

**MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII
AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA**

Cu titlul de manuscris
C.Z.U: 547./-3.057(043.2)

BLAJA SVETLANA

**SINTEZA DIRIJATĂ ȘI STUDIUL ACTIVITĂȚII
ANTIMICROBIENE A UNOR COMPUȘI NORLABDANICI
POLIFUNCȚIONALIZAȚI**

143.04-Chimie bioorganică, chimia compușilor naturali și fiziologic activi

Teză de doctor în științe chimice

Conducător științific



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

Autor:



BLAJA Svetlana

CHIȘINĂU, 2022

© BLAJA Svetlana, 2022

MULȚUMIRI

Sincere mulțumiri aduc tuturor persoanelor care m-au sprijinit, încurajat, și mi-au oferit suport la realizarea acestei teze de doctorat.

Vreau să-mi exprim sincera recunoștință față de conducătorul meu de doctorat doamnei Dr. habilitat în științe chimice, conf. cerc. **Aculina ARÎCU** care m-a călăuzit, ghidat, susținut, ajutat și promovat în realizarea acestei teze de doctor.

Țin să le mulțumesc colegilor din *Laboratorul Chimia Compușilor Naturali și Biologic Activi* al *Institutului de Chimie*, în special dnei Dr. **Lidia Lungu**, dnei Dr. **Caleria Cucicova** și dlui Dr. **Alexandru Ciocârlan** pentru ajutorul, sfaturile utile, susținerea și încurajările continue pe parcursul anilor de doctorat.

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

Rezultatele cercetării științifice nu ar fi posibile fără ajutorul și contribuțiile valoroase ale dnei Dr. hab. **Nicoleta Vornicu** (Iași, România) la testarea activității biologice a compușilor sintetizați.

Mulțumesc Bunului Dumnezeu pentru că m-a ajutat și familiei mele pentru răbdarea și dragostea cu care m-a încurajat în momentele grele.

CUPRINS

ADNOTARE	6
SUMMARY.....	7
АННОТАЦИЯ.....	8
LISTA TABELELOR.....	9
LISTA FIGURILOR	10
LISTA ABREVIERILOR.	14
INTRODUCERE.....	15
1. METODE DE SINTEZĂ ȘI ACTIVITATEA BIOLOGICĂ A UNOR COMPUȘI CU FRAGMENT TIOSEMICARBAZONIC, 1,3-TIAZOLIC, 1,3,4-TIADIAZOLIC ȘI BENZOTIAZOLIC.....	20
1. Sinteza compușilor cu fragment tiosemicarbazonic.....	20
2. Utilizarea derivaților cu fragment tiosemicarbazonic în calitate de liganzi.....	24
3. Metode de sinteza ale compușilor cu fragment 1,3-tiazolic și 1,3,4- tiadiazolic.....	31
4. Metode de sinteză ale compușilor cu fragment benzotiazolic.....	38
5. Concluzii la capitolul I.....	48
2. SINTEZA ȘI ACTIVITATEA ANTIMICROBIANĂ A COMPUȘILOR DI-, TRI-, TETRA- ȘI PENTANORLABDANICI CU UNITĂȚI STRUCTURALE TIOSEMICARBAZONICE.....	49
2.1. Sinteza compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice.....	49
2.1.1. Utilizarea metodelor neconvenționale în sinteza esterilor metilici biciclohomofarnesenici - intermediari valoroși în sinteza compușilor norlabdanici.....	49
2.1.2. Sinteza compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice reieșind din cetone.....	56
2.1.3. Sinteza compușilor tetranorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice pornind de la acizi.....	63
2.2. Utilizarea compușilor norlabdanici cu fragment tiosemicarbazonic în calitate de liganzi.....	64
2.3. Metode de sinteză ale compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice.....	69

2.4. Activitatea antimicrobiană a compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice.....	84
2.5. Concluzii la capitolul II.....	86
3. SINTEZA ȘI ACTIVITATEA ANTIMICROBIANĂ A COMPUȘILOR DI-, TRI-, TETRA- ȘI PENTANORLABDANICI CU FRAGMENTE 1,3-TIAZOLICE, 1,3,4-TIADIAZOLICE ȘI BENZOTIAZOLICE.....	88
3.1. Sinteza compușilor di-, tri, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice.....	88
3.2. Sinteza compușilor tetranorlabdanici cu unități structurale 1,3,4-tiadiazolice.....	94
3.3. Sinteza compușilor tetranorlabdanici cu fragmente benzotiazolice.....	96
3.4. Metode de sinteză ale compușilor di-, tri, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice, 1,3,4-tiadiazolice și benzotiazolice.....	103
3.5. Activitatea antimicrobiană a compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice, 1,3,4-tiadiazolice și benzotiazolice.....	116
3.6. Concluzii la capitolul III.....	118
CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI	120
BIBLIOGRAFIE.....	122
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	143
CV-ul CANDIDATULUI.....	144
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘTIINȚIFICE.....	146

ADNOTARE

BLAJA Svetlana, „Sinteza dirijată și studiul activității antimicrobiene a unor compuși norlabdanici polifuncționalizați”, teză de doctor în științe chimice, mun. Chișinău, Republica Moldova, 2022

Structura tezei. Teza a fost elaborată în cadrul Institutului de Chimie, laboratorul Chimia Compușilor Naturali și Biologic Activi. Teza este scrisă în limba română și constă din introducere, trei capitole, concluzii generale și recomandări, 197 referințe bibliografice, 121 pagini cu text de bază, 72 figuri, 5 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 15 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: sinteză, heterociclizare, (+)-sclareolidă, compus norlabdanic, tiosemicarbazidă, 1,3-tiazol, 1,3,4-tiadiazol, benzotiazol, activitate antimicrobiană.

Scopul și obiectivele lucrării constau în elaborarea metodelor eficiente de sinteză dirijată a compușilor norlabdanici optic activi noi cu fragmente tiosemicarbazonice, 1,3-tiazolice, 1,3,4-tiadiazolice și benzotiazolice, în baza diterpenoidei labdanice naturale sclareol; elucidarea mecanismelor posibile ale reacțiilor de sinteză a compușilor polifuncționalizați care sunt înzestrați cu activitate biologică promițătoare.

Noutatea și originalitatea științifică rezidă în elaborarea unor metode noi, eficiente și originale de sinteză dirijată a unei serii de compuși norlabdanici optic activi noi cu unități structurale tiosemicarbazonice și heterociclice, care manifestă un potențial terapeutic promițător; obținerea în premieră a compușilor complecși chirali cu utilizarea în calitate de liganzi a compușilor norlabdanici funcționalizați cu unitate structurală tiosemicarbazonică.

Problema științifică importantă soluționată constă în sinteza dirijată a compușilor norlabdanici optic activi noi cu schelet hibrid în baza diterpenoidei labdanice naturale sclareol - o concepție nouă în sinteza organică fină. Acești compuși reprezintă sintoni chirali importanți pentru obținerea substanțelor biologic active de interes sporit pentru aplicații în industria farmaceutică.

Semnificația teoretică. Rezultatele cercetării contribuie la lărgirea informației științifice privind studiul legăturilor structurale și sterice în reacțiile de sinteză a compușilor norlabdanici chirali noi cu fragmente tiosemicarbazonice și heterociclice, care manifestă potențial sporit de activitate biologică.

