea *epi*-manoil oxidului **50** în prezență de acid iodoacetic și/sau esterii acestuia (metilic și etilic), în condiții de inițiere cu DLP, a condus la formarea iodurilor similare **68**, **69**, **71**, produși de reacție majoritari (Figura 3.3). De asemenea, au fost izolați și compuși minori, structura cărora corespunde iodurilor distale **70** și **72**. Formarea acestor ioduri poate fi explicată printr-o migrare fără precedent a iodului în timpul alchilării, implicând 3 transferuri 1,5 succesive ale atomului de hidrogen (1,5-HAT, din engleză: hydrogen atom transfer) și adăția atomului de iod la unul din metilii din ciclul A al substratului.

În continuare a fost investigată alchilarea compusului **50** sub acțiunea unui agent mai voluminos – iodometilfenilsulfonat, reieșind din presupunerea că efectele sterice generează translocări radicalice. În acest caz, reacția a decurs mai lent, prezentând o conversie modestă de doar 25%. Cu toate acestea, distribuția produșilor a fost în favoarea iodurii distale **78**, care a fost obținută împreună cu sulfona **77**. În aceeași ordine de idei, alchilarea cu BrCCl₃ a demonstrat un randament global mai bun al compușilor translocați radicalic. Mai mult ca atât, a fost posibilă identificarea produșilor **74** și **75**, care reprezintă intermediarii migrărilor 1,5-HAT succesive. Compușii dați au fost separați cu ajutorul HPLC, iar structurile au fost stabilite în baza datelor spectrale RMN.

3.3. Carboazidarea compusului natural Forskolina

Forskolina **79** este un metabolit secundar izolat din planta *Coleus forskohlii* și manifestă o multitudine de proprietăți terapeutice, cum ar fi antihipertensive și broncho-spasmolitice [6]. Mecanismul de acțiune al compusului dat se referă la capacitatea de a penetra membrana celulară și stimularea enzimei adenilil-ciclaza. Sinteza chimică a forskolinei **79** a constituit subiectul a multe lucrări, fiind abordate diverse strategii de sinteză și semisinteză [7].

Carboazidarea forskolinei **79** cu iodoacetatul de etil și piridinsulfonil azida, în condiții de inițiere cu DTBHN, a dus la formarea azidei **80** cu un randament de 68% (Figura 3.4). În spectrul carbonic RMN a fost observat un singur diastereomer. Comparând spectrul RMN ¹³C al azidei **67** derivate din *epi*-manoil oxid cu cel al azidei **80** derivate din forskolină, se observă semnalul de la 70.5 ppm ce corespunde cu CH-N₃ în compusului **67** și semnalul de la 79.9 ppm pentru compusul **80**.

Carboiodinarea forskolinei cu iodoacetatul de etil și trietilboran (1 M în pentan) în diclorometan a generat iodurile epimere **81** și compusul redus **82** cu un randament total de 62%. Toate încercările de separare individuală a compușilor **81** și **82** au eșuat. Conform datelor RMN, conținutul epimerului minor în amestecul de ioduri **81** este de circa 10%. Astfel, tratarea amestecului de compuși **81** și **82** cu azidă de sodiu, în dimetiformamidă la 65 °C, a dus la formarea azidelor **83** cu un randament de 44% și cu raportul epimerilor 7:3, pe când produsul redus **82** alcătuiește circa 30%. Epimerul majoritar din amestecul de azide **83** coincide cu compusul **80** obținut în urma reacției de carboazidare a forskolinei. Transformările ulterioare a azidei **80** în lactam sau amină nu s-au încununat cu succes. Hidrogenarea azidei **80** folosind doi catalizatori diferiți, Pd/C și Pd/CaCO₃, la fel a eșuat. În aceste condiții, s-a mers pe ideea că grupa azidă ar putea fi blocată steric de grupele funcționale prezente în structură.

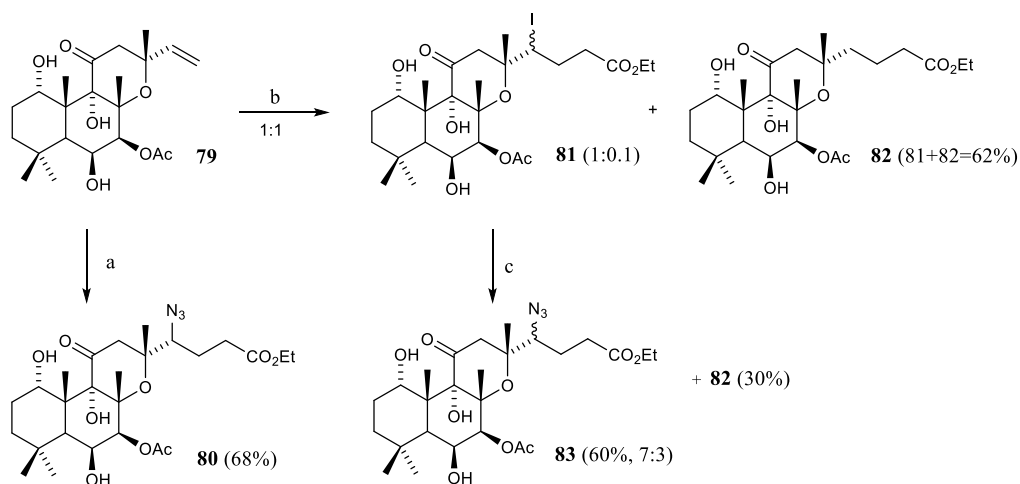


Fig. 3.4. Transformările radicalice ale forskolinei.

Reagenți și condiții: **a.** ICH₂CO₂Et (2 equiv.), 3-PySO₂N₃ (3 equiv.), Bu₆Sn₂ (1.5 equiv.), DTBHN (0.03 equiv.), benzen, 6 ore, Δ; **b.** ICH₂CO₂Et (1.2 equiv.), Et₃B (1.3 equiv.), 2ore, t.c.; **c.** NaN₃ (1.25 equiv.), DMF, 65 °C. Δ.

3.4. Carbohidrogenarea manoil oxidilor

Carbohidrogenarea manoil oxidului **57** a fost inițiată de trietilboran și aer, în prezența *terț*-butilcatecholului (TBC) ca agent de reducere. În calitate de precursori radicalici săraci în electroni a fost aleasă o serie de ioduri, cum ar fi iodoacetatul de etil, difluoriodoacetatul, iodoacetații terpenici și iodurile perfluoroalchilice.

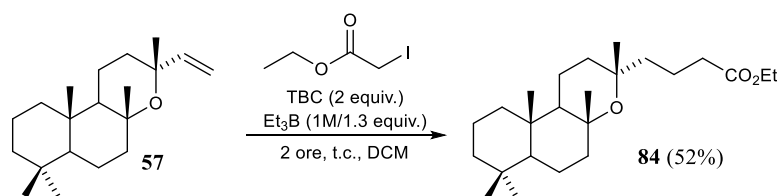


Fig. 3.5. Carbohidrogenarea manoil oxidului cu iodoacetatul de etil.

Carbohidrogenarea manoil oxidului **57** cu iodoacetatul de etil, TBC și trietilboranul, în diclorometan, după 2 ore a generat compusul dorit **84** cu un randament de 52% (Figura 3.5). Pe când carbohidrogenarea cu difluoriodoacetat de etil a dus la descompunerea substratului. În acest context, următoarele transformări au fost efectuate doar pe baza *epi*-manoil oxidului **50**, structura căruia este mai stabilă, probabil datorită stereochemiei sale.

