

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

Cu titlu de manuscris  
C.Z.U.: 547.5 547.7/.8 547.91

**CURLAT SERGHEI**

**SINTEZA ȘI CERCETAREA DERIVAȚILOR CU CONȚINUT DE  
AZOT AI 3,7,7-TRIMETILBICICLO[4.1.0]HEPTANILOR DIN  
(+)-3-CARENĂ**

**143.01 – CHIMIE ORGANICĂ**

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

**CHIȘINĂU, 2021**

Teza a fost elaborată în cadrul laboratorului Sinteza Organică și Biofarmaceutică al Institutului de Chimie.

**Conducător științific:**

**MACAEV Fliur** - doctor habilitat în științe chimice, profesor cercetător

**Referenți oficiali:**

**GUȚU Iacob** - doctor habilitat în științe chimice, profesor universitar, Universitatea de Stat din Moldova

**CIOCÂRLAN Alexandru** - doctor în științe chimice, conferențiar cercetător, Institutul de Chimie

**Componenta Consiliului științific specializat:**

**KULCIȚKI Veaceslav** - doctor habilitat în științe chimice, conferențiar cercetător (*președinte*)

**GORINCIOI Elena** - doctor în științe chimice, conferențiar universitar (*secretar științific*)

**BOBEICĂ Valentin** - doctor habilitat în științe chimice, profesor universitar (*membru*)

**ZADOROJNĂI Alexandru** - doctor în științe chimice, conferențiar universitar (*membru*)

**MAȘCENCO Natalia** - doctor în științe chimice, conferențiar cercetător (*membru*)

Susținerea va avea loc la "18" februarie 2021, 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](http://www.cnaa.md)).

Rezumatul a fost expediat la "15" ianuarie 2021.

Secretar științific al consiliului științific specializat:

**GORINCIOI Elena** dr. în științe chimice, conf. univ.

Conducător științific:

**MACAEV Fliur** dr. hab. în științe chimice, prof. cercetător

Autor:

**Curlat Serghei**

(© Curlat Serghei, 2021)

## CUPRINS

|                                                                                                                                                                                            |        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII</b>                                                                                                                                                 | pag.4  |
| <b>CONȚINUTUL TEZEI</b>                                                                                                                                                                    | pag.6  |
| <b>1. TRANSFORMĂRILE CHIMICE ALE (+)-3-CARENEI</b>                                                                                                                                         | pag.6  |
| <b>2. SINTEZA DERIVAȚILOR CARANULUI CU FRAGMENTE IMIDAZOLICE, TRIAZOLICE, BENZIMIDAZOLICE ȘI BENZOTRIAZOLICE</b>                                                                           | pag.6  |
| <b>2.1.</b> Sinteză $\alpha$ -3,4-epoxycaranului și produșilor de interacțiune ale acestuia cu 1,2,4-triazolul și benzotriazolul                                                           | pag.7  |
| <b>2.2.</b> Sinteză unor derivați ai caranului cu fragmente imidazolice și benzimidazolice                                                                                                 | pag.9  |
| <b>2.3.</b> Metode de sinteză și analiză a 3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptanolilor cu fragment de imidazol, benzimidazol, 1,2,4-triazol și benzotriazol, precum și a derivaților acestora | pag.14 |
| <b>3. SINTEZA DERIVAȚILOR CARANULUI CU FRAGMENTE 1,2,3-TRIAZOLICE, AZIRIDINICE SAU PIRIDINICE</b>                                                                                          | pag.14 |
| <b>3.1.</b> Sinteză caranilor cu fragmente 1,2,3-triazolice substituie                                                                                                                     | pag.14 |
| <b>3.2.</b> Sinteză derivaților simetrici și asimetrici ai acidului 2,6-dimetilpiridin-3,5-dicarboxilic cu fragmente ale caranului funcționalizat                                          | pag.20 |
| <b>3.3.</b> Sinteză unor aminoalchilaziridine în baza derivaților caranului                                                                                                                | pag.22 |
| <b>3.4.</b> Metode de sinteză și analiză a 3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptanilor cu fragment de 1,2,3-triazol, aziridină, piridină, precum și a derivaților acestora                      | pag.23 |
| <b>CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI</b>                                                                                                                                                   | pag.24 |
| <b>BIBLIOGRAFIE</b>                                                                                                                                                                        | pag.26 |
| <b>LISTA PUBLICAȚIILOR AUTORULUI LA TEMA TEZEI</b>                                                                                                                                         | pag.28 |
| <b>ADNOTARE</b>                                                                                                                                                                            | pag.31 |

## REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

### Actualitatea și importanța temei

(+)-3-Carenă este un exemplu promițător de utilizare a compușilor naturali în interesul fitoterapiei și al chimiei medicale. În particular, are un efect pozitiv asupra mineralizării osoase, fapt ce reduce efectele distructive ale osteoporozei, este un inhibitor al acetilcolinesterazei și fungicid, în timp ce derivații săi tiofenici manifestă eficiență pentru tratarea limfocitozei, scăzând nivelul limfocitelor din sânge. În pofida numeroaselor publicații științifice atât teoretice, cât și experimentale, trebuie de menționat că transformările chimice ale (+)-3-carenei în derivații 3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptanilor sunt extrem de diverse și nu sunt întotdeauna selective, iar studiile ulterioare în acest domeniu promit să fie foarte fructuoase și căpătă o relevanță incontestabilă. Alegerea acestui compus se bazează pe prezența unei legături duble C=C reactive în moleculă, a doi atomi de carbon legați la grupări non-identice formând un fragment ciclopropanic dimetil substituit, pentru care în unele cazuri este atestată activitatea biologică.

### Scopul lucrării:

Scopul prezentei lucrări constă în dezvoltarea unei metodologii pentru prepararea de noi derivați cu conținut de azot ai 3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptanilor pe bază de (+)-3-carenă, elucidarea caracteristicilor structurale, transformărilor chimice și a proprietăților compușilor obținuți.

### Obiectivele cercetării:

În conformitate cu subiectul selectat al tezei, au fost identificate următoarele sarcini:

1. Realizarea unui proces eficient, ecologic acceptabil pentru epoxidarea (+)-3-carenei.
2. Identificarea condițiilor optime pentru deschiderea selectivă a ciclului epoxidic al *trans*-epoxicarenei cu unele amine heterociclice.
3. Cercetarea reacțiilor de interacțiune a 3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptanolilor funcționalizați cu imidazol și benzimidazol cu alchilhalogenuri și acizi organici.
4. Extinderea domeniului de aplicare a reacției de aminoalchilare, în cazul aziridinei din seria caranului.
5. Determinarea sistemelor catalitice și studiul specificului reacției “click” de cicloadiție a azidocaranolilor izomeri și a esterilor acetilacetici ai acestora cu alchine terminale.
6. Elaborarea unei metode de sinteză și studiului proprietăților esterilor simetrici și asimetrici ai acidului 2,6-dimetilpiridin-3,5-dicarboxilic din seria caranică.

7. Determinarea relației structură-proprietate pentru o serie de noi derivați ai 3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptanilor cu conținut de azot.

### **Ipoteza de cercetare**

În ultimele decenii, în domeniul sintezei organice fine, se observă tendința spre obținerea substanțelor semi-sintetice biologic active. Cercetările îndreptate spre modificarea chimică a metaboliților naturali ce manifestă anumită activitate biologică, au dobândit un caracter independent și sunt relevante și solicitate. Această direcție de cercetare în chimia compușilor naturali se referă pe deplin la (+)-3-carenă - monoterpenă, prezentă în cantități suficient de mari în rășina unui număr de specii conifere.

Ca rezultat al perfecționării și dezvoltării continue a metodelor de sinteză organică în domeniul creării unor abordări noi, ecologice, pentru obținerea substanțelor intermediare cu scopul modificării lor ulterioare, pare interesant să se investigheze aplicabilitatea acestor metode referitor la (+)-3-carenă. Funcționalizarea acestui compus prin introducerea grupurilor cu conținut de oxigen și azot în compoziția sa, menținând în același timp scheletul nativ, va face posibilă obținerea unei serii de compuși potențial biologic activi și, ca rezultat, va deschide oportunități noi pentru construirea sistemelor heterociclice cu studiul simultan al impactului unui fragment chiral biciclic substituit asupra selectivității formării produselor țintă.

### **Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare selectate**

Metodologia aleasă a fost determinată de obiectivele care stau la baza studiului: studiul aplicabilității noului proces ecologic inofensiv de epoxidare a (+)-3-carenei cu utilizarea repetată a  $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanodimensional într-o soluție de 7% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> în AcOEt; studiul reacțiilor de interacțiune a 3,4-epoxycaranului cu sarea de sodiu a 1H-1,2,4-triazolului, 1H-benzotriazolului, 1H-imidazolului și 1H-benzimidazolului, inclusiv în condițiile iradierii cu microunde, realizarea sintezei aziridinelor aminoalchilate din seria caranului prin condensare cu formalină și amine secundare; identificarea particularităților obținerii de 1,2,3-triazoli 1,4-substituiți, anterior nedescrși, din azidocaranoli izomeri și alchine corespunzătoare; realizarea conversiei esterilor acetilacetici din seria caranică în esteri ai acizilor 2,6-dimetilpiridin-3,5-dicarboxilici, necunoscuți anterior, cu ajutorul reacției cu aldehydă formică și acetat de amoniu; determinarea relației structură - proprietăți antioxidante, activitate anti-HIV și citotoxicitate pentru noii derivați cu conținut de azot pe baza 3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptanilor.

În realizarea acestei lucrări, au fost utilizate metode pe larg cunoscute, folosite pentru sinteza, purificarea și izolarea substanțelor, precum evaporarea, distilarea, extracția, cristalizarea

și separarea substanțelor prin cromatografie (în strat subțire, pe coloană, preparativă). Aceste metode și-au arătat eficacitatea în prepararea și izolarea derivaților necunoscuți anterior ai (+)-3-carenei. Alături de metodele clasice de sinteză, a fost aplicată metoda de iradiere cu microunde, a cărei implementare a contribuit la optimizarea condițiilor de obținere a produsului țintă. O serie de metode moderne de cercetare, inclusiv cromatografia de gaze cuplată cu spectrometria de masă, spectroscopia în infraroșu, spectroscopia RMN, metode pentru determinarea compoziției elementale și determinarea unghiului de rotație al planului de oscilație al luminii liniar polarizate, au fost utilizate pentru descrierea proprietăților fizico-chimice ale substanțelor obținute, precum și structurile acestora, elucidarea configurației, determinarea punctului de topire.

## **CONTINUTUL TEZEI**

**INTRODUCEREA** include actualitatea temei, scopul lucrării, obiectivele lucrării, ipoteza de cercetare și sinteza metodologiei de cercetare, precum și justificarea metodelor de cercetare selectate, publicarea rezultatelor lucrării, date despre structura și conținutul tezei.

### **1. TRANSFORMĂRILE CHIMICE ALE (+)-3-CARENEI**

În acest capitol se prezintă sinteza literaturii în domeniul transformărilor sintetice ale (+)-3-carenei cu păstrarea scheletului biciclic de carbon nativ.

Capitolul cuprinde descrierea metodelor de epoxidare, precum și metodele de introducere a uneia sau mai multe grupări funcționale în molecula (+)-3-carenei, propuse de diverși autori. Sunt discutate rezultatele utilizării derivaților funcționalizați ai (+)-3-carenei **1** în sinteza asimetrică. Datele, obținute în urma cercetărilor în domeniu prezentate în acest capitol sunt clasificate în funcție de numărul de grupări funcționale, introduse în fragmentul caranic. Capitolul este structurat în două paragrafe:

1.1 Transformările caranilor monosubstituiți

1.2 Transformările caranilor disubstituiți

### **2. SINTEZA DERIVAȚILOR CARANULUI CU FRAGMENTE IMIDAZOLICE, TRIAZOLICE, BENZIMIDAZOLICE ȘI BENZOTRIAZOLICE**

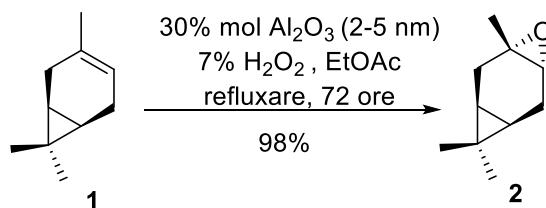
Recent, s-au înregistrat progrese în dezvoltarea produselor farmaceutice și agrochimice, în același timp cunoscutul fenomen al rezistenței microorganismelor reprezintă o provocare pentru dezvoltarea noilor metode și perfecționarea metodelor cunoscute pentru sinteza substanțelor de interes industrial. În urma descoperirii diferitelor activități biologice ai derivaților de imidazol, benzimidazol și de triazoli, chimia acestor compuși heterociclici a primit un nou impuls în

dezvoltare [1, 2]. Analiza datelor din literatura de specialitate a condus la concluzia că una dintre direcțiile promițătoare de cercetare este sinteza aminoalcoolilor pe bază epoxidului **2** [3].