Valoarea aplicativă: A fost testată activitatea antimicrobiană a cincizeci de compuși chirali noi pe cinci tulpini de fungi și două specii de bacterii. Patru dintre compușii raportați au prezentat o activitate antimicrobiană pronunțată. De aceste elaborări pot fi interesate firmele farmaceutice, care produc medicamente ce conțin compuși biologic activi chirali, locul cărora îl pot ocupa derivații norlabdanici. Impactul pozitiv asupra mediului este legat de utilizarea metodelor neconvenționale (microunde, electrooxidare, fotooxidare sensibilizată), care stau la baza tehnologiilor non-poluante, non-agresive și mai ieftine.

Implementarea rezultatelor științifice: Au fost brevetate metodele de sinteză și activitatea a doi compuși noi tri- și tetranorlabdanici cu fragment tiosemicarbazonic și 1,3,4-tiadiazolic, care pot deveni în continuare obiectul cercetărilor mai detaliate, în scopul implementării în practică la tratarea bolilor provocate de fungi.

SUMMARY

BLAJA Svetlana, „Directed synthesis and study of antimicrobial activity of polyfunctionalized norlabdane compounds”, the thesis for the degree of Doctor in chemical sciences, Chisinau, Republic of Moldova, 2022

Dissertation contents. The thesis was developed in the Institute of Chemistry, Laboratory of Chemistry of Natural and Biologically Active Compounds. The thesis was written in Romanian and consists of the introduction, three chapters, general conclusions and recommendations, bibliography of 197 references, 121 basic text pages, 72 figures and 5 tables. The obtained results were presented in 15 scientific publications.

Key words: synthesis, heterocyclization, (+)-sclareolide, norlabdane compound, thiosemicarbazide, 1,3-thiazole, 1,3,4-thiadiazole, benzothiazole, antimicrobial activity.

The purpose and objectives of the study is devoted to the elaboration of the efficient methods for the directed synthesis of new optically active norlabdane compounds with thiosemicarbazone, 1,3-thiazole, 1,3,4-thiadiazole and benzothiazole fragments, based on the natural labdane diterpenoid sclareol; elucidation of the possible mechanisms of synthesis reactions of polyfunctionalized compounds that are endowed with promising biological activity.

Novelty and scientific originality consists in the elaboration of new, efficient and original methods of directed synthesis of a series of new optically active norlabdane compounds with thiosemicarbazone and heterocyclic structural units, which show a promising therapeutic potential; obtaining for the first time the chiral complex compounds with the use as ligands of the norlabdanic compounds functionalized with thiosemicarbazone structural unit.

The important scientific problem solved is the directed synthesis of new optically active norlabdanic compounds with hybrid skeleton based on the natural labdanic diterpenoid sclareol - a new concept in fine organic synthesis. These chiral compounds are important syntons for obtaining biologically active substances of high interest for applications in the pharmaceutical industry.

Theoretical significance. The research results contribute to the expansion of scientific knowledge on the study of structural and steric laws in the synthesis reactions of new chiral norlabdanic compounds with thiosemicarbazone and heterocyclic fragments, which show increased potential for biological activity.

Applicative value of the study: The antimicrobial activity of fifty new chiral compounds on five fungal strains and two bacterial species was tested. Four of the reported compounds showed pronounced antimicrobial activity. These developments may be of interest to pharmaceutical companies, which produce drugs containing chiral biologically active compounds, which may be replaced by norlabdane derivatives. The diminished impact on the environment is related to the use of unconventional methods (microwave, electrooxidation, sensitized photooxidation), which are the basis of non-polluting, non-aggressive and cheaper technologies.

Implementation of scientific results: The methods of synthesis and activity of two new tri- and tetranorlabdane compounds with thiosemicarbazone and 1,3,4-thiadiazole fragment have been patented, which may continue to be the subject of more detailed research, in order to be implemented in practice in the treatment of diseases caused by fungi.

АННОТАЦИЯ

БЛАЖА Светлана, „Направленный синтез и исследование антимикробной активности полифункциональных норлабдановых соединений”, диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук, Кишинёв, Республика Молдова, 2022

Структура диссертации: Диссертация разработана в Лаборатории Химия Природных и Биологически Активных Соединений Института Химии. Диссертация написана на румынском языке и состоит из введения, трех глав, общих выводов и рекомендаций, библиографии из 197 наименований, 121 страниц основного текста, включая 72 рисунков и 5 таблиц. Полученные результаты опубликованы в 15 научных работах.

Ключевые слова: синтез, гетероциклизация, (+)-склареолид, норлабдановое соединение, тиосемикарбазид, 1,3-тиазол, 1,3,4-тиадиазол, бензотиазол, антимикробная активность.

Цель и задачи диссертации заключаются в разработке эффективных методов направленного синтеза ряда новых оптически активных норлабдановых соединений с тиосемикарбазоновыми, 1,3-тиазольными, 1,3,4-тиадиазольными и бензотиазольными фрагментами на основе природного лабданового дитерпеноида склареола; установление возможных механизмов реакций синтеза полифункционализированных соединений, наделенных многообещающей биологической активностью.

Научная новизна и оригинальность заключается в разработке новых эффективных и оригинальных методов направленного синтеза ряда новых оптически активных норлабдановых соединений с тиосемикарбазоновыми и гетероциклическими структурными единицами, которые обладают многообещающим терапевтическим потенциалом; впервые получены комплексные хиральные соединения с использованием в качестве лигандов норлабдановых соединений, функционализированных тиосемикарбазоновой структурной единицей.

Решение важной научной задачи заключается в направленном синтезе новых оптически активных норлабдановых соединений с гибридным скелетом на основе природного лабданового дитерпеноида склареола - новой концепции в тонком органическом синтезе. Эти соединения являются хиральными синтонами которые важны для получения биологически активных веществ, представляющих большой интерес для применения в фармацевтической промышленности.

Теоретическое значение. Результаты исследований способствуют расширению научной информации по изучению структурных и стерических закономерностей в реакциях синтеза новых хиральных норлабдановых соединений с тиосемикарбазоновыми и гетероциклическими фрагментами, которые проявляют повышенный потенциал биологической активности.

Практическая ценность. Была протестирована антимикробная активность пятидесяти новых хиральных соединений на пяти штаммах грибов и двух видах бактерий. Четыре из описанных соединений показали выраженную антимикробную активность. Данные разработки могут заинтересовать фармацевтические компании, производящие препараты, содержащие хиральные биологически активные соединения, которые могут быть заменены производными норлабдана. Положительное воздействие на окружающую среду связано с использованием нетрадиционных методов (микроволновое излучение, электроокисление, сенсibilизированное фотоокисление), которые являются основой экологически чистых, неагрессивных и более дешевых технологий.

Внедрение научных результатов: Запатентованы методы синтеза и активность двух новых три- и тетранорлабдановых соединений с тиосемикарбазоновым и 1,3,4-тиадиазольным фрагментом, которые в дальнейшем могут стать предметом более детальных исследований с целью реализации на практике лечения грибковых заболеваний.