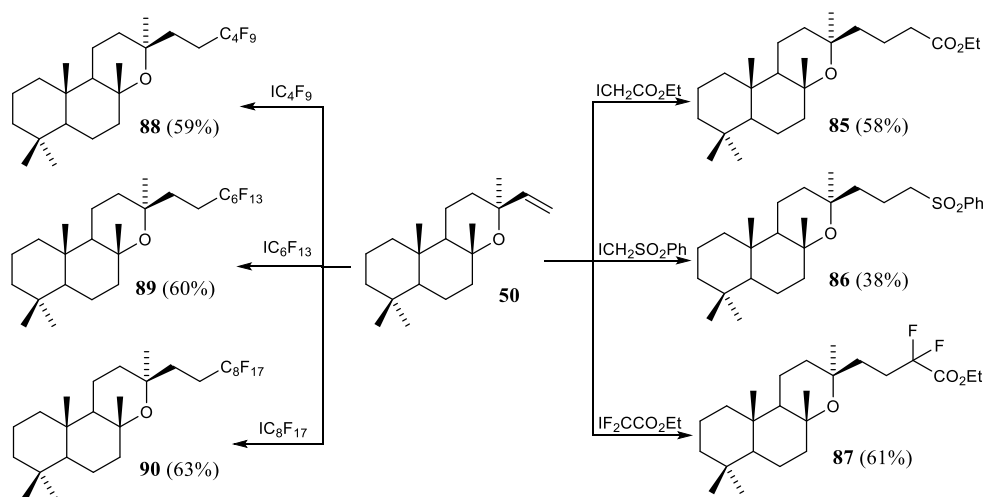


Fig. 3.6. Carbohidrogenarea *epi*-manoil oxidului.

Reagenți și condiții: ioduri (1.2 equiv.), olefină (1 equiv.), TBC (2 equiv.), Et_3B 1M în pentan (1.3 equiv.) în DCM, t.c., 2 ore.

Inițial, *epi*-manoil oxidul **50** a fost tratat cu iodoacetat de etil, 4-*tert*-butilcatechol, urmat de trietilboran, în diclorometan și în prezență de aer, obținând-se produsul dorit **85** cu un randament de 58% (Figura 3.6). Reacția compusului **50** cu iodofenilsulfona a furnizat produsul **86** cu un randament moderat. Cuplarea C-C a compusului **50** cu iodurile terpenice, acetil-iodocolesterolul și acetil-iodoisoborneolul, a eșuat, iar materia primă s-a descompus parțial după 2 ore. Pentru a remedia situația, în mediul de reacție s-au adăugat cantități diferite de bază (0.2-0.5 echiv. de Na_2CO_3 sau 2,6-lutidină), însă nici această intervenție nu a condus la schimbări pozitive.

Hidroalchilarea *epi*-manoil oxidului **50** cu iodurile perfluoroalchilice ($CF_3(CF_2)_n-I$, unde $n=0, 3, 5$ și 7) a condus la obținerea compușilor **88-90** cu randamente excelente (Figura 3.6).

3.5. Carboazidarea derivaților diterpenici isocopalici

Diterpenoidele spongianice sunt compuși naturali ce pot fi găsiți în bureți de mare, corali și moluște. Marea majoritate a acestor compuși joacă un rol cheie în calitate de mediatori fiziologici și prezintă interes în calitate de agenți terapeutici. Aceste diterpenoide manifestă proprietăți biologice promițătoare, inclusiv activități antifungice, antiinflamatorii, citotoxice și *anti-HIV* [8].

Esterul *ent*-isocopalic **91** reprezintă un precursor important în sinteza totală a diferitor compuși naturali. Cimino și colab. [9] au raportat prima sinteză a esterului *ent*-isocopalic **91**, pornind de la acidul grindelic în doar 5 etape (randament 45%). Mai târziu, a fost raportată o altă abordare de sinteză a esterului dat, pornind de la sclareol [10].

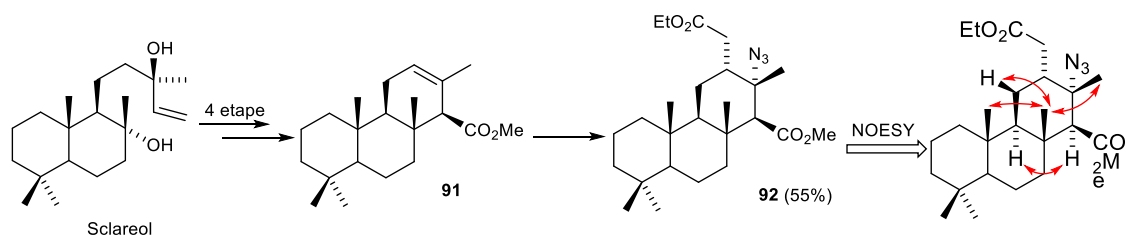


Fig. 3.7. Carboazidarea esterului *ent*-isocopalic și corelațiile NOESY ale compusului **92.**
Reagenți și condiții: ICH₂CO₂Et (2 equiv.), 3-PySO₂N₃ (3 equiv.), Bu₆Sn₂ (1.5 equiv.), DTBHN (0.03 equiv.), benzen, 10 ore, Δ.

În continuare, diterpenoidele isocopalice **91** și **93** au fost studiate în procesele ATRA. Carboazidarea esterului *ent*-isocopalic **91** cu iodoacetatul de etil și fenilsulfonilazidă, în condiții de inițiere cu DTBHN, a condus la formarea azidei **92** cu un randament de 55% (Figura 3.7) [11]. Stereochimia relativă a compusului **92** a fost determinată cu ajutorul experimentului RMN NOESY, în baza corelațiilor cheie: 3H-21↔3H-18↔3H-17, 3H-18↔H-11 și H-9↔H-14 (Figura 3.7).

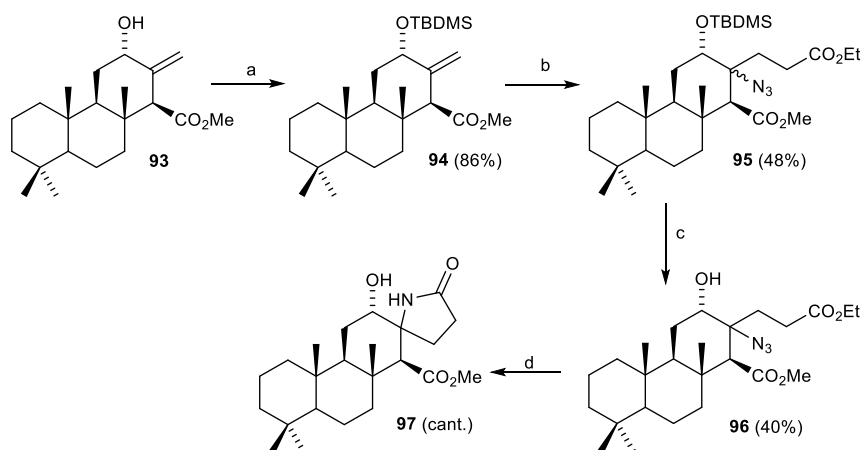


Fig. 3.8. Carboazidarea alcoolului *ent*-isocopalic **93.**

Reagenți și condiții: **a.** imidazol (4 equiv.), TBDMSCl (2 equiv.), DMF, t.c., 12 ore; **b.** ICH₂CO₂Et (2 equiv.), Bu₆Sn₂ (1.5 equiv.), 3-PySO₂N₃ (3 equiv.), DTBHN (0.03 equiv.), benzen, Δ, 12 ore; **c.** TBAF (3 equiv.), THF, t.c., 12 ore; **d.** H₂, Pd/C (10% w/w), EtOAc, t.c., 12 ore.