## 2.1. Sinteză $\alpha$ -3,4-epoxycaranului și produșilor de interacțiune ale acestuia cu 1,2,4-triazolul și benzotriazolul

Interesul de sinteza a substanțelor optic active bazate pe (+)-3-carenă **1** se explică prin prezența a două centre chirale în molecula sa în combinație cu o dublă legătură C=C. Unul dintre derivații disponibili ai monoterpenei **1** este epoxidul **2**, obținut prin diferite metode de oxidare [4].

$\text{Al}_2\text{O}_3$  a fost propus anterior ca un catalizator eterogen pentru epoxidarea carvonei, limonenului, terpinolenului,  $\alpha$ -terpinenului și  $\gamma$ -terpinenului folosind  $\text{H}_2\text{O}_2$  anhidru [5]. Trebuie de menționat faptul că spre deosebire de ceilalți reagenți folosiți în reacțiile de epoxidare  $\text{Al}_2\text{O}_3$  este un compus ecologic inofensiv. Autorii au remarcat faptul că  $\text{Al}_2\text{O}_3$  bazic a arătat o activitate mai bună în comparație cu  $\text{Al}_2\text{O}_3$  neutru și acid. Astfel, în cadrul acestui studiu, am cercetat efectul naturii  $\text{Al}_2\text{O}_3$  asupra selectivității reacției de oxidare a monoterpenei **1** sub acțiunea soluției de  $\text{H}_2\text{O}_2$  în AcOEt [6, 7] (fig. 2.1).



**Fig. 2.1. Transformarea monoterpenei **1** în epoxidul **2****

S-a demonstrat că la refluxarea olefinei **1** într-o soluție de 7% de  $\text{H}_2\text{O}_2$  în AcOEt cu folosirea  $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$  cu dimensiunea particulelor de 50 nm, 56% din conținutul monoterpenei inițiale **1** se transformă în epoxidul **2**.

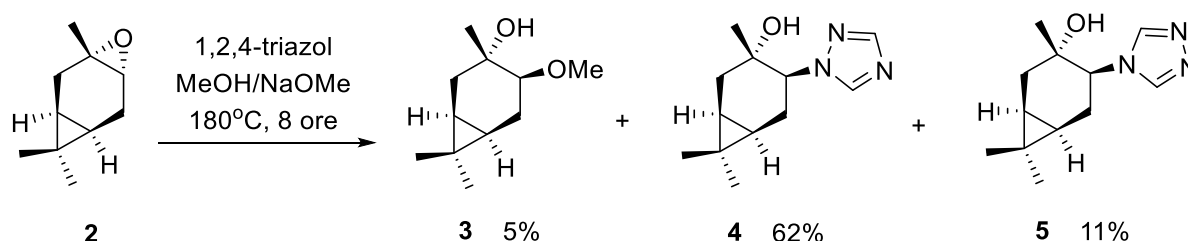
Creșterea randamentului compusului **2** până la 98% cu conversie completă a devenit posibilă în urma efectuării reacției în prezența  $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$  cu dimensiunea particulelor de 2-5 nm.

S-a dovedit că  $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$  poate fi separat din amestecul de reacție prin filtrare, spălat cu acetat de etil, uscat la  $110^\circ\text{C}$  și reutilizat până la cinci cicluri fără o scădere a activității a acestuia.

În prezent, derivații 1,2,4-triazolului sunt utilizați pe scară largă atât în agricultură, cât și în medicină - ca și medicamente bactericide, antifungice, anticanceroase, antitumorale, antiinflamatorii, anticonvulsivante, antivirale și pentru tratarea tuberculozei [8]. Până în prezent,

au fost propuse numeroase metode de sinteză pentru această clasă de compuși, care includ atât construcția unui inel triazolic, cât și crearea derivaților pe baza 1,2,4-triazolului.

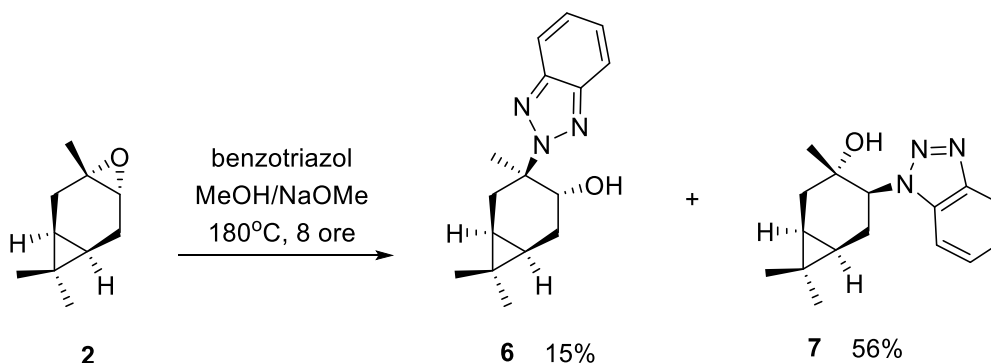
S-a constatat că deschiderea epoxidului **2** poate fi realizată într-o soluție metanolică a unui amestec de 1,2,4-triazol : metilat de sodiu (1,2: 1) prin încălzire într-o fiolă sigilată la 180°C timp de 8 ore. [9].



**Fig. 2.2. Reacția de interacțiune a epoxidului 2 cu 1H-1,2,4-triazol**

Principalul produs de reacție este substanța **4** (62%), de eterul minor **3** (5%) și produsul **5** (11%) separate cromatografic pe o coloană cu silicagel. Astfel, s-a stabilit nivelul de selectivitate al reacției de interacțiune a 3,4-epoxicaranului cu 1H-1,2,4-triazol.

În continuare, a fost cercetată deschiderea epoxidului **2** cu benzotriazol având un inel de benzen conjugat cu 1,2,3-triazol. Având în vedere structura substanțelor inițiale, este posibilă formarea a doi aducți izomeri prin fragment heterociclic și patru 3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptanoli stereoizomeri.



**Fig. 2.3. Reacția de interacțiune a epoxidului 2 cu benzotriazol**

Trebuie menționat faptul, că deschiderea epoxidului **2** cu benzotriazol a condus doar la doi compuși **6** și **7** cu un randament total de 71%, ai căror structură a fost demonstrată cu ajutorul datelor spectrale și analitice.

Concomitent, alți autori [3] au studiat reacția interacțiunii compusului **2** cu 1*H*-1,2,4-triazol și benzotriazol, dar în condițiile iradierii cu microunde. Trebuie de menționat că compusul **3** nu a fost raportat, în timp ce constantele fizico-chimice ale compusului **4** sunt în concordanță cu cele publicate [3].

Compușii sintetizați **4**, **5**, **6**, **7** au fost testați de către grupul profesorului Christophe Pannecouque de la Institutul Rega din Leuven, Belgia, cu scopul cercetării capacității acestora de a inhiba replicarea HIV-1 (tulpina IIIB) și a HIV-2 (tulpina ROD) în celulele MT-4 infectate acut, cu determinarea paralelă a citotoxicității în aceleași celule. Izomerii **4**, **5** au manifestat un nivel apropiat de citotoxicitate cu  $CC_{50} = 0,415$ , și, respectiv 0,447 mM. Înlocuirea radicalului triazolic cu radicalul benzotriazolic a condus la o scădere a citotoxicității de aproximativ 2 ori, iar substanța **6** a indicat cea mai mică citotoxicitate. Același compus a influențat replicarea virușilor în aceleași concentrații ( $IC_{50} = 0,075$  mM) ca și didanozina, preparat, care aparține clasei de inhibitori ai transcriptazei reversibile și este utilizat pentru tratarea HIV.

## 2.2. Sinteza unor derivați ai caranului cu fragmente imidazolice și benzimidazolice

Unul dintre domeniile de cercetare promițătoare în prezent sunt lichide ionice chirale [4, 5], care au găsit diverse aplicații [6], inclusiv ca și substanțe bioactive [7]. În literatură sunt descrise câteva exemple de lichide ionice chirale din seria imidazoliului, obținute din monoterpeneoide liniare și ciclice [10-12], obținerea căror, în mare parte s-a bazat pe strategia preparării halogenurilor terpenice optic active, implicate ulterior în reacția de cuaternizare.

În continuarea cercetărilor desfășurate în cadrul laboratorului nostru [13] privind transformarea (+)-3-carenei **1** în lichide ionice optic active, a fost studiată reacția interacțiunii epoxidului **2** cu 1*H*-imidazol în prezența NaOMe (fig. 2.4) [14, 15].

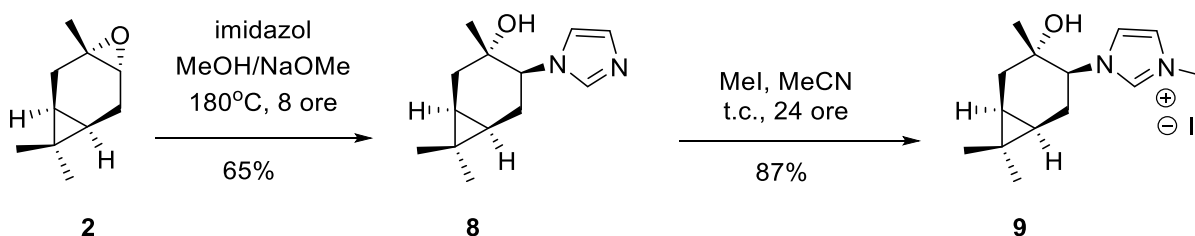
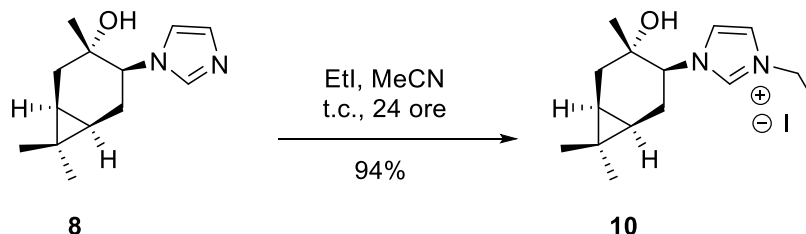


Fig. 2.4. Sinteza derivaților imidazolici din epoxidul **2**

La efectuarea reacției în condiții similare, prezentate pentru 1,2,4-triazol, produsul principal a fost substanța **8** (randament 65%). S-a descoperit, că aplicarea iradierii cu microunde a redus timpul reacției până la 2 ore, cu același randament.

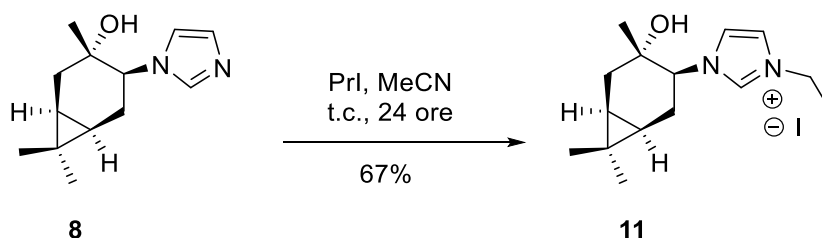
S-a stabilit că cuaternizarea imidazolului **5** cu iodură de metil, într-o soluție de acetonitril, conduce la formarea unui produs uleios **9**. Structura sa rezultă din datele analizei spectrale și elementale.



**Fig. 2.5. Sinteza sării de imidazoliu 10**

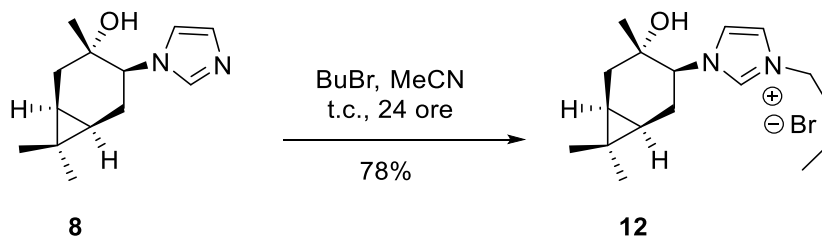
Înlocuirea iodurii de metil cu iodură de etil în reacția de cuaternizare a compusului **8** nu a afectat viteza de reacție, în timp ce randamentul compusului **10** a crescut comparativ cu cel pentru iodura **9**.

Omologul uleios **11** a fost sintetizat cu un randament de 67% prin reacția imidazolului **8** cu iodură de propil (fig. 2.6).