LISTA TABELELOR

Nr.	Titlul tabelelor	Pagina
2.1	Rezultatele analizei GC-MS a amestecurilor de esteri metilici biciclohomofarnesenici 165-167	51
2.2	Datele analizelor elementale ale complexilor 216-118	68
2.3	Datele spectrelor IR (cm ⁻¹) ale compușilor coordinativi 216-218	69
2.4	Rezultatele testării <i>in vitro</i> a activității antifungice și antibacteriene a compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice.....	85
3.1	Rezultatele testării <i>in vitro</i> a activității antifungice și antibacteriene a compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice, 1,3,4-tiadiazolice și benzotiazolice.....	117

LISTA FIGURILOR

Nr.	Titlul figurilor	Pagina
1.1.	Schema de sinteză a derivaților acidului <i>ent</i> -kaurenoic cu fragment tiosemicarbazonic 4-15	21
1.2.	Schema de sinteză a citral-tiosemicarbazonei 18a-d	21
1.3.	Schema de sinteză a derivaților <i>R</i> -(+)-limonen-tiosemicarbazonei 22a-m, 23a-c și 24a-c	22
1.4.	Schema de sinteză a compușilor benzaldehid-tiosemicarbazonici 29a-m	23
1.5.	Schema de sinteză a derivatului monoterpenic cu fragment tiosemicarbazonic 32	23
1.6.	Schema de sinteză a tiosemicarbazonei monoterpenice 36-38	24
1.7.	Compușii monoterpenici cu fragment tiosemicarbazonic 36 (L¹), 37 (L²) și 39 (L³)	25
1.8.	Structura moleculară a complexului binuclear Pd ₂ (L ²) ₂ Cl ₄ 40 în două proiecții (a,b).....	25
1.9.	Compuși monoterpenici cu fragment tiosemicarbazonic 36(L¹) și 37(L²)	26
1.10.	Structura ligandului chiral 37(L²)	26
1.11.	Structura complexului coordinativ [ZnL ² Cl ₂] 41	27
1.12.	Mecanismul de sinteză a complexilor coordinativi [Zn(L ¹) ₂ Cl ₂] 43 , [Pb ₂ (L ¹) ₂ Cl ₄] 44 și CuL ¹ Cl 45	27
1.13.	Schema de sinteză a liganzilor tiosemicarbazonici 48(L⁴) și 50(L⁵)	28
1.14.	Schema de sinteză a 1-(3-bromo-4-hidroxi-5-metoxibenzilidin)-4-(4-bromofenil)tiosemicarbazonei 55(L⁶)	29
1.15.	Schema de sinteză a combinațiilor complexe ale tiosemicarbazonei 55(L⁶) cu sărurile Cu(II), Co(II) și Ni(II).....	29
1.16.	Schema de sinteză a liganzilor 59(L⁷⁻¹⁶)	30
1.17.	Schema de sinteză a ligandului 62(L¹⁷)	30
1.18.	Schema de sinteză a 66a-d cu unitatea structurală 1,3-tiazolică.....	31
1.19.	Schema de sinteză a derivaților androstenedionei cu unitate structurală 1,3-tiazolică.....	32
1.20.	Schema de sinteză a derivaților progesteronei cu unitate structurală 1,3-tiazolică 81 și 82	33

1.21.	Schema de sinteză a derivaților steroidici cu unitate structurală 1,3-tiazolică.....	33
1.22.	Schema de sinteză a derivaților 4-tiazolidinonei 95a-g	34
1.23.	Schema de sinteză a derivaților aminotiazol-paeonolului 99a-g	34
1.24.	Schema de sinteză a 2-amino-1,3-tiazolilor 102a-l	35
1.25.	Schema de sinteză a compușilor cu unitate structurală 1,3,4-tiadiazolică.....	35
1.26.	Schema de sinteză a <i>N</i> -(<i>R</i> -(+)-limonen)-5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-aminelor 109a-k	36
1.27.	Schema de sinteză a compușilor norlabdanici cu unitate structurală 1,3,4-tiadiazolică.....	37
1.28.	Schema de sinteză a compușilor tetra- și pentanorlabdanici cu unitate structurală 1,3,4-tiadiazolică.....	38
1.29.	Compuși terpenici de origine naturală cu fragment benzotiazolic.....	39
1.30.	Sinteza derivatului vitaminei D ₂	40
1.31.	Sinteza terpenoidei naturale moenocinol 132	40
1.32.	Schema de sinteză a derivatului benzotiazolic 135	41
1.33.	Schema de sinteză a compușilor benzotiazolici 2-substituiți 138a-f din acizii grași 136a-f	42
1.34.	Schema de sinteză a 2-arilbenzotiazolilor substituiți 140-hh	43
1.35.	Schema de sinteză a 1,4-benzendibenzotiazolului 142	44
1.36.	Schema de sinteză a 2-aril benzotiazolilor substituiți 145a-k	44
1.37.	Schema de sinteză a benzotiazolilor 2-substituiți 148a-x	45
1.38.	Schema de sinteză a <i>N,N</i> -bis-(benzotiazol-2-il)-benzen-1,4-diaminei 150	45
1.39.	Schema de sinteză a compușilor 2-amino-benzotiazolici 152a-h	45
1.40.	Schema de sinteză a 2-(4-aminofenil)benzotiazolilor substituiți 155a-i	46
1.41.	Ciclizarea intramoleculară mediată de DDQ a tioformanilidelor 156	46
1.42.	Schema de sinteză a compușilor 2-arilbenzotiazolici 159 și 2-benzoilbenzotiazolici 161	47
1.43.	Schema de sinteză a derivaților 2-arilbenzotiazol-5-aminelor 164a-c	48
2.1.	Schema de sinteză a esterilor metilici biciclohomofarnesenici 165-167 din (+)-sclareolida 116	50
2.2.	Schema de sinteză a cetoesterului 170 și drimenonei 171	51

2.3	Schema de sinteză a compușilor 173-176 minori, izolați din produsul de electrooxidare a amestecului de esteri 165-167	52
2.4	Reacția de fotooxidare sensibilizată a amestecului de esteri 165-167	53
2.5	Schema de sinteză a compușilor dinorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice 188a,b-191a,b	57
2.6	Schema de sinteză a compușilor trinorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice 195a,b-200a,b	58
2.7	Schema de sinteză a compușilor tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice 201-204	60
2.8	Structura moleculară a tiosemicarbazonei tetranorlabdanice 201	61
2.9	Rolul legăturilor de hidrogen în formarea lanțurilor supramoleculare (1D) în structura cristalină a compusului 201	62
2.10	a) Proiecția structurii cristaline de-a lungul axei <i>a</i> , b) Proiecția structurii cristaline de-a lungul axei <i>b</i>	62
2.11	Schema de sinteză a compușilor tetranorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice 207-209	63
2.12	Schema de complexare a compușilor tetra- și pentanorlabdanici cu fragment tiosemicarbazonic cu sarea $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	65
2.13	Structura moleculară a complexului 215 $[\text{Cu}_4\text{Cl}_4(\text{HL})_6]$ (molecula asimetrică A). Atomii de H legați cu atomii de C sunt omiși pentru claritate.....	66
2.14	Structura fragmentului tetranuclear $[\text{Cu}_4\text{Cl}_4\text{S}_6]$. Coduri culoare: Cu -, Cl -, S-....	67
2.15	Proiecția structurii cristaline privita în direcția axei <i>a</i>	67
2.16	Schema de complexare a compușilor norlabdanici cu fragmente tiosemicarbazonice cu săruri ale metalelor de tranziție.....	68
3.1	Schema de sinteză a compușilor dinorlabdanici cu unitate structurală 2-amino-1,3-tiazolică 220 și 221 pornind de la cetone.....	88
3.2	Schema de sinteză a compușilor trinorlabdanici cu unitate structurală 2-amino-1,3-tiazolică 222-224 pornind de la cetone.....	89
3.3	Mecanismul propus de formare a unității structurale 2-amino-1,3-tiazolice.....	90
3.4	Schema de sinteză a compușilor dinorlabdanici cu unitate structurală 1,3-tiazolică 231 și 232 din tiosemicarbazone.....	91