În cazul compusului **93**, pentru a exclude interferența grupei hidroxil libere cu lanțurile radicalice, s-a recurs la protejarea ei cu clorură de *terț*-butildimetilsilil (TBDMS) și imidazol, în DMF la temperatura camerei, timp de 12 ore. Astfel, tratarea diterpenoidei protejate **94** cu iodoacetat de etil, piridinsulfonil azidă și DTBHN a dus la obținerea azidelor epimere **95** într-un raport de 7:3, separarea individuală a căroră nu a fost posibilă. Conform spectrului RMN ¹³C, sunt prezente două seturi de atomi de carbon, semnalul azidei terțiare majoritare se regăsește la 72.72 ppm, iar celei minore la 70.37 ppm. În mod surprinzător, deprotejarea cu *terț*-butilamoniuflorură (TBAF) a condus la obținerea unei singure azide **96** cu un randament de 40%.

Stereochimia relativă a azidei terțiare **96** nu a fost determinată. Hidrogenarea ulterioară a azidei **96** a generat cantitativ lactamul **97** (Figura 3.8), demonstrând astfel că, ciclizarea aminei cu grupa carbonil are loc mai rapid decât în cazul grupei hidroxil [12].

Capitolul IV. Sinteza unor terpenoide prin intermediul transpozițiilor cationice

Diversitatea terpenoidelor, în mare parte, se datorează varietății imense de izomerizări și regrupări de schelet ce pot avea loc la etapele finale ale biosintezei lor. Astfel, în baza ipotezelor biosintetice este posibilă elaborarea unor căi biomimetice de sinteză chimică a diferitor grupe de terpenoide ce manifestă proprietăți biologice relevante, dar se găsesc în sursele naturale în cantități foarte mici. Un exemplu elocvent în această direcție reprezintă ciclizarea isoprenoidelor liniare indusă cationic, ce, în condiții de control eficient al chemio-, regio- și stereoselectivității, conduce la obținerea diversilor compuși policiclici [13]. Regrupările de schelet mai profunde, cu îngustarea sau lărgirea ciclului, de asemenea își găsesc aplicație sintetică, în ciuda dificultăților legate de controlul proceselor înlănțuite care afectează cursul și selectivitatea reacției.

4.1. Sinteza compușilor cu schelet *ent*-verrucosinic și hirtiosanic

Verrucosinii A **98** și B **99** reprezintă doi acilgliceroli izolați pentru prima dată din moluștele *Doris verrucosa* colectate din Marea Mediterană (Figura 4.1) [14, 15]. Diterpenoidele date manifestă activitate ihtiotoxică pronunțată, stimulează *in vivo* regenerarea tentaculelor de *Hydra* și paralel, activează protein-kinaza C în creierul șobolanilor testați. Trebuie de menționat faptul că, sinteza terpenoidelor cu scheletul verrucosinic A **98** și B **99** nu a fost realizată până în prezent. Astfel, pornind de la derivații isocopalici disponibili, a fost elaborată o schemă de sinteză a fragmentului biciclic al *ent*-verrucosinului prin transpoziție cationică.

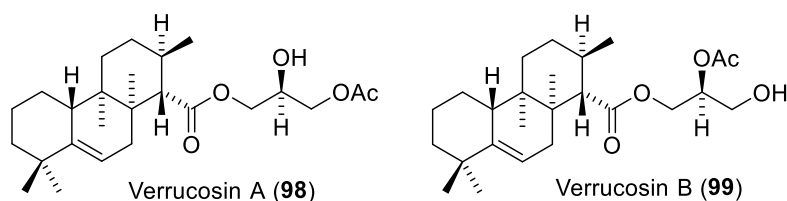


Fig. 4.1. Verrucosinul natural A și B.

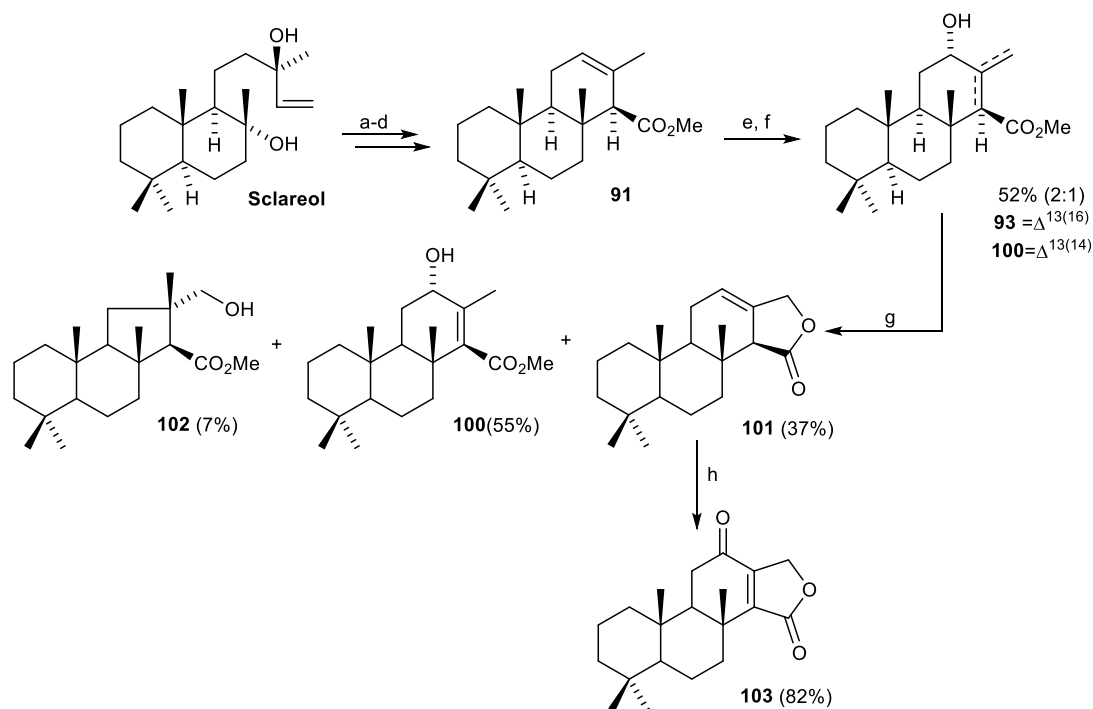


Fig. 4.2. Izomerizarea diterpenoidelor isocopalice.

Reagenți și condiții: **a.** KMnO_4 , Me_2CO , t.c., 12 ore, 90%; **b.** I_2 , PhMe, Δ , 3 ore, 78%; **c.** $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, PhH, MeONa, Δ , 2 ore, 98%, (13E/13Z = 10:1); **d.** FSO_3H (5 equiv.), *i*-PrNO₂, -78 °C, 15 min, apoi Et₃N, 92%; **e.** *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , 0 °C, 12 ore, 97%; **f.** Al(Oi-Pr)₃, PhMe, Δ , 24 ore, 78%; **g.** H_2SO_4 6N, dioxan, Δ , 4 ore; **h.** AcOH, Ac₂O, Na₂Cr₂O₄, C₆H₆, Δ , 48 ore.