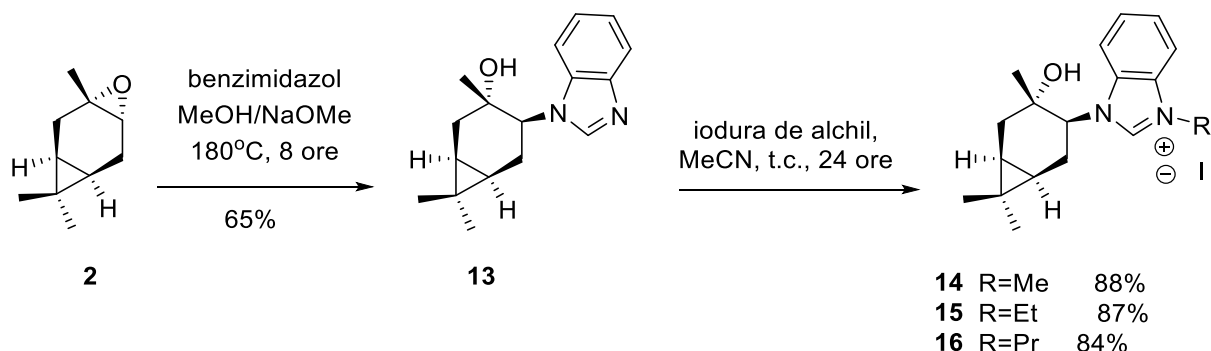
**Fig. 2.6. Sinteza sării de imidazoliu 11**

A prezentat interes posibilitatea de a sintetiza și studia proprietățile fizico-chimice ale analogului funcționalizat cu butil. În acest scop, bromura de butil a fost implicată în reacția de cuaternizare a imidazolului **8**.



**Fig. 2.7. Sinteza sării de imidazoliu 12**

La fel ca sărurile anterioare, bromura de imidazoliu **12** la temperatura camerei este un ulei vâscos, al cărui structură este confirmată prin date spectrale.



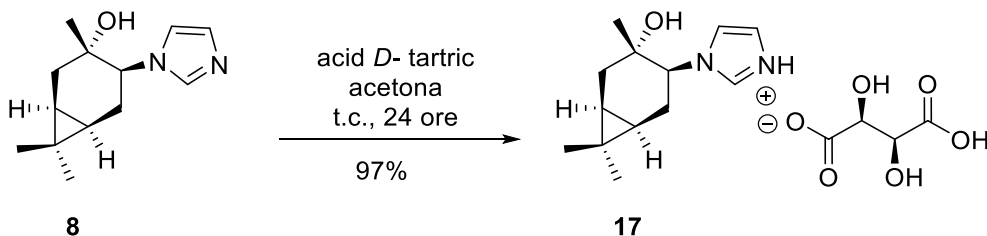
**Fig. 2.8. Sinteza derivaților benzimidazolici din seria caranică**

S-a constatat că încălzirea unui amestec de epoxid **2** și benzimidazol conduce la formarea compusului **13**. Structura sa este dovedită de date spectrale și analitice.

La interacțiunea benzimidazolului **13** cu iodură de metil, iodură de etil și iodură de propil în soluție de MeCN cu randament bun se obțin substanțele **14-16**. Sărurile sintetizate **9-12**, **14-16** se caracterizează prin vâscozitatea înaltă a acestora.

După sinteza produselor de cuaternizare ale imidazolului **8** și benzimidazolului **13** discutate anterior, interesul nostru a fost atras de către studiul posibilității de sinteză a hibrizilor moleculari cu acizi biologic activi. Astfel de materiale deschid noi posibilități în sinteza organică: alegând o combinație adecvată de cation și anion, pot fi controlate pe scară largă polaritatea, capacitatea de solvare și proprietățile catalitice și prin urmare poate fi influențată atât eficiența și selectivitatea reacției, cât și proprietățile biologice.

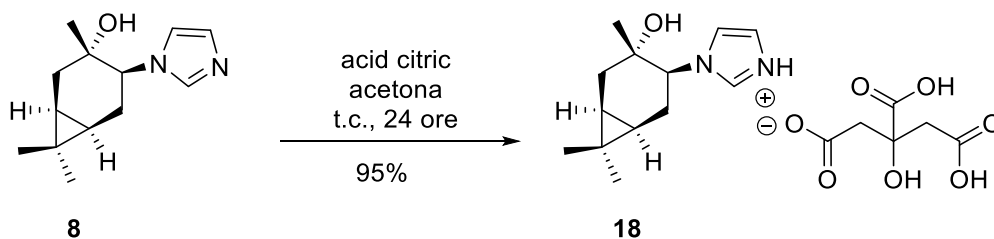
Primul acid ales a fost acidul tartric, care este utilizat în industria alimentară, chimică și farmacologică, iar tartrații sunt utilizați în medicină.



**Fig. 2.9. Sinteza tartratului de 4-imidazolilcaran-3-ol**

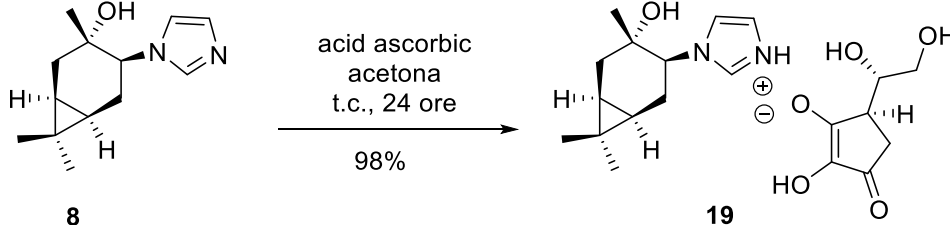
Imidazolul **8** sub acțiunea acidului D-tartric într-o soluție de acetonă în timp de 24 de ore la temperatura camerei, conform analizei CSS, se transformă într-un compus polar, a cărui structură este confirmată de datele analizei elementale, spectroscopiei IR și RMN.

Amestecarea imidazolului **8** cu acid citric în acetonă rezultă într-un produs uleios **18**, caracterizat prin metodele spectrale.



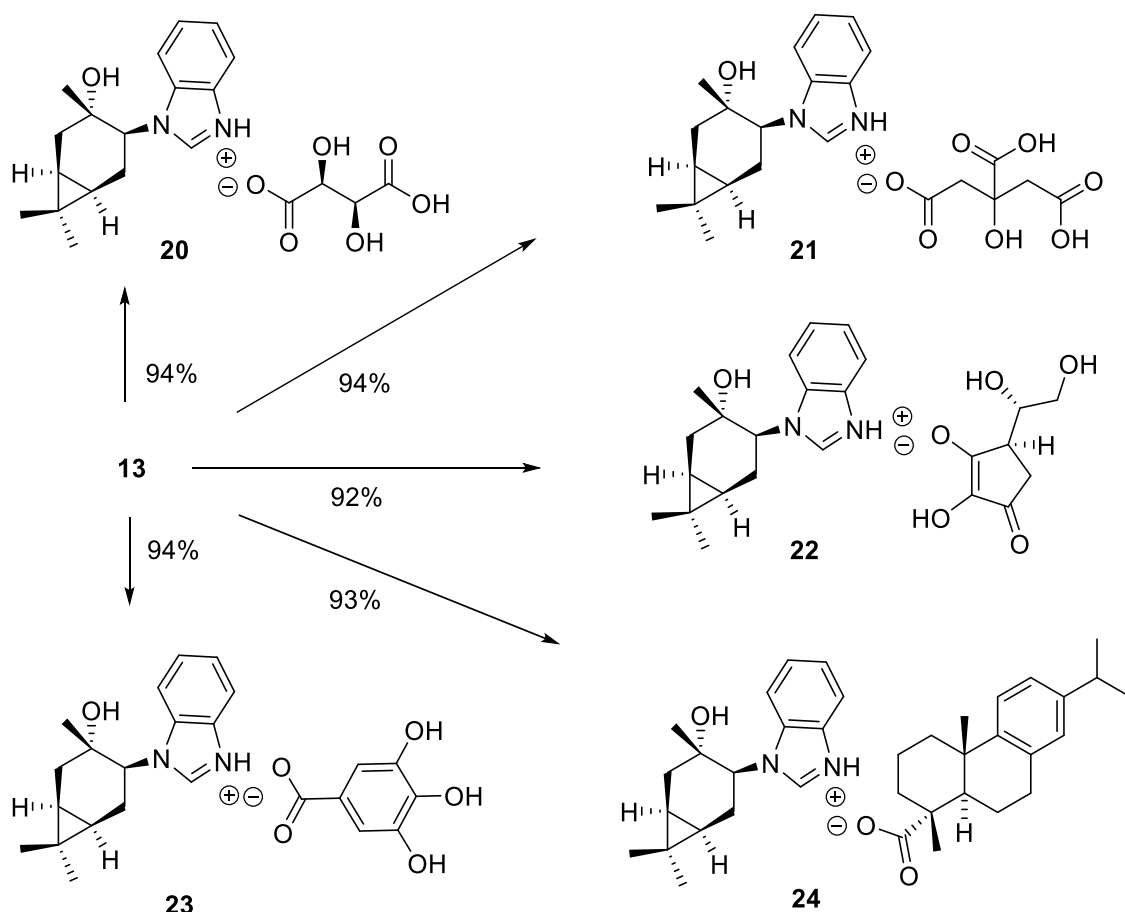
**Fig. 2.10. Sinteza citratului 18**

Imidazolul **8** a fost transformat în ascorbat **19**, folosind acid ascorbic, în condiții similare celor descrise pentru sinteza **17** și **18**. Structura produsului **19** a fost confirmată prin analiza elementală, spectroscopie IR și RMN.



**Fig. 2.11. Sinteza ascorbatului 19**

S-a constatat că înlocuirea imidazolului cu un fragment de benzimidazol în 3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptanolul inițial nu a afectat reacția de interacțiune cu acizi: tartric, citric, ascorbic, galic și dehidroabietic, ceea ce este confirmat de randamentul sporit al produselor uleioase **20-24** (fig. 2.12).



**Fig. 2.12. Sinteza sărurilor organice pe baza 4-benzimidazolilcaran-3-olului**

Pentru a stabili relația dintre structura compușilor sintetizați și activitatea antioxidantă ale acestora pentru fiecare dintre compuși s-a determinat  $EC_{50}$  (jumătatea concentrației maxime efective),  $\sigma$  (numărul de moli de DPPH redus) și ARP (capacitatea antiradicalică) folosind radicalul DPPH [16]. Ca substanțe de referință, s-a utilizat ionolul și acidul ascorbic.

S-a constatat că (+)-3-carena **1**, epoxidul **2**, 4-imidazolil-caran-3-ol **8** și 4-benzimidazolilcaran-3-ol **13** nu manifestă proprietăți antioxidante.

S-a demonstrat [17-19] că, în seria lichidelor ionice din seria imidazoliului **9–12**, activitatea antioxidantă crește cu creșterea lungimii radicalului. O schimbare similară este observată în seria lichidelor ionice din seria benzimidazoliului **14–16**, iar valorile nu sunt semnificativ diferite. Printre sărurile organice ale imidazoliului **17–19** și benzimidazoliului **20–24**, activitatea antioxidantă depinde în totalitate de natura componentei anionice. Astfel, ascorbatele **19** și **22**, precum și galatul **23**, au fost caracterizate ca având cele mai mari valori. Valorile cele mai scăzute au fost determinate pentru sărurile acidului D-tartric **17** și **20**. Citrații **18** și **21**, precum și dehidroabietatul **24**, au prezentat valori apropiate, comparabile cu precursorii.

În concluzie, grupul de cercetare condus de profesorul Christophe Pannecouque din Institutul Rega, a examinat capacitatea sărurilor **20-24** de a inhiba replicarea HIV-1 (tulpina IIIB) și a HIV-2 (tulpina ROD) în celulele MT-4 infectate acut în comparație cu Didanozină precum și citotoxicitatea acestora. S-a constatat că, din întreaga gamă de derivați analizați, sarea acidului tartric **20** prezintă citotoxicitate maximă ( $CC_{50} = 0,297$  mM). Sarea acidului ascorbic **22** prezintă citotoxicitate nesemnificativ mai mică în comparație cu derivatul acidului citric **21** cu  $CC_{50} = 0,204$  mM și, respectiv,  $CC_{50} = 0,196$  mM. Un derivat al acidului dihidroabietic **24** se caracterizează cu un indice de  $CC_{50} = 0,110$  mM, în timp ce valoarea citotoxicității acidului este de două ori mai mică ( $CC_{50} = 0,220$  mM). După trecerea la derivatul acidului galic **23**, citotoxicitatea crește brusc ( $CC_{50} = 0,028$  mM). Această substanță, **23** a afectat replicarea virusurilor la o concentrație de trei ori mai mică decât medicamentul Didanozină, care în combinație cu alte medicamente este utilizat pentru terapia antiretrovirală activă.