3.5	Schema de sinteză a compușilor trinorlabdanici cu unitate structurală 1,3-tiazolică 233-238 din tiosemicarbazone.....	92
3.6	Schema de sinteză a compușilor tetra- și pentanorlabdanici cu unitate structurală 1,3-tiazolică 239-242 din tiosemicarbazone.....	93
3.7	Schema de sinteză a compușilor tetranorlabdanici cu unitate structurală 1,3,4-tiadiazolică 243-245 din tiosemicarbazone.....	95
3.8	Schema de sinteză a compușilor tetranorlabdanici cu unitate structurală 1,3-benzotiazolică 248-251 din acizi.....	97
3.9	Mecanismul propus de formarea a compusului regrupat 248	98
3.10	Schema de sinteză a compușilor tetranorlabdanici cu unitate structurală 1,3-benzotiazolică 260-263	99
3.11	Schema de sinteză a tioamidelor 267 și 268 prin două căi.....	100
3.12	Mecanismul propus de formarea a compusului 267 ciclizat la atomul de azot.....	102

LISTA ABREVIERILOR

Ac₂O	anhidridă acetică	HRMS (EI)	spectroscopie de masă de înaltă rezoluție, (tensiune de ionizare)
Ac	acetat	IR	infraroșu
AcOH	acid acetic	m	multiplet
CMI	concentrație minimă inhibitoare	Me	metil
CPC	cromatografie pe coloană	MeCN	acetonitril
CSS	cromatografie în strat subțire	MeOH	metanol
d	dublet	MW	iradiere cu microunde
DABCO	1,4-diaza-biciclo[2.2.2]octan	OAc	acetoxi
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexil-carbodiimidă	OMe	metoxi
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinonă	PCC	cromilcromat de piridiniu
DMAP	dimetilaminopiridină	Ph	fenil
DMF	dimetilformamidă	Py	piridină
DMSO	dimetilsulfoxid	PPh₃	trifenilfosfină
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă	p.f.	punctul de fierbere
E.P.	eter de petrol	p.t.	punctul de topire
Et	etil	ppm	părți per milion
Et₃N	trietilamină	RMN	rezonanță magnetică nucleară
EtOAc	acetat de etil	s	singlet
EtOH	alcool etilic	t	triplet
Et₂O	eter dietilic	t.c.	temperatura camerei
GC-MS	cromatograf cu gaze cuplat cu detector de masă	THF	tetrahidrofuran
gl.	glacial	m-TPP	tetrafenilporfirină
hν	iradiere cu lumină UV sau vizibilă	Δ	reflux
Hep2	celule canceroase laringiane		

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța temei abordate

Bolile infecțioase cauzate de funghi și bacterii au cunoscut o răspândire vertiginoasă în ultimii ani, devenind una dintre preocupările de maximă importanță în majoritatea țărilor din lumea întreagă [1, 2]. Prin urmare, există o necesitate stringentă de a proiecta structuri moleculare cu proprietăți antifungice și antibacteriene, care ar putea servi pentru obținerea unor preparate medicinale noi și eficiente în tratamentul infecțiilor provocate de funghi și bacterii. Produsele naturale constituie o sursă importantă de compuși noi biologic activi. Originea naturală a acestora presupune biocompatibilitate, activitate biologică selectivă și toxicitate redusă. Terpenoidele sunt tocmai astfel de compuși naturali sau obținuți prin sinteză, cu o aplicare largă în medicină, farmaceutică, cosmetică și agricultură. O atenție deosebită este acordată compușilor terpenici care manifestă anumite proprietăți biologice, în special celor cu activitate anticancer, antimicrobiană, antifungică, antimalarică, antidiabetică etc. [3-9].

Pe de altă parte, se știe că majoritatea produselor farmaceutice bioactive conțin heterocicluri sau fragmente ale acestora și sunt materiale de neprețuit pentru medicină, farmaceutică și agricultură, posedând un spectru vast de activitate, cum ar fi: antifungică, antivirală, antituberculoasă, anti-HIV, anticancer etc. [10-27].

Recent, sinteza moleculelor cu schelet hibrid a apărut ca un instrument puternic în proiectarea medicamentelor cu structuri originale și a primit o atenție considerabilă în dezvoltarea unor preparate noi cu activitate biologică ridicată. Această abordare se bazează pe combinarea mai multor porțiuni farmacofore, care produc compuși cu schelet combinat și manifestă bioactivitate superioară față de medicamentele cunoscute [28].

Pe parcursul ultimilor ani în Institutul de Chimie au fost elaborate unele metode de sinteză a compușilor cu schelet combinat, conținând fragmente terpenice și heterociclice [29-40].

De rând cu alți compuși heterociclici se utilizează 1,3-tiazolul, 1,3,4-tiadiazolul și benzotiazolul care constituie fragmente structurale foarte importante pentru modelarea unor medicamente, solvenți, plastifianți sau produse cosmetice noi. Se știe, de asemenea, că unii 1,3-tiazoli, 1,3,4-tiadiazoli și benzotiazoli prezintă activitate anticonvulsivă, antimicrobiană, antiinflamatorie, antitumorală și alte efecte biologice importante [41, 42].

A fost stabilit, deasemenea, că tiosemicarbazonele reprezintă un farmacofor privilegiat, care se regăsește frecvent în compușii cu proprietăți anticancer, antimicrobiene și antivirale. Totodată, legătura iminică ($-N=CH-$) din structura acestor compuși s-a dovedit a fi destul de utilă în sinteza organică, în special pentru obținerea fragmentelor heterociclice [43].

Astfel, compușii care conțin în structura lor fragmentul tiosemicarbazonic, 1,3-tiazolic, 1,3,4-tiadiazolic și benzotiazolic au prezentat, de ani de zile, un interes constant datorită gamei largi de activități biologice pe care le posedă.

Prin urmare, în teza actuală atenția va fi concentrată asupra sintezei noilor terpenoide cu fragmente tiosemicarbazonice, 1,3-tiazolice, 1,3,4-tiadiazolice și benzotiazolice care sunt înzestrate cu un potențial terapeutic promițător.

Scopul lucrării

Elaborarea metodelor eficiente de sinteza dirijată a compușilor norlabdanici optic activi noi cu fragmente tiosemicarbazonice, 1,3-tiazolice, 1,3,4-tiadiazolice și benzotiazolice, în baza diterpenoidei labdanice naturale sclareol; elucidarea mecanismelor posibile ale reacțiilor de sinteză a compușilor polifuncționalizați care sunt înzestrați cu activitate biologică promițătoare.