(-)-Sclareolul conform procedurii cunoscute [16], a fost transformat în esterul *ent*-isocopalic **91**. Acesta la rândul său a generat în două etape esterii metilici ai acizilor 12 α -hidroxi-*ent*-isocopal-13(16)-en-15-oic **93** și 12 α -hidroxi-*ent*-isocopal-13(14)-en-15-oic **100**, conform metodei raportate [17]. Ulterior, amestecul de alcooli **93** și **100** a fost tratat cu soluție de H_2SO_4 6N în dioxan, ceea ce a condus la formarea lactonei **101** (37%) și o cantitate mică de compus regrupat **102** cu un randament de 7%, fiind recuperat și alcoolul nereacționat $\Delta^{13,14}$ **100** (Figura 4.2).

Oxidarea γ -lactonei **101** cu cromat de sodiu a dus la formarea α,β -cetolactonei nesaturate **103** funcționalizate în poziția C-12, cu un randament de 82% (Figura 4.2) [18].

Interacțiunea esterului **93** cu acidul *p*-toluenesulfonic în cloroform la reflux, timp de 4 ore, a condus la obținerea unui amestec format din doi compuși în raport de 5:2. Compusul polar minor, cu un randament de 4%, reprezintă lactona diterpenică **101** obținută anterior, iar compusul **104** s-a obținut cu un randament de 67% (Figura 4.3). Conform analizei elementare, spectrelor IR și RMN, compusul **104** reprezintă un ester diterpenic nesaturat cu formula moleculară $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$. Stereochimia relativă a dienei date a fost dedusă din corelațiile NOESY ale produsului său de reducere, alcoolul **105**.

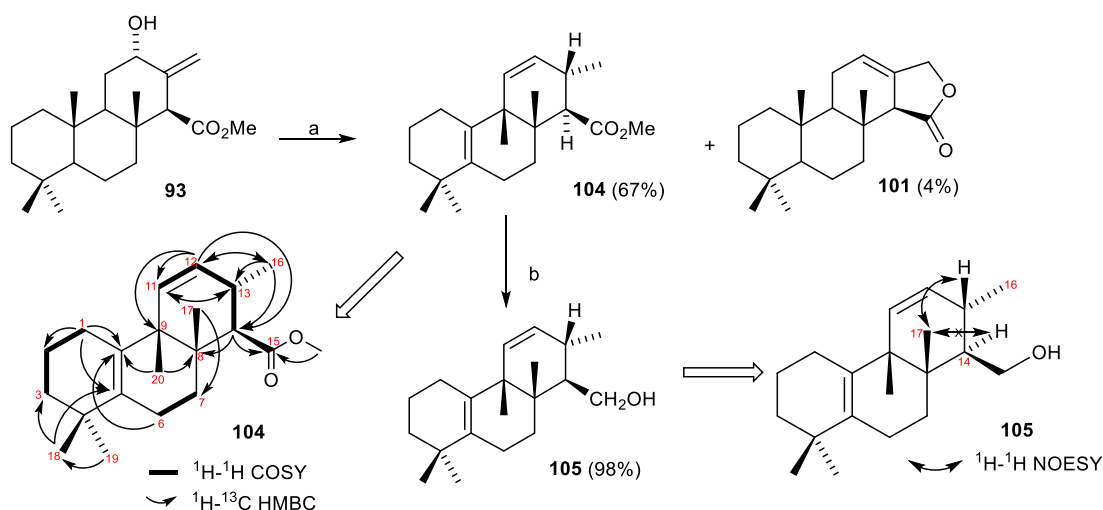


Fig. 4.3. Izomerizarea alcoolului 93. Corelații COSY și HMBC în compusul 104 și corelații NOESY în compusul 105.

Reagenți și condiții: a. p-TsOH/CHCl₃, Δ, 3 ore; b. LiAlH₄, THF, Δ, 4 ore.

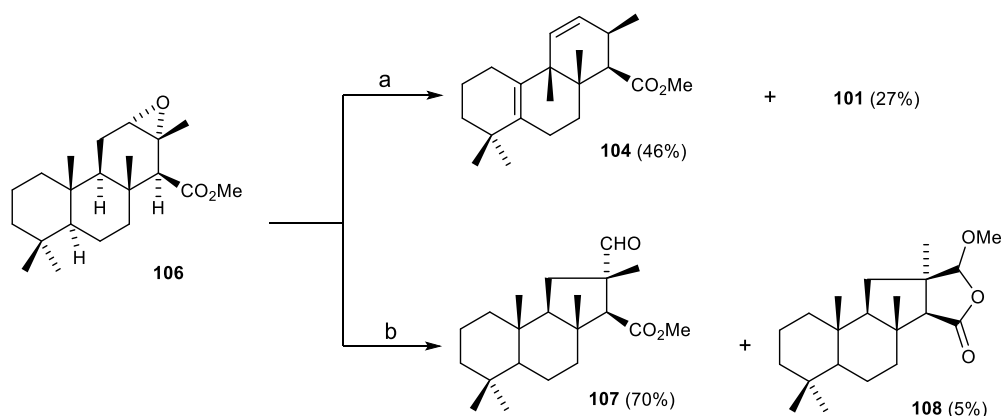


Fig. 4.4. Regrupări de schelet ale epoxidului 106 în condiții acide.

Reagenți și condiții: a. p-TsOH/CHCl₃, Δ, 3 ore; b. FSO₃H, 2-NO₂Pr, MeOH, -78 °C.

În continuare, a fost realizată sinteza dienei **104** reieșind din epoxidul **106**, urmând aceleași condiții de reacției ca și în cazul alcoolului **93** (Figura 4.4). În urma reacției randamentul sumar s-a micșorat, în schimb a crescut randamentul γ -lactonei **101**, de la 4% la 27%. Transformarea esterului metilic **106** în condiții superacide a generat două tipuri de diterpenoide regrupate. Astfel, izomerizarea compusului **106** sub acțiunea a 5 equiv. de FSO₃H, în 2-nitropropan și condiții blânde de -78 °C, a condus la formarea alhidei **107** (70%) și a compusului **108** (5%) în doar 30 minute. Basabe și colab. [19] au sintetizat aceeași aldehydă **107** reieșind din epoxidul **106**, folosind 50 de echiv. de BF₃•Et₂O și temperatură ridicată. Totodată, izomerizarea epoxidului **106** [20] în condiții blânde a generat compusul nou regrupat **108**, care nu se regăsește în reacția cu BF₃•Et₂O.

4.2. Regruparea epoxidului homodrimanic indusă de mediu acid

Acidul austrodoric este o sesquiterpenoidă perhidrindanică izolată din nudibranhia *Austrodoris Querguelensis* iar sinteza acestuia a fost raportată pornind de la epoxidul homodrimanic **111** [21]. În această direcție, a fost întreprins un studiu de regrupare a compusului **111**, ce are la baza argila pivotată (pillared clay), obținându-se o serie de compuși care nu au fost raportați în [21], și o selectivitate a reacției diametral opusă. Producții predominanți de regrupare **112-114** reprezintă schelet biciclic de tip halimanic (Figura 4.5).

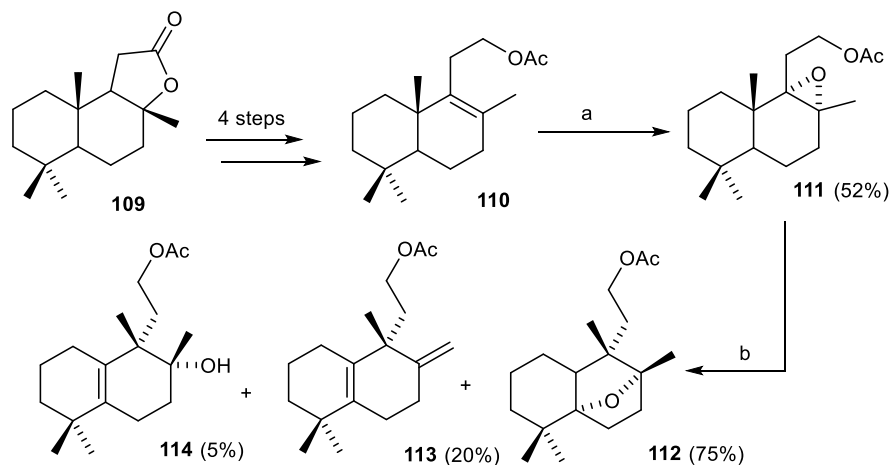


Fig. 4.5. Izomerizarea epoxidului homodrimanic 111.