### 2.3. Metode de sinteză și analiză a 3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptanolilor cu fragment de imidazol, benzimidazol, 1,2,4-triazol și benzotriazol, precum și a derivaților acestora.

Acest subcapitol cuprinde descrierea procedeelelor experimentale și tehnicilor de lucru, precum și caracteristicile spectrale individuale ale compușilor.

## 3. SINTEZA 3,7,7-TRIMETILBICICLO[4.1.0]HEPTANILOR CU FRAGMENT DE 1,2,3-TRIAZOL, AZIRIDINĂ, PIRIDINĂ, ȘI A DERIVAȚILOR ACESTORA

### 3.1. Sinteza caranilor cu fragmente 1,2,3-triazolice substituie

În vederea căutării de noi abordări pentru generarea unui număr mare de structuri cu potențială aplicare în calitate de medicamente, a devenit utilă chimia “click”, și anume reacția de cicloadiție [3+2] azidă-alchină [20]. Aceasta este concepută ca o imitație a naturii, ce creează compuși din elemente modulare. La începutul acestui studiu nu au fost raportate date cu privire la obținerea 3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptanilor, funcționalizați cu fragmente de 1,2,3-triazoli 1,4-disubstituiți. Pentru soluționarea acestei probleme, s-au obținut azidele izomere **25**, **26**.

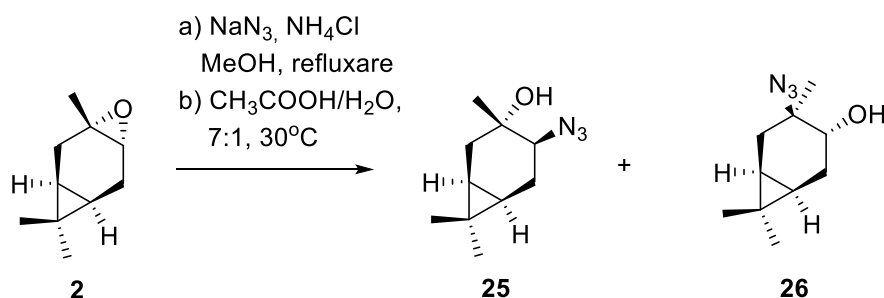
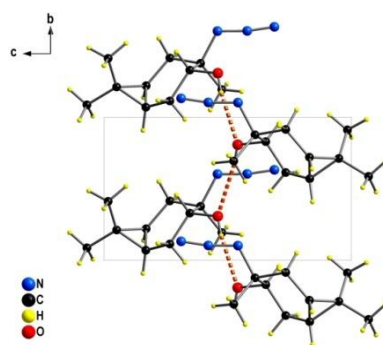


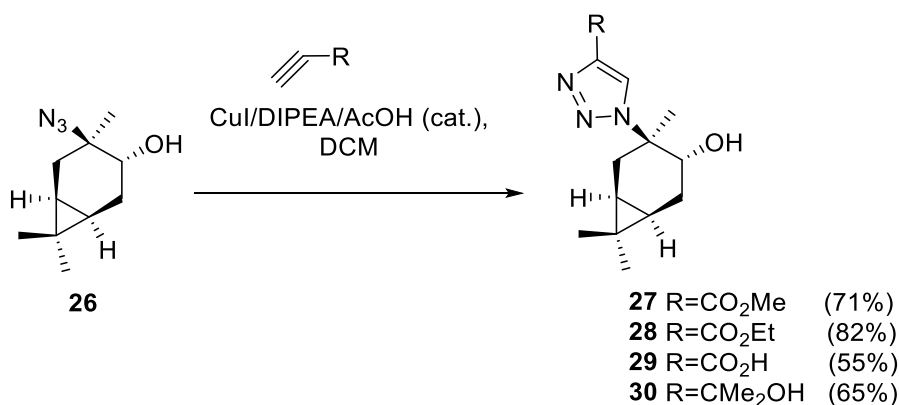
Fig. 3.1. Sinteza azidelor izomere **25**, **26**

Metodele cunoscute pentru sinteza azidelor **25**, **26** includ deschiderea epoxidului **2** cu  $\text{NaN}_3$  în prezența  $\text{NH}_4\text{Cl}$  la refluxare în alcooli sau amestecarea cu  $\text{NaN}_3$  într-o soluție apoasă de acid acetic la  $30^\circ\text{C}$  [21]. Autorii au remarcat că în primul caz se formează un amestec aproximativ egal de azide **25**, **26** (randament total 49%), în timp ce în al doilea caz există o formare regiospecifică a substanței **26** (randament 65%). În aceste condiții, a fost izolată substanța predominantă **26** (randament 74%) cu p.t.  $32^\circ\text{C}$  și substanță uleioasă **25** (randament 15%). Caracteristicile spectrale în combinație cu datele analizei elementale caracterizează substanțele obținute și, totodată, structura **26** este confirmată și prin analiza de difracție cu raze X pe monocristal [22].



**Fig. 3.2. Structura cristalină a azidoalcoholului 26**

În cadrul acestui studiu, a fost cercetată influența naturii azidei și a acetilenei monosubstituie asupra decurgerii reacției de cicloadiție [3+2] azidă-alchină.



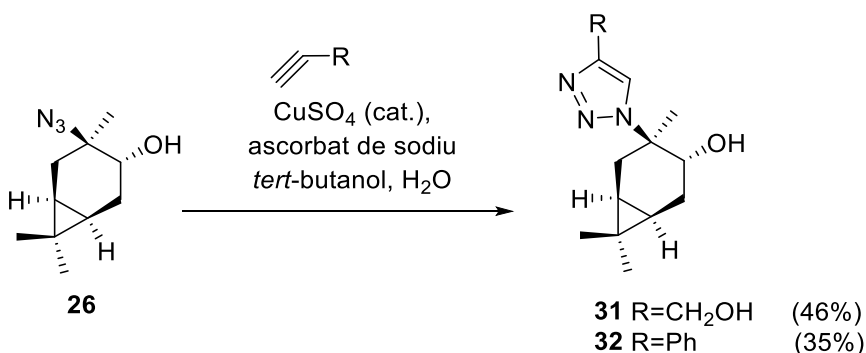
**Fig. 3.3. Reacția azidei 26 cu alchine catalizată de CuI**

Ca și model primar, a fost selectată reacția de interacțiune a azidei **26** cu esterul metilic al acidului propionic. Catalizatorul utilizat în reacție a fost constituit din sistemul CuI: DIPEA: AcOH (1: 2: 0,2), propus pentru prima dată în studiul [23] (fig. 3.3).

Conform datelor spectrale, produsul de reacție este esterul metilic țintă **27** (randament 71%). Înlocuirea esterului metilic cu cel etilic nu a afectat practic nici timpul de reacție (4 ore) nici randamentul produsului țintă **28**. La trecerea la acidul propiolic, timpul de reacție a crescut până la 72 de ore, iar acidul **29** a fost obținut cu un randament de 55%.

De asemenea, a fost cercetat efectul naturii alcoolilor acetilenici asupra reacției de cicloadiție. S-a constatat că înlocuirea grupării carbonil a acidului **29** cu o grupare *gem*-dimetil a influențat favorabil cursul reacției, astfel după 8 ore cu o conversie completă a substanțelor inițiale (datele CSS), formarea substanței **30** a fost observată, cu un randament de 65%. Trebuie de remarcat faptul că înlocuirea grupării *gem*-dimetil cu cea metilenică a afectat negativ cursul reacției de cicloadiție [3+2]. Conform CSS, reacția nu a avut loc nici la temperatura camerei, nici la refluxare.

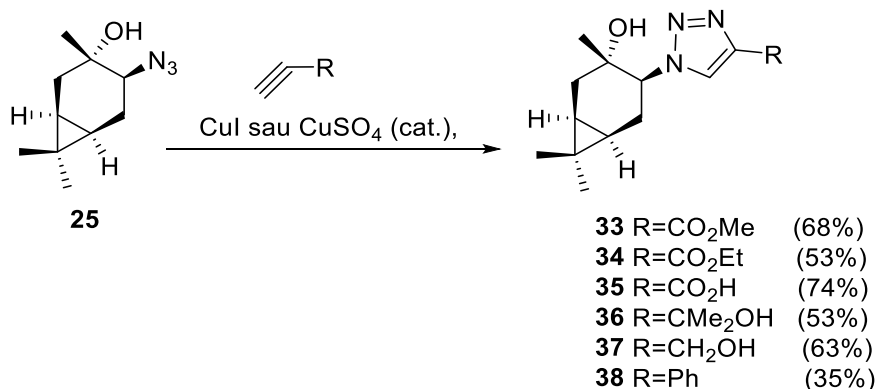
S-a constatat că înlocuirea catalizatorului CuI / DIPEA / AcOH cu CuSO<sub>4</sub> / ascorbat de sodiu și realizarea reacției în *tert*-butanol apos la refluxare timp de 4 ore au contribuit la formarea produsului țintă **31**, conform schemei prezentate în fig. 3.4.



**Fig. 3.4. Reacția azidei 26 cu alchine catalizată de CuSO<sub>4</sub>**

O situație similară a fost observată și în cazul fenilacetilenei. Doar în condiții de refluxare a amestecului de azidă **26**, fenilacetilenă, CuSO<sub>4</sub> și ascorbat de sodiu în *tert*-butanol apos s-a observat formarea aductului **32**.

O altă parte a cercetării este dedicată unui studiu comparativ al influenței poziției azido-grupe în azidoalcooli izomeri **25** și **26** asupra decurgerii reacției de cicloadiție [3+2] cu aceleași acetilene monosubstituie.



**Fig. 3.5. Reacția azidei 25 cu alchine**

În cazul esterului metilic al acidului propiolic, conversia completă a substanțelor inițiale a fost înregistrată după 2 ore (analiza CSS), cu o ușoară scădere a randamentului produsului de reacție în comparație cu izomerul **27**. Conform datelor spectrale, produsul principal de reacție este o substanță polifuncționalizată **33**. La introducerea esterului etilic în reacție, izolat prin metoda cromatografiei preparative în strat subțire de sorbent, a fost obținut compusul optic activ **34** cu un randament de 53%, cu 29% mai mic în comparație cu izomerul **28**.

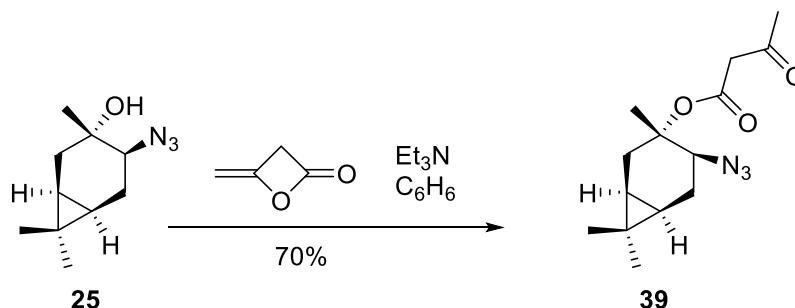
S-a observat o creștere a timpului de reacție între acidul propiolic și azida **25**, în comparație cu esterii corespunzători, care a fost observată și în cazul azidei **26**. Diferența constă în faptul, că substanța țintă **35** a fost obținută cu un randament mai mare cu 19% în comparație cu izomerul **29**.

La trecerea la 2-metilbut-3-înă-2-ol, s-a înregistrat atât o scădere a vitezei de reacție a interacțiunii azidei **25** în comparație cu azida izomerică **26**, cât și a randamentul produsului final (53%). Trebuie menționat că, în conformitate cu datele cromatografiei în strat subțire, conversia completă a fost observată abia după 12 ore, în timp ce în cazul izomerului **26** conversia a durat 8 ore.

S-a constatat că azida **25**, spre deosebire de azida isomerică corespunzătoare **26**, reacționează cu prop-2-în-1-ol, formând produsul **37** cu un randament de 63% în 2 ore. Mai mult decât atât, reacția de cicloadiție [3+2] are loc la temperatura camerei în prezența CuI / DIPEA / AcOH, în timp ce în cazul azidoalcoolului **26**, a fost necesară aplicarea condițiilor mai dure.

Condensarea fenilacetilenei cu azidoalcoolul **25** a avut loc similar azidoalcoolului **26** timp de 8 ore, la refluxare cu CuSO<sub>4</sub> și ascorbat de sodiu în *tert*-butanol apos, și a condus la formarea unui produs cristalin. Datele de spectroscopie RMN, în combinație cu datele din analiza elementală, conduc la structura **38**.