Obiectivele cercetării

- Sinteza esterilor metilici biciclohomofarnesenici din sclareolida comercială accesibilă, prin utilizarea metodelor neconvenționale: iradierea cu microunde, electrooxidare și fotooxidare sensibilizată.
- Sinteza compușilor di- și trinatorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice pornind de la cetonele intermediare, ulterior transformate prin reacția de heterociclizare în compuși di- și trinatorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice.
- Obținerea compușilor tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice și 1,3-tiazolice folosind în calitate de produs inițial esterul metilic al acidului 13,14,15,16-tetranorlabd-8(9)-en-7-oxo-12-oic și drim-8(9)-en-7-ona.
- Sinteza combinațiilor coordinative chirale cu utilizarea în calitate de liganzi a compușilor norlabdanici funcționalizați cu unitate structurală tiosemicarbazonică.
- Sinteza compușilor tetranorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice, 1,3-tiazolice și 1,3,4-tiadiazolice, pornind de la acidul 13,14,15,16-tetranorlabd-6(7),8(9)-dien-12-oic.
- Obținerea compușilor tetranorlabdanici ce conțin unități structurale benzotiazolice folosind în calitate de substrat acizii terpenici, cu utilizarea amidelor și tioamidelor ca compuși intermediari.
- Determinarea structurii compușilor noi obținuți aplicând metode fizico-chimice de analiză cum ar fi: IR; ^1H , ^{13}C , ^{15}N RMN spectroscopia; spectrometria de masă și prin metoda difracției cu raze X pe monocristal.

- Testarea compușilor noi obținuți la activitatea antimicrobiană pe tulpini de fungi și specii de bacterii.

Ipoteza de cercetare presupune sinteza dirijată a compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice, 1,3-tiazolice, 1,3,4-tiadiazolice și benzotiazolice, în baza diterpenoidei labdanice sclareol. Compușii menționați sunt importanți pentru modelarea noilor medicamente, solvenți, plastifianți, produse cosmetice, etc.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese

Pentru realizarea obiectivelor înaintate în lucrare au fost utilizate atât metode bine cunoscute, cât și metode netriviale: iradiere cu microunde, electrooxidare și fotooxidare sensibilizată. Pentru determinarea structurii și stereochemiei compușilor sintetizați au fost utilizate metode fizico-chimice moderne de analiză.

Determinarea: punctelor de topire s-a realizat cu aparatul Boetius; unghiurilor de rotație specifică - cu polarimetrul Jasco DIP 370. Spectrele de absorbție în infraroșu s-au înregistrat pe un spectrometru FT-IR Perkin-Elmer Spectrum 100. Spectrele RMN s-au înregistrat pe un spectrometru Bruker 400 Avance III la 400,13 MHz pentru ^1H , 100,62 MHz pentru ^{13}C și 40,55 MHz pentru ^{15}N în CDCl_3 , ca standard intern a servit tetrametilsilanul (TMS). Spectrele de masă HR-ESI-MS s-au înregistrat la spectrometrul AEI MS-902. Analiza structurală prin difracție cu raze X s-a efectuat pe difractometrul XCALIBUR E CCD cu radiațiile Mo-Ka grafit-monocromat. Reacțiile cu microunde s-au realizat în reactorul monomod (800 W, STAR SYSTEM-2). Pentru cromatografia de eluare pe coloană s-a folosit silicagel L 40/100 μ și L 100/160 μ . Cromatografia în strat subțire (CSS) a fost efectuată pe plăci cu silicagel Silufol. Pentru controlul continuu al reacțiilor a fost utilizată și gaz-cromatografia cuplată cu detector de masă pe cromatograful GC-MS de tip "Agilent-5975C".

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute constă în (i) aplicarea metodelor neconvenționale (iradierea cu microunde, oxidarea anodică și fotooxidarea sensibilizată), care stau la baza tehnologiilor non-poluante, non-agresive și mai ieftine, care au permis optimizarea unor procedee de sinteză cunoscute și sinteza unor compuși noi norlabdanici polifuncționalizați din amestecul de esteri metilici biciclohomofarnesenici; (ii) elaborarea unor metode originale de sinteză dirijată a compușilor norlabdanici chirali noi cu fragmente tiosemicarbazonice, 1,3-tiazolice, 1,3,4-tiadiazolice și benzotiazolice, care sunt înzestrate cu un potențial terapeutic promițător; (iii) funcționalizarea compușilor norlabdanici, atât în catena laterală, cât și în poziția 7 a ciclului B, cu obținerea derivaților cu unități structurale tiosemicarbazonice, 1,3-tiazolice, 1,3,4-tiadiazolice și benzotiazolice, ce prezintă potențială activitate biologică; (iv) obținerea în premieră a compușilor complecși chirali cu utilizarea în

calitate de liganzi a compușilor norlabdanici funcționalizați cu unitate structurală tiosemicarbazonică.

Valoarea aplicativă a lucrării

A fost testată activitatea antimicrobiană a cincizeci de compuși chirali noi pe o serie de tulpini de fungi și câteva specii de bacterii. Patru dintre compușii raportați au prezentat o activitate antimicrobiană pronunțată. Aceste elaborări prezintă un interes deosebit pentru firmele de profil, care produc preparate farmaceutice cu conținut de compuși biologic activi chirali, care pot și substituiți cu derivați norlabdanici.

Implementarea rezultatelor științifice

Doi compuși tri- și tetranorlabdanici cu fragment tiosemicarbazonic și 1,3,4-tiadiazolic obținuți în premieră, brevetați și testați în calitate de compuși ce posedă proprietăți antimicotice pronunțate pot deveni în continuare obiectul unor cercetări detaliate, în scopul implementării în practică la tratarea bolilor provocate de fungi.

Publicații la tema tezei

Rezultatele cercetărilor științifice cuprinse în teza de doctorat au fost publicate în 3 articole în reviste recenzate (unul în revistă internațională cu factor de impact și două în reviste naționale de categoria A); 4 articole în culegeri naționale și 6 rezumate ale comunicărilor la diferite manifestări științifice naționale și internaționale; au fost obținute 2 brevete de invenție.

Volumul și structura lucrării

Materialul tezei este expus pe 148 pagini, inclusiv 72 figuri și 5 tabele. Lucrarea este structurată în 3 capitole principale, unul cuprinzând noțiunile teoretice ale cercetării, celelalte 2 capitole de bază elucidează contribuția proprie a autorului ce constă din rezultatele obținute experimental, discuții și argumentări teoretice, concluzii generale și recomandări.

Conținutul tezei:

1. METODE DE SINTEZĂ ȘI ACTIVITATEA BIOLOGICĂ A UNOR COMPUȘI CU FRAGMENT TIOSEMICARBAZONIC, 1,3-TIAZOLIC, 1,3,4-TIADIAZOLIC ȘI BENZOTIAZOLIC

Capitolul dat include studiul literaturii de specialitate. Sunt descrise metodele de sinteză a compușilor organici, inclusiv a celor terpenici cu diverse fragmente, cum ar fi cele tiosemicarbazonice, 1,3-tiazolice, 1,3,4-tiadiazolice și benzotiazolice, și utilizarea derivaților cu fragment tiosemicarbazonic în calitate de liganzi.