Reagenți și condiții: **a.** *m*-CPBA, DCM, 0 °C, 12 ore; **b.** argilă pivotată, 2-NO₂Pr, 100 °C, 2 ore.

Materia primă necesară studiului vizat poate fi sintetizată cu ușurință din sclareolida **109** comercial disponibilă, printr-o secvență sintetică scurtă [22]. Acetatul tertrasubstituit **110** a fost tratat cu acidul *meta*-cloroperbenzoic în diclorometan, obținându-se epoxidul **111** cu un randament de 52%. Izomerizarea epoxidului **111** a generat un amestec complex. Astfel, reacția cu argila pivotată Al-H-Na-Lar în calitate de catalizator eterogen, la încălzire în 2-nitropropan la temperatura de 100 °C, a condus la formarea oxidului **112** (75%), olefinei **113** (20%) și a alcoolului **114** (5%) (Figura 4.5).

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Extinderea diversității structurale a unor schelete terpenice disponibile, bazate pe procese radicalice și transpoziții cationice, reprezintă problemă științifică principală abordată în teza curentă. După cum este prezentat în capitolele anterioare, soluția problemei date a fost argumentată print-o serie de transformări efectuate pe substraturi terpenice ușor accesibile, cu structură *ent*-kauranică, labdanică, isoagatanică și homodrimanică. Acest studiu a generat o gamă vastă de derivați funcționalizați și compuși cu schelete carbonice regrupate. Transformările utilizate includ atât procese radicalice, cât și transpozițiile cationice, corespunzând în totalitate scopului tezei și care, cu siguranță, a fost atins.

Concluziile prezentate mai jos se bazează în totalitate pe contribuțiile proprii ale autorului și corelează perfect cu obiectivele specifice ale tezei. În final se includ unele recomandări, care ar putea oferi un impuls suplimentar pentru dezvoltarea cercetărilor în domeniul funcționalizării compușilor terpenici la stadiul biosintetic avansat și contribuie la identificarea unor potențiale aplicări ale terpenoidelor și derivaților acestora.

1. A fost demonstrată stereoselectivitatea și cursul *anti*-Markovnikov al reacției de hidroazidare radicalică a *ent*-kaur-16-en-19-oatului de metil. Procedura elaborată se bazează pe strategia „one-pot” și permite izolarea azidei primare corespunzătoare cu un randament înalt. Sinteza alternativă, în patru etape, a azidei a accentuat avantajul strategiei „one-pot”, ce cuprinde mai puține etape și oferă un randament mai bun. Structura azidei obținute a fost confirmată prin metoda difracției cu raze X pe monocristal [capitolul 2, § 2.1].

2. A fost demonstrată fezabilitatea obținerii acidului 15 α -hidroxi-*ent*-kaur-16-en-19-oic din deșuri de floarea soarelui. În baza transformărilor radicalice ale 15 α -hidroxi-*ent*-kaur-16-en-19-oatului de metil a fost sintetizată o serie de compuși noi, cu numeroase grupe funcționale, incluzând spiro- și poli heterocicluri condensați cu conținut de azot și oxigen. Structura compușilor-cheie a fost confirmată prin metoda difracției cu raze X pe monocristal [capitolul 2, § 2.2].

3. A fost dezvăluită importanța practică a reacțiilor de hidroazidare, carboazidare și carbohidrogenare, pentru funcționalizarea avansată a compușilor labili din seria labdanică și isocopalică [capitolul 3, § 3.5].

4. A fost realizată reacția de hidroazidare *anti*-Markovnikov a *epi*-manoiloxidului și pentru prima dată au fost sintetizați derivați cu conținut de azot, inclusiv 1,2,3-triazoli, care reprezintă grupe funcționale bioizostere ale amidelor [capitolul 3, § 3.1].

5. A fost demonstrată utilitatea reacțiilor de carbohalogenare în sinteza derivaților halogenați a manoil oxizilor, în rezultatul cărora a fost obținută o serie întreagă de halogenuri cu schelet triciclic similar forskolinei [capitolele 3, § 3.2 și § 3.3].

6. A fost efectuată carboazidarea substratelor diterpenice labile cu schelet isocopalice, care prezintă atât legături duble exociclice, cât și endociclice. În rezultat, au fost sintetizați derivați carbo- și heterociclici înalt funcționalizați. Pentru prima dată a fost propusă o metodă de sinteză a spirolactamelor isocopalice [capitolul 3, § 3.5].

7. A fost realizată diversificarea structurală a compușilor isocopalici prin intermediul izomerizării cationice a 12 α -isocopalatului de metil **93** în condiții acide, ce, într-o singură etapă, generează sistemul triciclic al verrucosinului **104** [capitolul 4, § 4.1].

8. A fost optimizată reacția de regrupare a scheletului isocopalice prin identificarea condițiilor de transformare selectivă a 12,13-epoxi-isocopalatului de metil în compusul cu schelet verrucosinic [capitolul 4, § 4.1].

9. A fost izomerizat selectiv scheletul homodrimanic, transformare ce implică o migrare succesivă a metilului angular și a unui atom de hidrogen. Astfel, a fost evitată starea de minimum energetic ce ar corespunde unui proces de deprotonare alternativ, fiind elaborată o metodă selectivă de sinteză a fragmentului biciclic al compușilor *ent*-halimanici. Compusul regrupat obținut reprezintă un sinton important în sinteza unor compuși naturali cu activitate biologică relevantă [capitolul 4, § 4.2].

Mai jos sunt rezumate cele mai relevante rezultate ce scot în evidență valoarea teoretică și aplicativă semnificativă:

1. Pentru prima dată a fost realizată funcționalizarea selectivă al scheletului *ent*-kauranic prin alchilare radicalică în poziția C-17. Reacțiile de carboazidare și carbohidrogenare reprezintă un mijloc eficient de sinteză a derivaților funcționalizați, inclusivă compușilor cu conținut de azot, oxigen și fluor. Transformările studiate permit obținerea sistemelor spiro heterociclice din seria *ent*-kauranului. Structura chimică a acestor derivați a fost demonstrată univoc în baza experimentelor de difracție cu raze X pe monocristal. A fost demonstrată stereoselectivitatea procesului ATRA ce se datorează efectului steric al fragmentului tetraciclic *ent*-kauranic. Aceste rezultate prezintă o valoare teoretică semnificativă și sunt o dovadă convingătoare că procesele radicalice ce implică terpenoidele chiralice pot fi controlate eficient de factorii sterici, culminând cu transformări înalt selective [capitolele 2, § 2.2 și § 2.3].