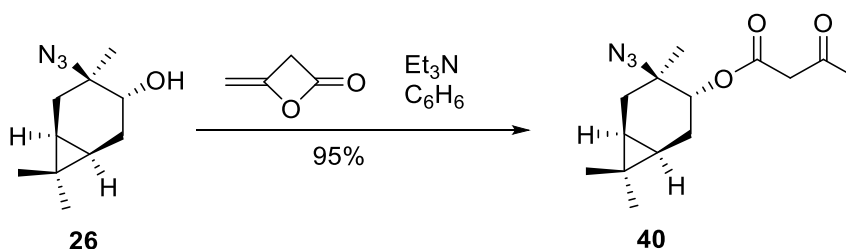
Pentru a dezvolta metodele de sinteză ale 3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptanilor multifuncționalizați cu un fragment de acetalacetat, am studiat reacțiile de adiție a dicetenei la azidocaranolii izomeri corespunzători.



**Fig. 3.6. Reacția azidei 25 cu dicetenă**

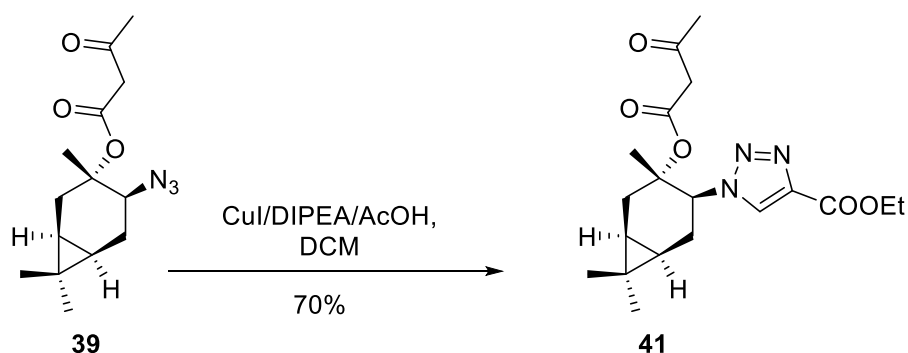
Interacțiunea azidoalcoolului 25 cu dicetenă, catalizată de  $\text{Et}_3\text{N}$ , are loc la temperatura camerei cu formarea acetalacetatului 39.

S-a constatat că agitarea la temperatura camerei a unui amestec echimolar de azidoalcool 26 cu dicetenă, în prezența unei cantități catalitice de trietilamină într-o soluție benzenică conduce la formarea acetalacetatului 40 cu un randament înalt.



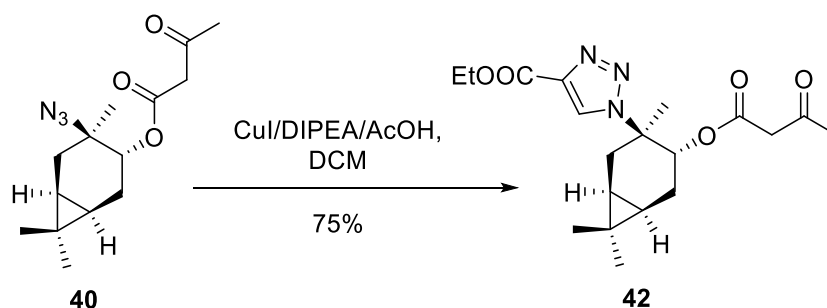
**Fig. 3.7. Interacțiunea azidei 26 cu dicetenă**

Înlocuirea grupei azidice cu 1,2,3-triazol-4-carboxilat de etil în condiții similare cu sinteza triazolilor, folosind sistemul catalitic  $\text{CuI}$  /  $\text{DIPEA}$  /  $\text{AcOH}$  în clorură de metilen a permis obținerea substanței 41.



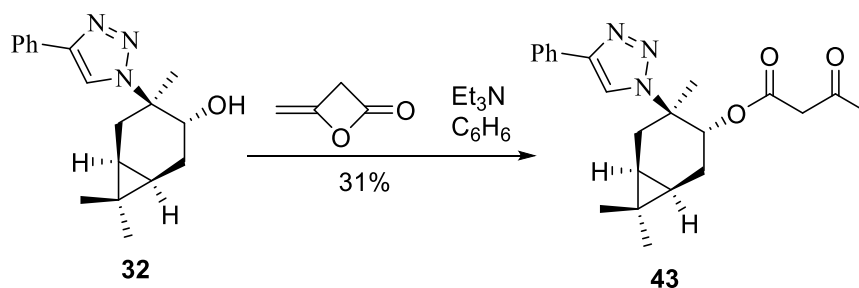
**Fig. 3.8. Reacția de obținere a triazolului 41**

Într-un mod similar, pornind de la esterul **40**, a fost posibilă obținerea de etil 3,7,7-trimetil-4-(3-oxobutanoiloxi)biciclo[4.1.0]heptan-3-il-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilat **42** cu un randament de 75%.



**Fig. 3.9. Reacția de obținere a triazolului 42**

Trebuie menționat că nu s-a reușit obținerea esterilor acetilacetici triazolici substituiți cu fenil **39** și **40** în condițiile menționate anterior. Obținerea esterului **43** a devenit posibilă în urma esterificării caranolului **32** cu dicetenă.



**Fig. 3.10. Interacțiunea triazolului 32 cu dicetenă**

### 3.2. Sinteza derivaților simetrici și asimetrici ai acidului 2,6-dimetilpiridin-3,5-dicarboxilic cu fragmente ale caranului funcționalizat

Este cunoscut faptul, că esterul acetilacetic se condensează cu aldehide și acetat de amoniu, formând dihidropiridinele corespunzătoare [24].

În prezenta lucrare a fost cercetată posibilitatea realizării acestei reacții, folosind ca exemplu esteri acetilacetici din seria caranică. S-a constatat că interacțiunea esterului acetilacetic **40** cu formalină și acetat de amoniu în raport de 1 : 0,5 : 5 la temperatura camerei se finalizează în 24 de ore cu formarea unei substanțe uleioase. Datele spectrale, obținute împreună cu rezultatele analizei elementale, indică structura **44**.

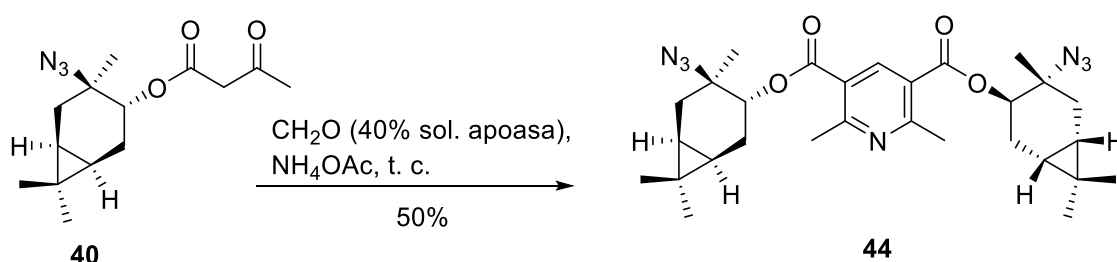


Fig. 3.11. Sinteza produsului simetric **44**

Reacția de condensare a esterului izomeric **39** a fost efectuată în mod similar, ceea ce a condus la obținerea unui ester simetric 2,6-dimetilpiridin-3,5-dicarboxilic **45**.

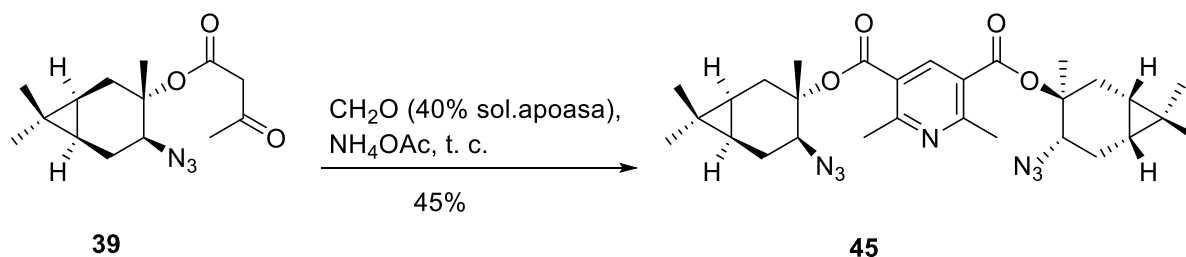
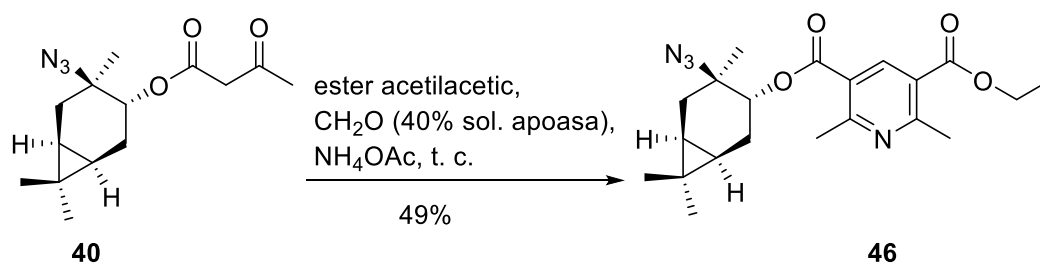


Fig. 3.12. Sinteza produsului simetric **45**

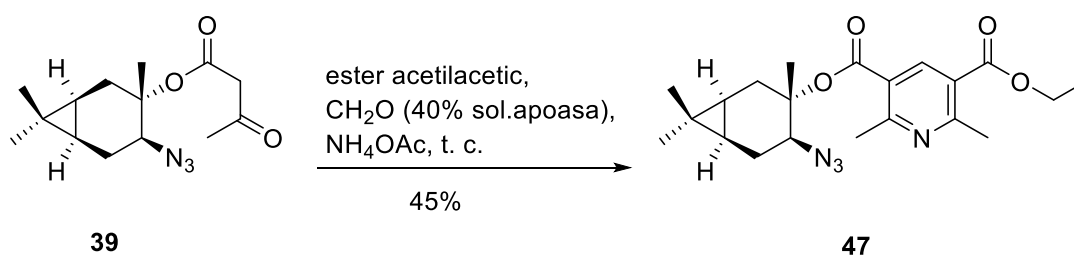
Am cercetat posibilitatea sintezei esterilor asimetrici ai acidului 2,6-dimetilpiridin-3,5-dicarboxilic bazat pe esterul acetilacetic **40**, formalină și acetat de amoniu, în raport de 1 : 0,5 : 0,5 : 5.



**Fig. 3.13. Sinteza produsului asimetric 46**

După 7 ore de agitare a amestecului de reacție la temperatura camerei, conform CSS, s-a observat o conversie completă a substanței **40**. O substanță uleioasă galben-verde **46** a fost izolată prin cromatografie preparativă în strat subțire de silicagel. Structura acesteia a fost confirmată cu ajutorul datelelor spectrale și ale rezultatelor analizei elementale.

A prezentat interes folosirea acetilacetatului izomeric **39** la această reacție.

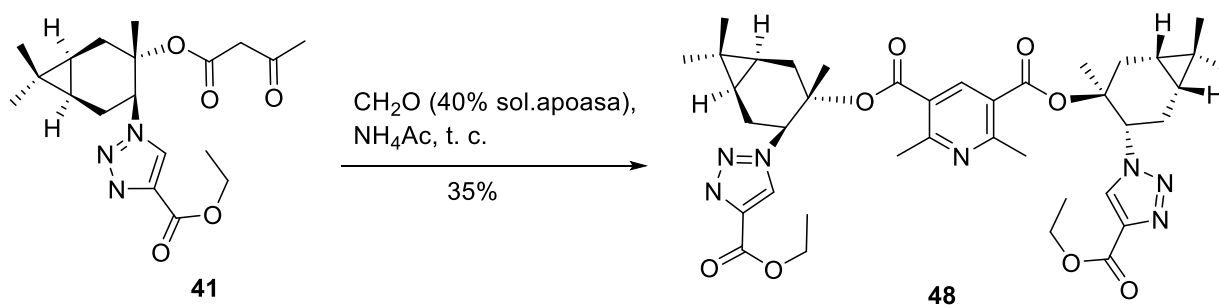


**Fig. 3.14. Sinteza produsului asimetric 47**

Condensarea acetilacetatului **39** cu ester acetilacetic are loc la temperatura camerei timp de 8 ore și conduce la produsul **47**.

S-a demonstrat că esterii acetilacetici funcționalizați **41**, **42** sunt convenabili pentru construcția derivaților simetrici ai acidului 2,6-dimetilpiridin-3,5-dicarboxilic.