2. SINTEZA ȘI ACTIVITATEA ANTIMICROBIANĂ A COMPUȘILOR DI-, TRI-, TETRA- ȘI PENTANORLABDANICI CU UNITĂȚI STRUCTURALE TIOSEMICARBAZONICE

Acest capitol include sinteza și descrierea a 17 compuși di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu fragmente tiosemicarbazonice noi, dintre care 8 compuși suplimentar conțin inelul aromatic legat de unitatea structurală tiosemicarbazonică și un compus conține suplimentar fragmentul alil legat de unitatea structurală tiosemicarbazonică. Compușii noi sintetizați au fost testați la activitate antibacteriană și antifungică pe cinci tulpini de fungi (*Aspergillus niger*, *Fusarium solani*, *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium frequentans*, *Alternaria alternata*) și două specii de bacterii, Gram-pozitive (*Bacillus sp.*) și Gram-negative (*Pseudomonas aeruginosa*), dintre care 4 compuși au demonstrat activitate antimicrobiană. Un compus a demonstrat activitate antifungică pronunțată, a fost brevetat și poate fi utilizat în calitate de remediu antifungic.

3. SINTEZA ȘI ACTIVITATEA ANTIMICROBIANĂ A COMPUȘILOR DI-, TRI-, TETRA- ȘI PENTANORLABDANICI CU FRAGMENTE 1,3-TIAZOLICE, 1,3,4-TIADIAZOLICE ȘI BENZOTIAZOLICE

Acest capitol include sinteza și descrierea a 33 compuși di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu fragmente 1,3-tiazolice, 1,3,4-tiadiazolice și benzotiazolice, dintre care 4 compuși diorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice, 9 compuși trinorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice, 2 compuși tetranorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice, 2 compuși pentanorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice, 3 compuși tetranorlabdanici cu unități structurale 1,3,4-tiadiazolice și 13 compuși tetranorlabdanici cu unități structurale benzotiazolice. Compușii noi sintetizați, au fost testați *in vitro* pe cinci tulpini de fungi și două specii de bacterii, dintre care 4 compuși au demonstrat activitate antimicrobiană, inclusiv doi compuși care manifestă proprietăți antifungice pronunțate au fost brevetati. Din literatura de specialitate, se știe că atât tiosemicarbazonele, cât și compușii cu sisteme heterociclice pentaatomice ce conțin atomi de azot și sulf reprezintă materiale de neprețuit pentru farmaceutică și agricultură, posedând un spectru vast de activitate, cum ar fi: antimicrobiană, antituberculoasă, antivirală, anti-HIV, anticancer etc. Astfel, compușii care conțin în molecula lor unitatea structurală tiosemicarbazonică, 1,3-tiazolică, 1,3,4-tiadiazolică și benzotiazolică au prezentat, de multă vreme, un interes constant datorită gamei largi de activități biologice pe care le posedă.

1. METODE DE SINTEZĂ ȘI ACTIVITATEA BIOLOGICĂ A UNOR COMPUȘI CU FRAGMENT TIOSEMICARBAZONIC, TIAZOLIC, TIADIAZOLIC ȘI BENZOTIAZOLIC

Din literatura de specialitate, se știe că atât tiosemicarbazonele, cât și compușii cu sisteme heterociclice pentaatomice ce conțin atomi de azot și sulf reprezintă materiale de neprețuit pentru medicină, farmaceutică, optoelectronică și agricultură, posedând un spectru vast de activitate, cum ar fi: antimicrobiană, antituberculoasă, antivirală, anti-HIV, anticancer etc.

1.1. Sinteza compușilor cu fragment tiosemicarbazonic

Tiosemicarbazonele reprezintă o clasă numeroasă și importantă de compuși organici care posedă diferite tipuri de activitate biologică și proprietăți medicale. Tiosemicarbazidele pot fi obținute cu ușurință din izotiocianați, care ulterior prin reacții de condensare cu diferite aldehide și cetone pot fi convertite în tiosemicarbazone.

Tiosemicarbazidele reprezintă intermediari importanți, utilizați pe larg în domeniul chimiei medicinale, pentru sinteza substanțelor farmaceutice cu diverse activități biologice, cum ar fi cea antihelmitică, antiproliferativă, antifungică, antibacteriană etc. [44-49].

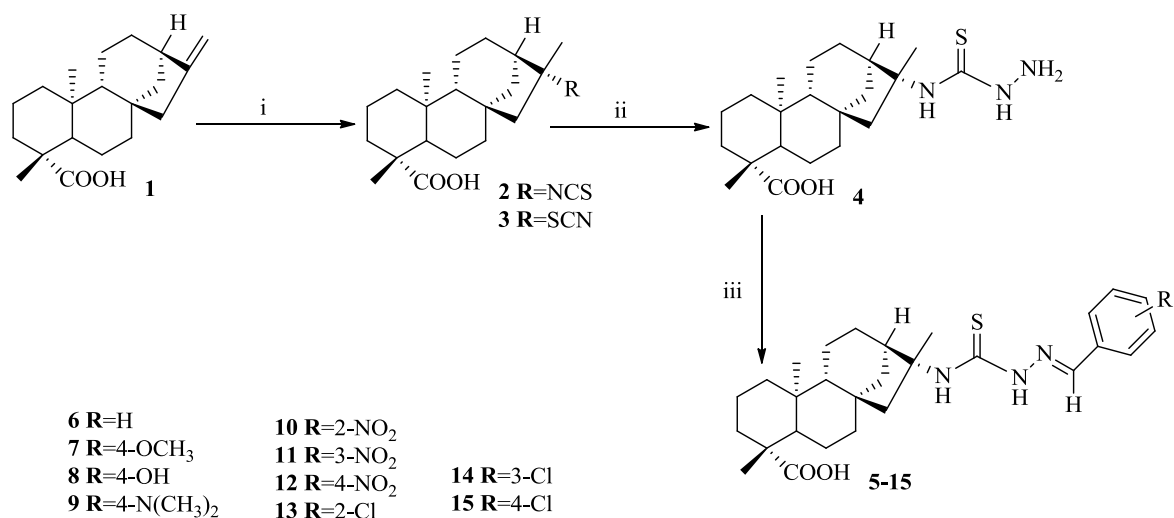
Legătura iminică ($-N=CH-$) din structura acestor compuși are o importanță deosebită în sinteza organică, în special pentru obținerea diferitor fragmente heterociclice: pirazolice, tiazolice, triazolice, tiadiazolice, oxadiazolice, triazinice, tiadiazinice etc. [43]. Totodată, tiosemicarbazonele conțin în moleculele lor atomi donori care pot forma compuși coordinativi cu ionii metalelor de tranziție cu compoziție, structură și proprietăți diferite [50].

În literatura de specialitate există puține articole consacrate sintezei terpenoidelor cu fragment tiosemicarbazonic. Haraguchi S. K. și col. [51] au sintetizat din acizii diterpenici kaurenici o serie de compuși noi cu fragment tiosemicarbazonic ce au demonstrat activitate biologică împotriva protozoarelor din specia *Trypanosoma cruzi*.