2. A fost demonstrată valoarea practică a 17-azido-16 β -*ent*-kauran-19-olului de metil **2**, ce, prin diverse transformărilor chimice, a condus la obținerea unei serii de derivați funcționalizați cu conținut de azot, inclusiv 1,2,3 -triazoli, amine și guanidine. Acești derivați au

fost supuși unui studiu la activitate citotoxică. Ca urmare, au fost identificați compuși noi cu citotoxicitate selectivă față de mai multe linii de celule tumorale. 17-Amino-16 β -*ent*-kauran-19-oatul de metil a manifestat rezultate promițătoare, în baza cărora a fost depusă patru cereri de brevet [capitolul 2, § 2.1].

3. Pentru prima dată în chimia radicalică a fost observată tripla migrare 1,5-succesivă a atomului de hidrogen, care a condus la obținerea unor derivați ai *epi*-manoiloxidului funcționalizați în poziția *gem*-dimetil a ciclului A [capitolul 3, § 3.2].

4. Pentru prima dată a fost efectuată funcționalizarea selectivă a forskolinei utilizând reacția de carboazidare, fără o protecție prealabilă a grupelor funcționale. Azida corespunzătoare a fost obținută cu un randament înalt [capitolul 3, § 3.3].

5. A fost demonstrată posibilitatea carbo-funcționalizării radicalice a scheletului *ent*-kauranic în condiții de inițiere cu trietilboran. Astfel, se evită utilizarea în condiții stoechiometrice a compușilor toxici de staniu și se oferă oportunități pentru desfășurarea reacțiilor urmând principiile chimiei verzi [capitolul 2, § 2.2]. În aceeași ordine de idee, argila pivotată de montmorillonit s-a dovedit a fi un catalizator eficient în transpozițiile cationice ale epoxidului homodrimanic în condiții eterogene și care poate fi reciclabil. Utilizarea adsorbanților similari, preparați din materie primă minerală locală, reprezintă o cale eficientă în realizarea transformărilor complexe ale compușilor terpenici în cantități preparative, având impact minim asupra mediului ambiant [capitolul 4, § 4.2].

Recomandările generale se referă la valorificarea întregii game de substanțe, 90 de compuși sintetici noi în prezenta lucrare, ce ar putea fi supuși unui studiu mai larg al activității biologice și dezvoltării potențialului lor de aplicare.

BIBLIOGRAFIE

1. GÎRBU, V. Funcționalizarea radicalică a legăturilor C-H în compușii naturali. In: Studia Universitatis Moldaviae, 2019, 6(116), p. 77-88. ISSN 1814-3237.
2. GÎRBU, V. et al. Radicalic hydroazidation of terpenoids. Synthesis of *ent*-kaurenoic derivatives functionalized with triazole fragments. Conferința Științifică a Doctoranzilor. Moldova, 24 mai 2016, p. 81-85. ISBN 978-9975-3131-3-1.
3. KULCIŢKI, V. et al. Ent-kauranic derivative and the use thereof. Patent application C07C 229/46 [2006.01]. 2019.
4. GÎRBU, V. et al. Radical perfluoroalkylation of *ent*-kaurenoate derivatives. At: International Conference “Achievements and Perspectives of Modern Chemistry”, 9-11 October 2019, Moldova, p. 219. ISBN 978-9975-62-428-2.
5. KAPAT, A. et al. A radical procedure for the anti-Markovnikov hydroazidation of alkenes. In: Journal of the American Chemical Society, 2011, 133, p. 13890-13893. DOI: 10.1021/ja2054989.
6. LICHEY, J. et al. Effect of Forskolin on methacholine-induced Bronchospasm in extrinsic asthmatics. In: The Lancet, 1984, 2, p. 167. DOI: 10.1016/s0140-6736(84)91084-5.
7. HYLSE, O. et al. A concise synthesis of forskolin. In: Angewandte Chemie International Edition, 2017, 56, p. 12586-12589. DOI: 10.1002/anie.201706809.
8. BASABE, P. et al. Synthesis of three marine natural sesterterpenolides from methyl isoanticopalate. First enantioselective synthesis of luffolide. In: Journal of Organic Chemistry, 2005, 70, p. 9480-9485. DOI: 10.1021/jo0515529.
9. CIMINO, G. et al. Isoagatholactone, a diterpene of a new structural type from the sponge *Spongia officinalis*. In: Tetrahedron, 1974, 30, p. 645-649. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)97059-0.
10. GÎRBU, V. Sinteza unor derivați isocopalici din sclareolă. Conferința Științifică Internațională a Studenților și Masteranzilor. 10 aprilie 2014, Moldova, p.89. ISBN 978-9975-4257-3-5.
11. GÎRBU, V. et al. Radical transformations of *ent*-isocopallic diterpenes. At: International Conference “Achievements and Perspectives of Modern Chemistry”, 9-11 October 2019, Moldova, p. 220. ISBN 978-9975-62-428-2.
12. GÎRBU, V. Synthesis of polyfunctionalized terpenic derivatives *via* radical and cationic reactions. At: International Conference “Achievements and Perspectives of Modern Chemistry”, 9-11 October 2019, Moldova, p. 62. ISBN 978-9975-62-428-2.

13. BARKHASH, V. A., POLOVINKA, M. P. Cationic molecular rearrangements of natural terpene compounds in superacidic media: reality and predictions. In: Russian Chemical Reviews, 1999, 68, p. 393-414. DOI: 10.1070/RC1999v068n05ABEH000469.
14. CIMINO, G. et al. Verrucosin-a and -b, ichthyotoxic diterpenoic acid glycerides with a new carbon skeleton from the dorid nudibranch doris verrucosa. In: Tetrahedron 1988, 44, p. 2301-2310. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)81739-7.
15. GAVAGNIN, M. et al. Novel verrucosins from the skin of the mediterranean nudibranch Doris verrucosa. In: Tetrahedron, 1997, 53, p. 1491-1504. DOI: 10.1016/S0040-4020(96)01083-6.
16. GRINCO, M. et al. The first biomimetic synthesis of a diterpenoid with the ent-Verrucosin A/B skeleton. In: Tetrahedron Letters, 2016, 57, p. 2084-2086. DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.03.106.
17. MISCHNE, M. P., SIERRA, M. G., RUVEDA, E. A. Synthesis of the novel marine diterpenes (.+-.)-isocopal-12-ene-15,16-dial, (.+-.)-14-epiisocopal-12-ene-15,16-dial, and (.+-.)-15-acetoxyisocopal-12-en-16-al from methyl isocopalate. In: Journal of Organic Chemistry, 1984, 49, p. 2035-2037. DOI: 10.1021/jo00185a048.
18. GÎRBU, V., GRINCO, M., UNGUR, N. Synthesis from (-)-sclareol of some spongiane diterpenoids functionalized in the cycle C. 55th International Conference, 28-30 May 2014, Moldova, p. 201. ISBN 978-9975-62-371-1.
19. BASABE, P. et al. Hyrtiosanes from labdanes: (-)-Hyrtiosal from sclareol. In: Synthesis, 2002, p. 1523-1529. DOI: 10.1055/s-2002-33332.
20. GRINCO, M. et al. Isomerisation of methyl 12 α ,13 α -epoxy-*ent* isocopal-15 β -oate under some acid agents. At: 55th International Conference, 28-30 May 2014, Moldova, p. 203. ISBN 978-9975-62-371-1.
21. KULCIŢKI, V. et al. Synthesis and absolute stereochemistry of marine nor-sesquiterpene austrodoric acid. In: Tetrahedron: Asymmetry 2004, 15, p. 423-428. DOI: 10.1016/j.tetasy.2003.10.024
22. SÎRBU, T. et al. Selectivity control in terpene rearrangements: A biomimetic synthesis of the halimanic bicyclicore. In: Synthesis, 2019, 51(09), p. 1995-2000. DOI: 10.1055/s-0037-1610686.