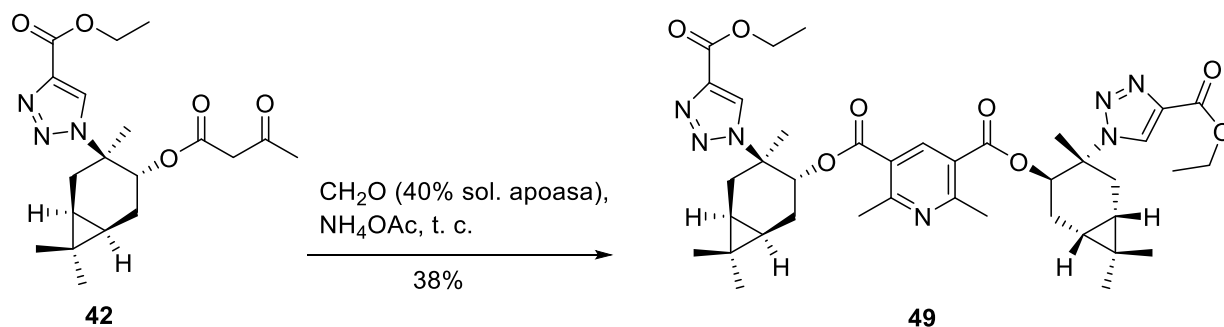
Heterociclizarea acetilacetatului **41** se realizează la temperatura camerei prin reacție cu formalină și acetat de amoniu (fig. 3.15).



**Fig. 3.15. Sinteza produsului simetric 48**

În baza datelor spectroscopiei IR, RMN și analizei elementale, s-a ajuns la concluzia că în condițiile de reacție indicate se formează o substanță nouă **48**.

Aceeași reacție cu implicarea acetilacetatului **42** permite obținerea *bis*-produsului **49** conform schemei (fig. 3.16).



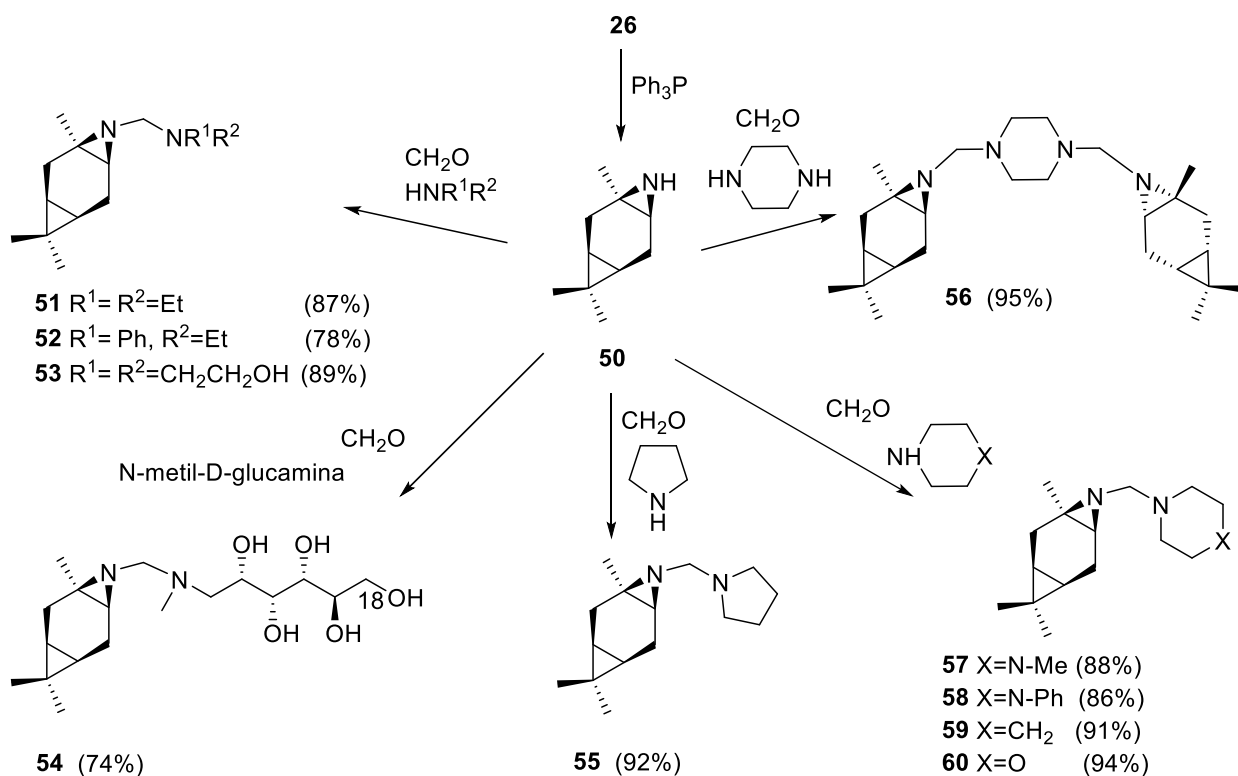
**Fig. 3.16. Sinteza *bis*-produsului 49**

Astfel, am constatat că esterii acetilacetici din seria caranului se condensează cu formaldehidă și acetat de amoniu în soluție metanolică la temperatura camerei, cu formarea esterilor acidului 2,6-dimetilpiridin-3,5-dicarboxilic, fără etapa suplimentară de oxidare a esterilor intermediari corespunzători ai acidului 2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilic, așa cum a fost menționat anterior de alți autori [24]. O astfel de transformare poate fi reprezentată ca un proces în prima etapă a căruia se formează dihidropiridina, care este oxidată până la piridina corespunzătoare, în timp ce poziția fragmentului de ester acetilacetic nu are efect evident asupra progresului reacției.

### 3.3. Sinteza unor aminoalchilaziridine în baza derivaților caranului

La început au fost descrisă o serie de aziridine caranice, în timp ce datele privind sinteza derivaților aminoalchilați, precum și cercetarea proprietăților biologice nu au fost găsite în literatură. Aziridina **50** necesară pentru aminoalchilare ulterioară a fost obținută prin reacția azidoalcoolului **26** cu  $\text{Ph}_3\text{P}$  (randament 65%), în timp ce azidoalcoolul **25** în aceleași condiții nu permite obținerea aziridinei corespunzătoare.

S-a constatat că la interacțiunea aminei **50** cu formalina în combinație cu amina secundară corespunzătoare rezultă compuși **51-60** [25, 26].



**Fig. 3.17. Schema reacțiilor de aminoalchilare a aziridinei 50**

Compușii sintetizați au fost testați de grupul condus de profesorul Christophe Pannecouque, cu scopul determinării capacității lor de a inhiba replicarea HIV-1 (tulpina IIIB) și HIV-2 (tulpina ROD) în celulele MT-4 infectate acut, cu determinarea paralelă a citotoxicității lor în aceleași celule. Regretabil, niciunul dintre compușii testați nu a afectat replicarea virusurilor la concentrații mai mici decât cele citotoxice ( $\text{CC}_{50}$  de la 0,04 la 0,74 mM).

#### 3.4. Metode de sinteză și analiză a 3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptanilor cu fragment de 1,2,3-triazol, aziridină, piridină, precum și a derivaților acestora.

Acest subcapitol cuprinde descrierea procedeelelor experimentale și tehnicilor de lucru, precum și caracteristicile spectrale individuale ale compușilor.

## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

1. Au fost elaborate metode de sinteză selectivă și au fost cercetate proprietățile noilor derivați cu conținut de azot ai 3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptanilor din (+)-3-carena. Au fost propuse abordări sintetice pentru a extinde gama de compuși heterociclici chirali cu grupări funcționale cu legături carbon-oxigen, carbon-azot, convenabile pentru transformări ulterioare (capitolul 2, §3).
2. A fost propusă o metodă optimă pentru epoxidarea (+)-3-carenei, care constă în utilizarea  $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanodimensional într-o soluție de 7% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> în AcOEt. A fost studiat specificul reacției interacțiunii oxiranului sintetizat cu 1*H*-1,2,4-triazol, benzotriazol, benzimidazol și imidazol, inclusiv în condițiile non-convenționale de iradiere cu microunde. Produsele obținute au făcut posibilă sintetizarea unei serii de lichide ionice chirale și hibrizi moleculari pentru care a fost evidențiată prezența proprietăților antioxidante și a activității anti-HIV (capitolul 2, §1, 2).
3. A fost propusă o metodă de sinteză a esterilor acidului 2,6-dimetilpiridin-3,5-dicarboxilici din seria caranului, ocolind etapa de oxidare a esterilor corespunzători ai acidului 2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilic, care diferă de sintezele bazate pe utilizarea esterului acetilacetic (capitolul 3, §2).
4. Pentru prima dată în baza reacției “click” de cicloadiție azidă-alcină [3+2] cu utilizarea azidocaranolilor și acetilenelor monosubstituite, a fost elaborată metoda de sinteza 3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptanolilor izomeri și esterilor acetilacetici ai acestora cu fragment de 1,2,3-triazol 1,4-disubstituit (capitolul 3, §1).
5. A fost prezentată sinteza aziridinelor aminoalchilate din seria caranică în urma condensării aziridinei caranice cu formalină și amine secundare, pentru care s-a stabilit nivelul de inhibare a replicării HIV-1 (tulpina IIIB) și HIV-2 (tulpina ROD) în celulele MT-4 infectate acut, cu o determinare paralelă a citotoxicității lor în aceleași celule (capitolul 3, §3).

Rezultatele obținute în această lucrare au permis formularea următoarelor **recomandări**:

1. Metodele dezvoltate de transformări chimice ale monoterpenei (+)-3-carena pot găsi o aplicare practică în dezvoltarea de noi metode pentru sinteza compușilor organici chirali din seria 3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptanilor substituiți.
2. Utilizarea sistemului patentat de epoxidare a  $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanodimensional cu o soluție de 7% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> în AcOEt oferă posibilitatea utilizării repetate a catalizatorului, menținând totodată randamentul și puritatea produsului, poate fi recomandată pentru obținerea altor substanțe organice cu conținut de oxigen de importanță practică.

3. Analiza datelor privind citotoxicitatea, activitatea anti-HIV și antioxidantă a derivaților cu conținut de azot din seria 3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptanilor au evidențiat substanțe promițătoare pentru cercetări suplimentare aprofundate cu scopul creării noilor tipuri de medicamente pentru terapia antiretrovirală activă și de interes pentru industria farmaceutică a Republicii Moldova.

## BIBLIOGRAFIE

1. DUCA, GH., MACAEV, F. *Compounds and materials for drug development and biomedical applications*. București-Brăila: Editura Academiei Române-Editura Istros, 2018. 307 p. ISBN 978-973-27-2944-1.
2. МАКАЕВ, Ф.З., ЖУНГИЕТУ, Г.И. Химия фармацевтических препаратов. Saarbrücken, Deutschland: Palmarium Academic publishing, 2015. 585 с. ISBN 13:978-3-659-60059-3.
3. AGAFONCEV, A.M., et al. Microwave assisted syntheses of 4-amino-carane-3-ols from 3,4- epoxycarane and heterocyclic amines. In: *Current Microwave Chemistry*, 2018, vol. 5, nr. 1, pp. 54. DOI: <https://doi.org/10.2174/2213335604666171129154210>.
4. BAUDEQUIN, C., et al. Chiral ionic liquids, a renewal for the chemistry of chiral solvents? Design, synthesis and applications for chiral recognition and asymmetric synthesis. In: *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, vol. 16, nr. 24, pp. 3921–3945. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2005.10.026>.
5. WINKEL, A., et al. Recent advances in the synthesis and application of chiral ionic liquids. In: *Synthesis*, 2008, nr. 7, pp. 999-1016. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2008-1066986>.
6. BICA, K., GAERTNER, P. Applications of chiral ionic liquids. In: *European Journal of Organic Chemistry*, 2008, nr. 19, pp. 3235–3250. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejoc.200701107>.
7. FEDER-KUBIS, J., TOMCZUK, K. The effect of the cationic structures of chiral ionic liquids on their antimicrobial activities. In: *Tetrahedron*, 2013, vol. 69, nr. 21, pp. 4190-4198. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.03.107>.
8. JAIN, A., PIPLANI, P. Exploring the Chemistry and Therapeutic Potential of Triazoles: A Comprehensive Literature Review. In: *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2019, vol. 19, nr. 16, pp. 1298-1368(71). DOI: <https://doi.org/10.2174/138955751966619031216260>.
9. КУРЛАТ С.Н. Синтез, цитотоксичность, антиоксидантная и анти-ВИЧ активность новых бензо- и имидазолиевых солей на основе (+)-3-карена. В: *Известия Уфимского научного центра РАН*, 2019, No 4, с. 60–63. DOI: <https://doi.org/10.31040/2222-8349-2019-0-4-60-63>, ISSN: 2222-8349.
10. NAGESHWAR, D., MURALIMOHAN, R.D., ACHARYULU P.V.R. Terpenes to ionic liquids: synthesis and characterization of citronellal-based chiral ionic liquids. In: *Synthetic Communications*, 2009, vol. 39, nr. 18, pp. 3357–3368. DOI: <https://doi.org/10.1080/00397910902768226>.
11. FEDER-KUBIS, J., et al. Renewable sources from plants as the starting material for designing new terpene chiral ionic liquids used for the chromatographic separation of acidic enantiomers. In: *RSC Advances*, 2017, vol. 7, nr. 51, pp. 32344–32356. DOI: <https://doi.org/10.1039/C7RA03310A>.
12. PERNAK, J., et al. Synthesis and properties of chiral imidazolium ionic liquids with a (1R,2S,5R)-(-)-menthoxymethyl substituent. In: *New Journal of Chemistry*, 2007, vol. 31, nr. 6, pp. 879–892. DOI: <https://doi.org/10.1039/B616215K>.
13. МАКАЕВ, Ф.З., ВЛАД, Л.А., БЕЦ, Л.П. Синтез оптически активных ионных жидкостей имидазолиевого ряда из (+)-3-карена. В: *Химия природных соединений*, 2012, т. 6, с. 862-865. ISSN 0023-1150.
14. CURLAT, S., et al. Synthesis and stereochemistry of the 1,2-hydroxyl-amino derivatives of (1S,6R)-3,7,7-trimethylbicyclo[4.1.0]hept-3-ene. In: *The 21<sup>th</sup> ICSI National Conference "Progress in Cryogenics and Isotopes Separation"*. October 19-21, Calimanesti-Caciulata, Romania, 2016, pp. 73-74. ISBN 978-606-8840-00-0.