La interacțiunea acidului kaurenoic **1** cu acidul tiocianic în cloroform se formează un amestec din doi compuși inseparabili cromatografic: izotiocianatul acidului kaurenoic **2** și tiocianatul acidului kaurenoic **3**, cu randamente de 58% și 33% respectiv, iar componența acestuia a fost stabilită prin metode spectrale. La interacțiunea amestecului de compuși **2** și **3** cu hidrazina s-a obținut tiosemicarbazona **4**.

În rezultatul condensării tiosemicarbazonei **4** cu diverse benzaldehide în *n*-butanol, se formează derivații acidului *ent*-kaurenoic cu fragment *tiosemicarbazonic* **5-15**, timpii de reacție variază de la un compus la altul, iar randamentele acestora de la 60% până la 96%.

Cercetările proprietăților *antitripanosomale* au stabilit că șase dintre compușii testați au fost mai activi decât acidul *ent*-kaurenoic cu valori ale IC_{50} de 2-24.0 μ m, iar tiosemicarbazona **10** a fost cel mai activ compus sintetizat cu un IC_{50} de 2.0 μ m.

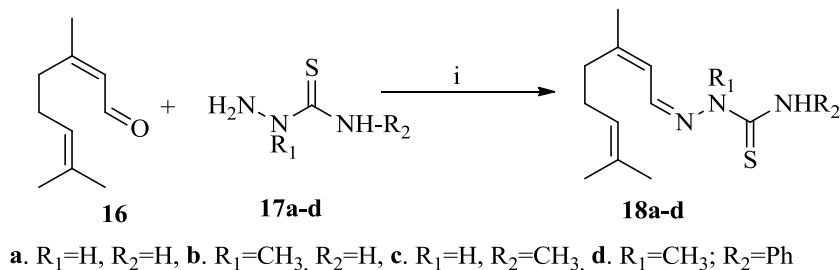


Reagenți și condiții de reacție: **i.** HSCN, CHCl₃, Δ , 60 ore, 33-58%; **ii.** NH₂NH₂, *n*-butanol, 6.5 ore, 82%; **iii.** R-CHO, *n*-butanol, HCl, Δ , 60-96%.

Fig. 1.1. Schema de sinteză a derivaților acidului *ent*-kaurenoic cu fragment tiosemicarbazonic 4-15

Studiile au arătat că modificările structurale au sporit activitatea *antitripanosomală* a acestor compuși. Tiocianatul **3** și tiosemicarbazonele **4**, **7**, **8**, **10** și **12** au prezentat o toxicitate mai scăzută pentru celulele LLMCK₂ decât acidul *ent*-kaurenoic.

Sakirigui A. și col. [52] au analizat compoziția chimică a uleiului volatil extras din frunzele proaspete de *Cymbopogon citratus*, și au constatat că citralul (neral + geranial) este compusul principal al acestuia. Aldehidă menționată a fost folosită în semisinteza, *in situ* a unor tiosemicarbazone substituite. Citralul **16**, din componența uleiului volatil, extras din frunzele de *Cymbopogon citratus* a fost tratat cu patru derivați ai tiosemicarbazidelor **17a-d**, în etanol acidulat, cu formarea a patru citral-tiosemicarbazone **18a-d**, randamentele cărora sunt de 73-91% (Fig.1.2).



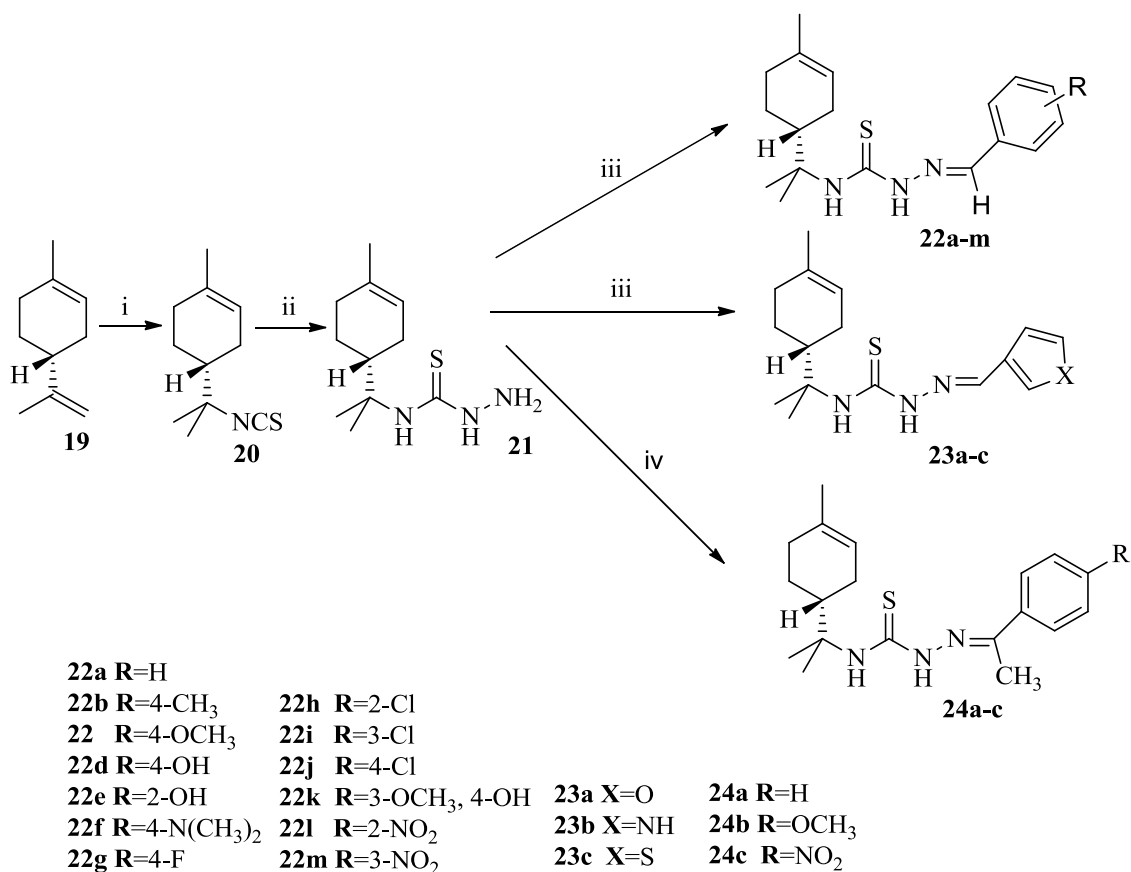
Reagenți și condiții de reacție: **i.** EtOH/H₂O, Et₃N, HCl, 90°C, 1 oră, 73-91%.

Fig. 1.2. Schema de sinteză a citral-tiosemicarbazonelor 18a-d

Compușii de semisinteză obținuți au fost testați pentru activitatea lor antiparazitară. Citral-tiosemicarbazonele **18a-d** au demonstrat activitate de la moderată până la pronunțată împotriva parazitului *Trypanosoma brucei* responsabil de boala somnului.

R-(+)-limonenul **19** ce este constituentul principal al uleiurilor esențiale de portocale, lămâie, bergamot și în cantități mai mici în altele, a fost transformat în izotiociano-terpena **20** cu menținerea chiralității conform sintezei descrise de autorii [53].