LISTA PUBLICAȚIILOR AUTORULUI LA TEMA TEZEI

1. Articole în reviste științifice

1.1. din baza de date Web of Science și SCOPUS

1. GRINCO, M. et al. The first biomimetic synthesis of a diterpenoid with the ent-Verrucosin A/B skeleton. In: Tetrahedron Letters, 2016, 57, p. 2084-2086. DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.03.106.
2. ȘÎRBU, T. et al. Selectivity control in terpene rearrangements: A biomimetic synthesis of the halimanic bicyclic core. In: Synthesis, 2019, 51(09), p. 1995-2000. DOI: 10.1055/s-0037-1610686.

1.2. din Registrul Național al revistelor de profil, Categoria B

1. GÎRBU, V. Funcționalizarea radicalică a legăturilor C-H în compușii naturali. In: Studia Universitatis Moldaviae, 2019, 6(116), p. 77-88. ISSN 1814-3237.

2. Articole în culegeri științifice

1. PRUTEANU, E. et al. Generating diversity in natural product scaffolds. Efficient C-17 alkylation of *ent*-kaur-16-enic derivatives. Analele Științifice ale Universității "Al. I. Cuza", 2016, Iași, p. 88-89. ISSN: 2247-2711.
2. MORARESCU, O. et al. Towards mimics of Forskolin. Efficient free radical alkylations of Manoyloxides. Analele Științifice ale Universității "Al. I. Cuza", 2016, Iași, p. 126-127. ISSN: 2247-2711.
3. GÎRBU, V. et al. Generating diversity in natural products scaffolds. Synthesis of *ent*-kauranic derivatives functionalized with triazole fragments. Analele Științifice ale Universității "Al. I. Cuza", 2016, Iași, p. 144-145. ISSN: 2247-2711.
4. GÎRBU, V. et al. Radicalic hydroazidation of terpenoids. Synthesis of *ent*-kaurenoic derivatives functionalized with triazole fragments. Conferința Științifică a Doctoranzilor. Moldova, 24 mai 2016, p. 81-85. ISBN 978-9975-3131-3-1.
5. GÎRBU, V. Procese radicalice inițiate de lumina vizibilă. Conferința Științifică a Doctoranzilor. Moldova, 15 iunie 2017, p. 126-130. ISBN 978-9975-108-15-7.

3. Abstracte la conferințe științifice

1. GRINCO, M. et al. Biomimetic synthesis of a diterpenoid with *ent*-verrucosin A skeleton. Conference ZAI, 3-5 october 2013, Iași, România, p. 86. https://academiaromana.ro/com2013/pag_com13_1003ZAI.htm
2. MORARESCU, O. et al. Unusual Remote C-H Functionalization of Manoyl Oxides by "Travelling" Radical. Summer school 'Trends in Organic Synthesis' Villars-sur-Ollon, Switzerland, 27-31 august 2017, P-14. <http://www.chem.uzh.ch/static/lectures/summerSchool/villars2017/>
3. GÎRBU, V. et al. Structural modification of *ent*-kaurane diterpenoids by atom transfer radical addition. Summer school 'Trends in Organic Synthesis' Villars-sur-Ollon, Switzerland, 27-31 august 2017, P-28. <http://www.chem.uzh.ch/static/lectures/summerSchool/villars2017/>

4. MORARESCU, O. et al. Unusual remote C-H functionalization of monoyloxides. International Symposium on Bioorganic Chemistry (ISBOC-11), Konstanz, Germany, 27-29 September 2017, p. 145. <https://www.uni-konstanz.de/isboc-11/about-isboc-11/>
5. PRUTEANU, E. et al. Expanding structural diversity of *ent*-kaurane diterpenoids by free radical chemistry. International Symposium on Bioorganic Chemistry (ISBOC-11), Konstanz, Germany, 27-29 September 2017, p. 149. <https://www.uni-konstanz.de/isboc-11/about-isboc-11/>
6. GÎRBU, V., GRINCO, M., UNGUR, N. Synthesis from (-)-sclareol of some spongiane diterpenoids functionalized in the cycle C. 55th International Conference, 28-30 May 2014, Moldova, p. 201. ISBN 978-9975-62-371-1.
7. GRINCO, M. et al. Isomerisation of methyl 12 α ,13 α -epoxy-*ent* isocopal-15 β -oate under some acid agents. At: 55th International Conference, 28-30 May 2014, Moldova, p. 203. ISBN 978-9975-62-371-1.
8. GRINCO, M. et al. Convenient Synthesis of methyl (8S,9R,13S,14R)-4,4,8,9,13-pentamethyl-20-(10-9)-abeo-*ent*-isocopala-5(10),11(12)-dien-15boate. At: The XVIII-th International Conference Physical methods in Cordination and Supramolecular Chemistry. 8-9 october 2015, Moldova, p. 69. ISBN 978-9975-71-692-5.
9. GÎRBU, V. et al. Radical perfluoroalkylation of *ent*-kaurenoate derivatives. International Conference "Achievements and Perspectives of Modern Chemistry", 9-11 October 2019, Moldova, p. 219. ISBN 978-9975-62-428-2.
10. GÎRBU, V. Synthesis of polyfunctionalized terpenic derivatives *via* radical and cationic reactions. International Conference "Achievements and Perspectives of Modern Chemistry", 9-11 October 2019, Moldova, p. 62. ISBN 978-9975-62-428-2.
11. GÎRBU, V. et al. Radical transformations of *ent*-isocopallic diterpenes. International Conference "Achievements and Perspectives of Modern Chemistry", 9-11 October 2019, Moldova, p. 220. ISBN 978-9975-62-428-2.
12. GÎRBU, V. Sinteza unor derivați isocopalici din sclareolă. Conferința Științifică Internațională a Studenților și Masteranzilor. 10 aprilie 2014, Moldova, p. 89. ISBN 978-9975-4257-3-5.

ADNOTARE

Gîrbu Vladilena, "Sinteza derivaților terpenici polifuncționalizați prin intermediul reacțiilor radicalice și cationice", teză de doctor în științe chimice, Chișinău 2019.

Structura tezei: introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 203 titluri, 111 pagini de text de bază, 65 figuri, 6 tabele, 1 anexă. Rezultatele obținute sunt publicate în 20 lucrări științifice.

Cuvintele-cheie: terpenoide, chimie radicalică, carboazidare, carbohidrogenare, hidroazidare, transpoziții cationice, compuși biologic activi.

Scopul lucrării: constă în funcționalizarea terpenoidelor cu heteroatomi de azot, oxigen sau halogen prin intermediul reacțiilor radicalice, astfel obținându-se compuși cu un potențial sporit de activitate biologică; modificarea terpenoidelor ușor disponibile cu ajutorul transpozițiilor cationice și generarea compușilor cu schelete regrupate.

Obiectivele cercetării: utilizarea reacțiilor de hidroazidare, carboazidare și carbohidrogenare radicalică în funcționalizarea diterpenoidelor naturale și sintetice; modificarea scheletului carbonic în derivații isocopalici și homodrimanici prin migrări cationice cu obținerea derivaților terpenici, analogii cărora se găsesc în natură în cantități mici; caracterizarea compușilor obținuți prin metode moderne de analiză.

Noutatea și originalitatea științifică: Pentru prima dată a fost demonstrată utilitatea adăziilor radicalice cu transfer de atomi pentru funcționalizarea compușilor diterpenici, cum ar fi derivații *ent*-kauranici, labdanici și isocopalici. Au fost sintetizați 90 compuși noi, unii manifestând activitate biologică pronunțată. Pentru prima dată, cu ajutorul transpozițiilor cationice au fost sintetizați compuși cu schelet halimanic, *ent*-verrucosinic și hirtiosanic.