15. CURLAT, S., et al. Molecular diversity from nitrogen organic salts: preparation of novel scaffolds and focused targets. In: *9<sup>th</sup> International conference on materials science and condensed matter physics*. September 25-28, 2018, Chişinău, Moldova, 2018, pp. 94. ISBN 978-9975-142-35-9.
16. SECARA, N., et al. Observations on the antioxidant activity of novel dihydroxyfumaric acid derivatives. In: *Chemistry Journal of Moldova*, 2010, vol. 5, nr. 2, pp. 59-67. DOI: [https://doi.org/10.19261/cjm.2010.05\(2\).08](https://doi.org/10.19261/cjm.2010.05(2).08).
17. CURLAT, S., et al. Antioxidant activity by DPPH radical scavenging method of (1S,3S,4S,6R)-4-(1H-imidazol-1-yl)-3,7,7-trimethylbicyclo[4.1.0]heptan-3-ol derivatives. In: *XXIII International scientific and practical conference of young scientists and students «Topical issues of new drugs development»*. NUPh, Kharkiv, Ukraine, 2016, pp. 19-20. ISSN 2616-6615.
18. MACAEV, F., ş. a. Un nou antioxidant: 3-etil- 1-{(1R,3S,4S,6S)-4-hidroxi-4,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptan-3-il)}-1H-imidazol-3-iu (S)-2-[(S)-1,2-dihidroxietyl]-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-olat. In: *Farmacia – centru al interdisciplinarităţii ştiinţelor vieţii*. Bucureşti, România, 2016, ID: 91, pp. 75.
19. ПОГРЕБНОЙ, С.И., КУРЛАТ, С.Н., МАКАЕВ, Ф.З. Функциональные ионные жидкости: от прогнозирования свойств к перспективе применения. В: *III Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, 17-20 мая 2017, Россия. Уфа, 2017, с. 116-117. ISBN 9875747738393.
20. LAHANN, J. *Click chemistry for biotechnology and materials science*. John Wiley & Sons, Ltd., 2009, 411 p. ISBN 9780470748862.
21. БАКАЛЕЙНИК, Г.А., и др. Синтез и структура стереоизомерных азидоспиртов из  $\alpha$ - и  $\beta$ -эпоксикаранов. В: *Журнал общей химии*, 1992, т. 62. № 3, с. 655-660. ISSN 0044-460X.
22. CURLAT, S., et al. New synthesis, molecular and crystal structure of (1R,3R,4R,6S)-4-azido-4,7,7-trimethylbicyclo[4.1.0]heptan-3-ol. In: *Abstracts of Communications of the International Conference „П'ятнадцата наукова конференція “Львівські хімічні читання - 2015”*. Poster, 24-27 may 2015, Liviv, Ukraine, 2015, p. 18.
23. SHAO, C., et al. Acid-base jointly promoted copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. In: *Journal of Organic Chemistry*, 2011, vol. 76, nr. 16, pp. 6832-6836. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo200869a>.
24. JING-JING, X., GUAN-WU, W. One-pot synthesis and aromatization of 1,4-dihydropyridines in refluxing water. In: *Synthesis*, 2005, vol. 14, nr. 4, pp. 2379-2383. DOI: <https://doi.org/10.1002/chin.200604136>.
25. КУРЛАТ, С.Н. Синтез хиральных бис-аминов из (1S,6R)-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гепт-3-ена. В: *III Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, 17-20 мая 2017, Уфа, Россия, 2017, с. 112-113. ISBN 9875747738393.
26. CURLAT, S.N., et al. Synthesis of aminoalkylated aziridines based on (+)-3-carene. *Chemistry of Natural Compounds*, 2019, vol. 55, nr. 2, pp. 269-274. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10600-019-02664-0>.

## LISTA PUBLICAȚIILOR AUTORULUI LA TEMA TEZEI

### Articole în reviste științifice

1. **CURLAT, S.N.**, BARBA, A.N., BOLDESCU, V.V., PANEKOK, K., MACAEV, F.Z. Synthesis of aminoalkylated aziridines from (+)-3-carene. In: *Chemistry of Natural Compounds*, 2019, vol. 55, nr. 2, pp. 269–274. DOI: <https://doi.org/10.1007%2Fs10600-019-02664-0>.
2. **CURLAT, S.** Recent studies of (+)-3-carene transformations with the retention of the native framework. In: *Chemistry Journal of Moldova*, 2019, vol. 14, nr. 2, pp. 32-55. DOI: <https://doi.org/10.19261/cjm.2019.616>.
3. WEI, S., SCHMID, B., MACAEV, F.Z., **CURLAT, S.N.**, MALKOV, A.V., TSOGOEVA, S.B. One-pot synthesis of (*R*)-convolutamydine A involving *in situ* chiral organocatalyst formation. In: *Asymmetric Catalyst*, 2014, vol. 1, p. 40-45. DOI: <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.5105.0402>.
4. **КУРЛАТ, С.Н.** Синтез, цитотоксичность, антиоксидантная и анти-ВИЧ активность новых бензо- и имидазолиевых солей на основе (+)-3-карена. В: *Известия Уфимского научного центра РАН*, 2019, № 4, с. 60–63. DOI: <https://doi.org/10.31040/2222-8349-2019-0-4-60-63>, ISSN 2222-8349.

### Teze la conferințe științifice

5. LOGHINA, L., IAKOVLEVA, A., **CURLAT, S.**, MACAEV, F., VLCEK, M. Chiral *N,N'*-disubstituted thioureas as a green sulfur source for the synthesis of highly photoluminescent Cd<sub>0.2</sub>Zn<sub>0.8</sub>S quantum dots. In: *2<sup>nd</sup> Euro chemistry conference*, June 17-19, 2019, Valencia, Spain, p.37.
6. BOLDESCU, V., **CURLAT, S.**, POGREBNOI, S., SMETANSCAIA, A., UNCU, L., VALICA, V., MACAEV, F. Molecular architecture of ionic liquids with anticancer activity, antioxidant, and photosensibilizing properties. In: *Book of Abstracts. VI International Conference, Chemistry, structure and function of biomolecules*. Minsk, Belarus, 2018, p. 22-24.
7. **КУРЛАТ, С.Н.**, БОЛДЕСКУ, В.В., МАКАЕВ, Ф.З. Синтез новых *N*-замещённых производных 1,2,4-триазола и бензтриазола на основе (+)-3-карена. В: *IV Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, Уфа, Россия, 2018, с. 163-165. ISBN 9875747738393.
8. БОЛДЕСКУ, В.В., **КУРЛАТ, С.Н.**, ПОГРЕБНОЙ, С.И., СМЕТАНСКАЯ, А.Ф., УНКУ, Л.В., ВАЛИКА, В.В., МАКАЕВ, Ф.З. Ионные жидкости в синтезе биоактивных материалов. В: *IV Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, Уфа, Россия, 2018, с. 8-9. ISBN 978-5-74774636-7.
9. **КУРЛАТ, С.Н.** Синтез хиральных бис-аминов из (1*S*,6*R*)-3,7,7-триметилбисцикло[4.1.0]гепт-3-ена. В: *III Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, Уфа, Россия, 2017, с. 112-113. ISBN 9875747738393.
10. **CURLAT, S.** BARBĂ, A., GORINCIOI, E., MACAEV, F. (+)-3-Carene based diastereomeric P\*-chiral phosphates. In: *Humbold Kolleg. Multidisciplinarity in Modern Science for the Benefit of Society*. Chişinău, Moldova, 2017, p. 43-44. ISBN 978-9975-9787-1-2.
11. ПОГРЕБНОЙ, С.И., **КУРЛАТ, С.Н.**, МАКАЕВ, Ф.З. Функциональные ионные жидкости: от прогнозирования свойств к перспективе применения. В: *III Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, Уфа, Россия, 2017, с. 116-117. ISBN 9875747738393.
12. **CURLAT, S.**, DUCA, Gh., VALICA, V., MACAEV, F. Antioxidant activity by DPPH radical scavenging method of (1*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-4-(1*H*-imidazol-1-yl)-3,7,7-trimethylbicyclo[4.1.0]heptan-3-ol derivatives. In: *XXIII International scientific and practical*

conference of young scientists and students. «Topical issues of new drugs development». NUPh, Kharkiv, Ukraine, 2016, p. 19-20. ISSN 2616-6615.

13. **CURLAT, S.**, LOGHINA, L., BARBA, A., GORINCIOI, E., MACAEV, F. Synthesis and stereochemistry of the 1,2-hydroxyl-amino derivatives of (1S,6R)-3,7,7-trimethylbicyclo[4.1.0]hept-3-ene. In: *The 21th ICSI National Conference "Progress in Cryogenics and Isotopes Separation"*. October 19-21, 2016, Calimanesti-Caciulata, Romania, p. 73-74. ISBN 606884000X.

14. MACAEV, F., **CURLAT, S.**, BARBA, A. <sup>31</sup>P NMR investigation of new P\*-chiral phosphates. In: «*NANO-2016. Ethical, Ecological and Social Problems of Nanoscience and Nanotechnologies*». Kishinev, 2016, p. 34.

15. MACAEV, F., **CURLAT, S.**, DUCA, GH., VALICA, V., MAZUR, E., DONICI, E. Un nou antioxidant: 3-etil-1-[(1R,3S,4S,6S)-4-hidroxi-4,7,7-trimetilbicyclo[4.1.0]heptan-3-il)]-1H-imidazol-3-ii (S)-2-[(S)-1,2-dihidroxietil]-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-olat. In: *Farmacia – centru al interdisciplinarității științelor vieții*. București, România. 2016, ID: 91, p. 75.

16. SUCMAN, N., RADUL, O., **CURLAT, S.**, BARBA, A., POGREBNOI, S., MACAEV, F. Amine catalyzed reactions of isatins with acetone and 3-hydroxy-2-oxindoles. In: *Abstracts of Communications of the International Conference „П’ятнадцята наукова конференція “Львівські хімічні читання - 2015”*. Liviv, Ukraine, 2015, p. 23.

17. **CURLAT, S.**, LOGHINA, L., DRAGALIN, I., MACAEV, F. Low cost synthesis of (+)-3-carene oxide. In: *Abstracts of Communications of the International Conference „П’ятнадцята наукова конференція “Львівські хімічні читання - 2015”*. Liviv, Ukraine, 2015, p. 20.

18. **CURLAT, S.**, PRODIUS, D., BARBA, A., MACAEV, F. New synthesis, molecular and crystal structure of (1R,3R,4R,6S)-4-azido-4,7,7-trimethylbicyclo[4.1.0]heptan-3-ol. In: *Abstracts of Communications of the International Conference „П’ятнадцята наукова конференція “Львівські хімічні читання - 2015”*. Poster, Liviv, Ukraine, 2015, p. 18.

19. **CURLAT, S.**, BARBA, A., MACAEV, F. Synthesis of 1,2,3-triazoles from (1R,3R,4R,6S)-4-azido-3,7,7-trimethylbicyclo[4.1.0]heptan-3-ole. In: *International Conference "Achievements and perspectives of modern chemistry"*, October, 9-11, 2019, Chisinau, Republic of Moldova, p. 215. ISBN 978-9975-62-428-2.

20. **CURLAT, S.**, BARBA, A., BOLDESCU, V., MACAEV, F. New 1,4-substituted 1,2,3-triazoles from (1S,3S,4S,6R)-4-azido-3,7,7-trimethylbicyclo[4.1.0]heptan-3-ole. In: *International Conference "Achievements and perspectives of modern chemistry"*, October, 9-11, 2019, Chisinau, Republic of Moldova, p. 216. ISBN 978-9975-62-428-2.