Rezultatele obținute care contribuie la soluționarea unei probleme științifice importante în teză constau în introducerea simultană a grupelor funcționale de interes prin intermediul reacțiilor radicalice și obținerea compușilor de tip labdanic, *ent*-kauranic și isocopalic funcționalizați cu heteroatomi de azot, oxigen sau halogeni, unii demonstrând activitate biologică; au fost obținute o serie de sesquiterpenoide cu schelet halimanic, hirtiosanic și *ent*-verrucosinic, compuși cu valoare teoretică și aplicativă.

Semnificația teoretică a lucrării constă în aplicarea cu succes a transformărilor radicalice pentru lărgirea diversității structurale a compușilor terpenici cu structură complexă, demonstrarea influenței efectelor stereoelectronice asupra selectivității proceselor abordate și elaborarea unor căi eficiente de funcționalizare a substratelor selectate în baza baza reacțiilor radicalice și cationice.

Valoarea aplicativă a lucrării: viabilitatea chimiei radicalice pe substrate terpenice complexe; demonstrarea reacției click pe substrate diterpenice și utilizarea lor în studiile activității biologice.

Implementarea rezultatelor științifice: o serie de compuși obținuți în cadrul lucrării, au demonstrat activitate citotoxică selectivă. În baza acestor rezultate au fost înregistrate patru cereri de brevet.

ANNOTATION

Gîrbu Vladilena, "Synthesis of polyfunctionalized terpenic derivatives *via* radical and cationic reactions", PhD thesis in chemical science, Chişinău 2019.

Structure of the thesis: Introduction, 4 chapters, general conclusions and recommendations, bibliography of 203 references, 111 basic text pages, 65 figures, 6 tables, 1 annex. The results of the research have published in 20 scientific papers.

Key-words: terpenoids, radical chemistry, carboazidation, carbohydrogenation, hydroazidation, skeletal rearrangements, biologically active compounds.

The aim of the thesis: is functionalization of terpenoids with nitrogen, oxygen and halogen heteroatoms through radical reactions thus obtaining compounds with high potential biological activity; modification of readily available terpenoids *via* skeletal rearrangements and generation of compounds with rearranged skeletons.

Research objectives: the use of hydroazidation, carboazidation and carbohydrogenation radical reactions for the functionalization of natural and synthetic diterpenoids; modification of the carbonic skeleton in isocopalic and homodrimanic derivatives through cationic migrations to obtain the terpenic derivatives, the analogues of which are found in nature in a small amount; characterization of the compounds using modern methods of analysis.

Scientific novelty and the originality: For the first time, the usefulness of radical addition with atom transfer has been demonstrated for the functionalization of diterpenic compounds, such as *ent*-kaurane, labdane and isocopal derivatives. Ninety new compounds have been synthesized, some showing pronounced biological activity. For the first time, due to cationic transpositions, compounds with halimane, *ent*-verrucosin and hyrtiosane skeleton have been synthesized.

The results which can contribute to the solution of an important scientific problem in the thesis consist in the simultaneous introduction of functional groups *via* radical reactions and obtaining labdanic, *ent*-kauranic and isocopalic compounds functionalized with nitrogen, oxygen or halogen heteroatoms, some demonstrating biological activity; a series of sesquiterpenoids with halimane, hyrtiosane and *ent*-verrucosin skeleton, compounds with theoretical and applicative value have been obtained.

The theoretical value: consists in the successful application of radical transformations for broadening the structural diversity of terpenic compounds with complex structure, demonstrating the influence of stereoelectronic effects on the selectivity of the processes approached and developing efficient ways of functionalization of the selected substrates based on radical and cationic reactions.

The applicative value of the research is the viability of radical chemistry on complex terpenic substrates; demonstration of the click reaction on diterpenic substrates and their use in biological activity studies.

The implementation of scientific results: a number of compounds synthesized throughout the research demonstrated selective cytotoxic activity. Based on these results, four patent applications have been filed.

АННОТАЦИЯ

Гырбу Владилена, «Синтез полифункциональных терпеновых производных посредством радикальных и катионных реакций», диссертация на соискание учёной степени доктора химических наук, Кишинев, 2019.

Структура диссертации: введение, 4 главы, общие выводы и рекомендации, библиография, включающая 203 ссылок, 111 страниц основного текста, 65 рисунков, 6 таблиц, 1 приложение. Полученные результаты опубликованы в 20 научных работах.

Ключевые слова: терпеноиды, химия радикалов, карбоазидирование, карбогидрирование, гидроазидирование, катионные перегруппировки, биологически активные соединения.

Цель работы: состоит в функционализации терпеноидов гетероатомами азота, кислорода или галогена посредством радикальных реакций, получая таким образом соединения с высоким потенциалом биологической активности; модификация легко доступных терпеноидов при помощи катионных перегруппировок и получение соединений с перегруппированными скелетами.

Задачи исследования: использование радикальных реакций гидроазидирования, карбоазидирования и карбогидрирования в функционализации природных и синтетических дитерпеноидов; модификация углеродного скелета изокопаловых и гомодримановых производных посредством катионных миграций для получения терпеновых производных, аналоги которых встречаются в природе в небольших количествах; охарактеризование полученных соединений современными методами анализа.

Новизна и научная оригинальность: Впервые была продемонстрирована полезность радикального присоединения с переносом атома для функционализации дитерпеновых соединений, таких как *энт*-каурановые, лабдановые и изокопаловые производные. Было синтезировано 90 новых соединений, некоторые из которых проявляют выраженную биологическую активность. Впервые с помощью катионных перегруппировок были синтезированы соединения с галимановым, *энт*-веррукосиновым и гиртиозановым скелетом.

Полученные результаты, которые способствуют решению важной научной проблемы в диссертации, состоят в одновременном введении представляющих интерес функциональных групп посредством радикальных реакций и получении лабдановых, *энт*-каурановых и изокопаловых соединений, функционализированных гетероатомами азота, кислорода или галогена, некоторые из которых проявили биологическую активность; были получены серии терпеноидов с галимановым, гиртиозановым и *энт*-веррукосиновым скелетом, соединения с теоретической и практической ценностью.

Теоретическая значимость работы состоит в успешном применении радикальных реакции для расширения структурного разнообразия терпеновых соединений со сложной структурой, демонстрации влияния пространственных электронных эффектов на селективность изученных процессов и разработке эффективных способов функционализации выбранных субстратов на основе радикальных и катионных реакций.

Практическая ценность работы: надежность химии радикалов на сложных терпеновых соединениях; демонстрация реакции "клик" на дитерпеновых субстратах и их использование в исследованиях биологической активности.

Внедрение научных результатов: ряд соединений, полученных в работе, продемонстрировали селективную цитотоксичность. На основании этих результатов были поданы четыре патентные заявки.

GÎRBU VLADILENA

**SINTEZA DERIVAȚILOR TERPENICI
POLIFUNCȚIONALIZAȚI PRIN INTERMEDIUL REACȚIILOR
RADICALICE ȘI CATIONICE**

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

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

Aprobat spre tipar: 12.05.2020

Formatul hârtiei 60x84 1/16

Hârtie ofset.

Tipar ofset. Tiraj: 40 ex

Coli de tipar.: 2.1

Comanda nr. 83/17

Centrul Editorial-Poligrafic al Universității de Stat din Tiraspol
Str. Iablocikin 5, Chișinău, MD 2069