21. **CURLAT, S.** SUCMAN, N., STINGACI, E., POGREBNOI, S., BOLDESCU, V., STEFANET, V., VALICA, V., UNCUL, L., KRAVTSOV, V., BACA, S., MACAEV, F. Molecular diversity from nitrogen organic salts: preparation of novel scaffolds and focused targets. In: *9th International conference on materials science and condensed matter physics*. Chișinău, Moldova, 2018, p. 94. ISBN 987-9975-142-35-9.

22. STINGACI, E.P., POGREBNOI, S.I., BOLDESCU, V.V., DRAGALIN, I.P., **CURLAT, S.N.**, MACAEV, F.Z. Tunable —ionic liquids and nanocrystalline metal oxides architectures: challenges, strategies, applications. In: *7th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Applied Physics of the Academy of Sciences of Moldova*. September 16-19, Chișinău, Moldova, 2014, Book of abstr. Chișinău, 2014, p. 128-129.

23. **CURLAT, S. N.** Nanocrystalline alumina catalyzed stereoselective formation of (+)-3-carene oxide. In: *7th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Applied Physics of the Academy of Sciences of Moldova*. September 16-19, Chișinău, Moldova, 2014. Book of abstr. Chișinău, 2014, DSCM 8P, p.143.

24. **CURLAT, S.** Aplicarea derivaților a (+)-3-carenei ca catalizator în sinteza antipozilor optici a convolutamidinei A. In: *“Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători”*. Chișinău, Moldova, 2015, p.49. ISBN 978-9975-3036-4-4.

**Brevete de invenții**

25 MACAEV, Fliur., **CURLAT, Serghei**; LOGINA, Ludmila. Catalizator de epoxidare heterogenă a (+)-3-carenei. Brevet de invenție № 4364 (MD). Institutul de Chimie. Nr. depozit: a 2015 0016. Data depozit: 2015.02.17. Publicat 2015.08.31. In: BOPI. 2015, nr. 8, pp.24-25.

## ADNOTARE

**Curlat Serghei, “Sinteza și cercetarea derivaților cu conținut de azot ai 3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptanilor din (+)-3-careină”. Teza de doctor în științe chimice. or. Chișinău, Republica Moldova 2021.**

**Structura tezei:** introducere, lista abrevierilor, sinteza literaturii în domeniu, descrierea rezultatelor propriilor cercetări, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 138 de referințe, 122 pagini de text de bază, 73 figuri, 6 tabele, rezultatele obținute au fost publicate în 25 de lucrări științifice.

**Cuvinte-cheie:** (+)-3-careină, epoxidare, cuaternizare, lichide ionice chirale, cicloadiție, 1,2,3-triazoli, *bis*-amine, 2,6-dimetilpiridin-3,5-dicarboxilați.

**Scopul lucrării:** prezenta lucrare este dedicată elaborării și realizării strategiei de sinteză, precum și determinării relației structură-activitate pentru 55 de compuși noi din grupa derivaților azotați ai 3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptanilor din (+)-3-careină.

**Obiectivele cercetării:** Elaborarea metodei practice de epoxidare a (+)-3-careinei, elucidarea condițiilor optime de deschidere regioselectivă a *trans*-epoxidului cu amine heterociclice, cercetarea particularităților reacțiilor de cuaternizare a compușilor obținuți, studiul reacțiilor “click” de cicloadiție a alchinelor terminale la azidocaranoli izomeri, extinderea aplicabilității reacției de aminoalchilare cu folosirea aziridinei din seria caranului.

**Noutatea și originalitatea științifică:** implementarea metodei ecologic inofensive de epoxidare a (+)-3-careinei. Obținerea seriei aminelor funcționalizate cu fragment caranic, caracterizarea structurii și proprietăților acestora. Introducerea grupării azidice în scheletul caranic a făcut posibilă atât cercetarea aplicabilității reacției de tip “click” de cicloadiție azidă-alchină în acest caz, cât și obținerea aziridinelor din seria caranului.

**Problema științifică soluționată** constă: în *determinarea condițiilor optime* de sinteză și *stabilirea relației* dintre structură, citotoxicitate, activitatea anti-HIV și antioxidantă a derivaților azotați ai 3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptanilor, *necunoscuți* anterior, cu *potențial înalt de aplicație în biofarmaceutică*.

**Valoarea teoretică a lucrării:** A fost identificată specificitatea reacțiilor de deschidere a *trans*-epoxidului cu 1*H*-1,2,4-triazol, 1*H*-benzotriazol, 1*H*-imidazol și 1*H*-benzoimidazol, inclusiv în condițiile iradierii cu microunde. A fost descoperit, că esterii acetilacetici din seria caranului, spre deosebire de esterul acetilacetic interacționează cu folmaldehida și acetatul de amoniu, rezultând esteri corespunzători ai acidului 2,6-dimetilpiridin-3,5-dicarboxilic. A fost realizată sinteza aziridinelor aminoalchilate prin condensarea aziridinei caranice cu formalină și amine secundare.

**Valoarea aplicativă a lucrării:** a fost propus un procedeu ecologic inofensiv de epoxidare a (+)-3-careinei cu  $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Transformarea ulterioară a epoxidului a condus la obținerea compușilor, în particular derivați ai 1*H*-benzimidazolului și 1*H*-benzotriazolului, cu proprietăți de inhibare a transcriptazei HIV, ce prezintă interes practic.

**Implementarea rezultatelor științifice:** A fost brevetat procedeul de epoxidare ecologic inofensiv a (+)-3-careinei cu nano-pulbere de  $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> cu H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, care și-a găsit aplicabilitate în activitatea științifică a laboratorului. Rezultatele privind activitatea antioxidantă, anti-HIV și citotoxicitatea au identificat direcții promițătoare de cercetare aprofundată.

## АННОТАЦИЯ

**Курлат Сергей, «Синтез и исследование азотсодержащих производных 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанов на основе (+)-3-карена». Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук. г.Кишинёв, Республика Молдова, 2021.**

**Структура диссертации:** введение, список сокращений, обзор литературы по выбранной тематике, обсуждение результатов собственных исследований, общие выводы и рекомендации, библиография, включающая 138 наименований, 122 страниц основного текста, 73 рисунка, 6 таблиц, результаты опубликованы в 25 научных работах.

**Ключевые слова:** (+)-3-карен, эпоксидирование, кватернизация, хиральные ионные жидкости, циклоприсоединение, 1,2,3-триазолы, бис-амины, 2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилаты.

**Цель научной работы:** данная работа посвящена разработке и реализации стратегии синтеза и установлению зависимости структура–свойства для 55 новых азот-содержащих 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанов.

**Задачи исследования:** разработка практического метода эпоксидирования (+)-3-карена, установление оптимальных условий региоселективного раскрытия *транс*-эпоксида гетероциклическими аминами, выявление особенностей реакции кватернизации полученных соединений, изучение специфичности протекания реакций циклоприсоединения изомерных азидокаранолов с терминальными алкинами, расширение области применения реакции аминоалкилирования для азиридина каранового ряда.

**Новизна и научная оригинальность работы** заключается во внедрении экологически приемлемого способа эпоксидирования (+)-3-карена. Получен ряд гетероциклических аминов, функционализированных карановым фрагментом, изучены их строение и свойства. Введение азидо-группы в карановый скелет позволило изучить применимость «click»-реакции азид-алкинового циклоприсоединения в данном случае, а также получить серию азиридинов каранового ряда.

**Решенная важная научная проблема** заключается в: *определении оптимальных условий синтеза и установления взаимосвязи между структурой, цитотоксичностью, анти-ВИЧ и антиоксидантной активностью ранее неизвестных азотсодержащих производных 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанов с потенциальным применением в биофармацевтической индустрии.*

**Теоретическая значимость работы:** Впервые установлена специфичность реакции взаимодействия *транс*-эпоксида с 1*H*-1,2,4-триазолом, 1*H*-бензотриазолом, 1*H*-имидазолом и 1*H*-бензимидазолом, в том числе в условиях микроволнового облучения. Найдено, что ацетоацетаты каранового ряда способны образовывать сложные эфиры 2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты. Осуществлен синтез аминоалкилированных азиридинов конденсацией азиридина каранового ряда с формалином и вторичными аминами.

**Прикладная значимость работы:** Впервые применён экологически приемлемый процесс эпоксидирования (+)-3-карена с использованием  $\text{H}_2\text{O}_2/\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ . Превращения полученного эпоксида позволили получить соединения, в частности производные 1*H*-бензимидазола и 1*H*-бензотриазола, способные ингибировать транскриптазу ВИЧ, что представляет практический интерес.

**Внедрение научных результатов:** Запатентованный метод эпоксидирования с использованием системы наноразмерной  $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$  с  $\text{H}_2\text{O}_2$  нашел применение в научно-исследовательской деятельности лаборатории. Данные по цитотоксичности, анти-ВИЧ и антиоксидантной активности выявили перспективные вещества для дальнейших углубленных исследований.

## ABSTRACT

Serghei Curlat, "Synthesis and exploration of nitrogen-containing 3,7,7-trimethylbicyclo[4.1.0]heptane derivatives based on (+)-3-carene". PhD thesis in chemistry. Chisinau, Republic of Moldova, 2021.

**Dissertation content:** introduction, list of abbreviations, review of literature on selected topics, discussion of the results of own research, general conclusions, list of references, including 138 titles, 122 pages of main text, 73 figures, 6 tables, the results are published in 25 scientific works.

**Keywords:** (+)-3-carene, epoxidation, quaternization, chiral ionic liquids, cycloaddition, 1,2,3-triazoles, bis-amines, 2,6-dimethylpyridine-3,5-dicarboxylates.

**The goal of the scientific work:** This work is dedicated to the development and implementation of synthetic strategy and the determination of structure - properties dependence for 55 new nitrogen-containing 3,7,7-trimethylbicyclo[4.1.0]heptane derivatives based on (+)-3-carene.

**The research objectives:** Development of practical (+)-3-carene epoxidation pathway, establishing of the optimal conditions for regioselective opening of *trans*-epoxide by heterocyclic amines, identifying features of the quaternization reaction of the compounds obtained, studying the specificity of the reaction of cycloaddition of isomeric azidocaraneols with terminal alkynes, extending the range of application of the aminoalkylation reaction to the aziridine of carane series.

**The novelty and scientific originality of the work:** the implementing of an environmental friendly method for (+)-3-carene epoxidation. A number of carane-functionalized heterocyclic amines were obtained, their structure and properties were studied. The introduction of the azido group into the carane skeleton made it possible to study the applicability of the click-reaction of the azide-alkyne cycloaddition in this case, as well as to obtain a series of aziridines of carane series.

**Solved important scientific problem** consists in: *determination of the optimal synthesis conditions and establish of the relationship* between the structure, cytotoxicity, anti-HIV and antioxidant activity of *previously unknown* nitrogen-containing derivatives of 3,7,7-trimethylbicyclo [4.1.0] heptanes with high potential of applicability in biopharmaceutics.

**Theoretical significance of the dissertation:** The specificity of the reactions of *trans*-epoxide with 1*H*-1,2,4-triazole, 1*H*-benzotriazole, 1*H*-imidazole and 1*H*-benzimidazole, including under microwave irradiation conditions, have been established. It was established that acetoacetates of caranes series, unlike acetoacetic ester react with formalin and ammonium acetate to form 2,6-dimethylpyridine-3,5-dicarboxylic esters. The synthesis of aminoalkylated aziridines of carane series have been carried out by condensation of caranic aziridine with formaldehyde and secondary amines.

**Practical significance of the dissertation:** A new eco-friendly epoxidation process for (+)-3-carene using  $\text{H}_2\text{O}_2/\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$  has been proposed. The conversion of the obtained epoxide allowed to obtain compounds, in particular derivatives of 1*H*-benzimidazole and 1*H*-benzotriazole, which capacity of inhibiting HIV transcriptase is of practical interest.

**Implementation of the scientific results:** The patented epoxidation method using the nanoscale  $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2$  system has found application in the research activities of the laboratory. Data on antioxidant, anti-HIV activities and cytotoxicity revealed promising substances for further in-depth studies.

**CURLAT SERGHEI**

**SINTEZA ȘI CERCETAREA DERIVAȚILOR CU CONȚINUT DE  
AZOT AI 3,7,7-TRIMETILBICICLO[4.1.0]HEPTANILOR DIN  
(+)-3-CARENĂ**

**143.01 – CHIMIE ORGANICĂ**

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

---

Aprobat spre tipar: 12.01.2021  
Hârtie offset. Tipar offset.  
Coli de tipar.: 2.1

---

Formatul hârtiei 60x84 1/16  
Tiraj offset 50 ex.  
Comanda nr. 180

---

SRL „Contur” str.Moscovei,59, or.Bender, MD 3200