Compusul **20** a reacționat cu hidrazina și s-a obținut tiosemicarbazona **21**. Compușii **22a-m**, **23a-c** și **24a-c** au fost obținuți cu randamente bune (68-95%) prin condensarea tiosemicarbazonei **21** cu diferiți compuși carbonilici (aldehide, cetone) luate în cantități echivalente molare în etanol, utilizând acidul clorhidric de 10% în calitate de catalizator. Majoritatea compușilor testați au prezentat efecte inhibitorii considerabile asupra unei game largi de celule canceroase. Compușii **22b-g** și **22j** au demonstrat cea mai înaltă activitate antitumorală în special pe celule cancerului de prostată (PC-3) (Fig.1.3).



Reagenți și condiții de reacție: **i.** KHSO₄, KSCN, CHCl₃, 24 ore; **ii.** NH₂NH₂·

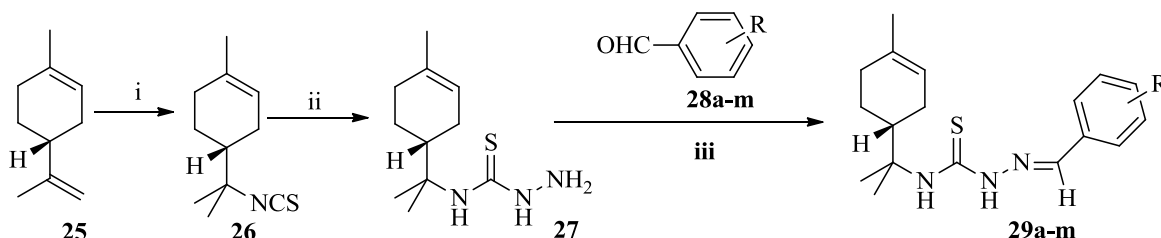
2HCl/NaHCO₃/H₂O, EtOH, Δ, 3 ore, 73-95%; **iii.** EtOH, HCl 10%, 2 ore, 68-94%;

iv. EtOH, HCl 10%, Δ, 12 ore, 75-84%.

Fig. 1.3. Schema de sinteză a derivaților *R*-(+)-limonen-tiosemicarbazonei **22a-m, **23a-c** și **24a-c****

Almeida Batista S. A. și col. [54] au realizat sinteza derivaților monoterpenici ai *S*-(-)-limonenului **29a-m** cu o activitate sporită asupra paraziților din specia *Leishmania amazonensis* și au stabilit relația structură-activitate. Benzaldehid-tiosemicarbazonele **29a-m** au fost sintetizate prin cuplarea aldehydelor **28a-m** cu tiosemicarbazona **27** care prin două transformări consecutive a fost obținută din enantiomerul monoterpenoidei naturale *S*-(-)-limonen **25**.

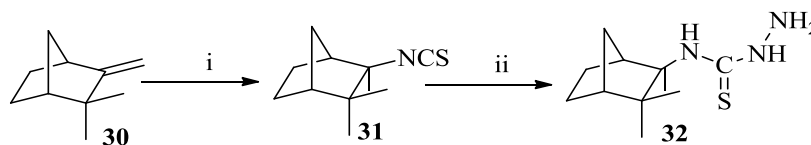
Toți compușii tiosemicarbazonici **27** și **29a-m** obținuți prezintă proprietăți sporite antileishmaniale, fragmentul monoterpenic fiind esențial pentru activitate, iar compusul **29d** a demonstrat activitate antileishmanială pronunțată. Stereoizomerul *S*-(-)-limonen **29d** posedă o citotoxicitate mai mică în comparație cu analogul său *R*-(+)-limonen **19** (Fig.1.4).



Reagenți și condiții de reacție: **i.** KHSO₄, KSCN, CHCl₃, t.c., 24 ore; **ii.** NH₂NH₂·2HCl/NaHCO₃/H₂O, EtOH, Δ, 3 ore, 65% și 97%; **iii.** R-CHO, 5% SiO₂/H₂SO₄, t.c., 72-89%.

Fig. 1.4. Schema de sinteză a compușilor benzaldehid-tiosemicarbazonici 29a-m

Yamaguchi M. și col. [55] au utilizat aceleași metode de sinteză descrisă de autorii citați anterior [53, 54], utilizând monoterpenele *R*-(+)-limonen **19** și (-)-camfen **30**, transformându-le în isotiocianomonoterpenele **20** și **31**, apoi în tiosemicarbazonele **21** și **32** cu aceleași randamente identice de 85% (Fig.1.5). Compușii noi au fost testați pentru activitatea lor antifungică. Tiosemicarbazona **32** a manifestat activitate puternică împotriva ciupercii *Trichophyton mentagrophytes* în comparație cu compusul de referință Amfotericin B.

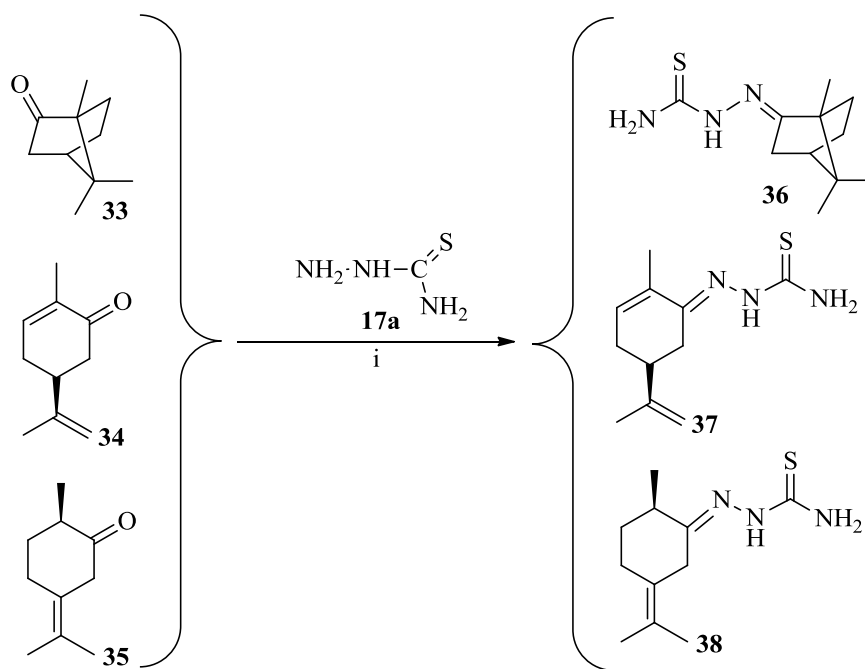


Reagenți și condiții de reacție: **i.** KHSO₄, KSCN, CHCl₃, t.c., 24 ore;
ii. NH₂NH₂·2HCl/NaHCO₃/H₂O; EtOH, 90°C, 5 ore, 85%.

Fig. 1.5. Schema de sinteză a derivatului monoterpenic cu fragment tiosemicarbazonic 32

Idouhli R. și col. [56] au sintetizat o serie de tiosemicarbazone monoterpenice **36-38**, în calitate de compuși inițiali au fost utilizați camforul, carvona și poligona izolate din surse vegetale. Monoterpenoidele camforul **33**, carvona **34** și poligona **35** au fost tratate cu tiosemicarbazida **17a** în etanol, cu formarea tiosemicarbazonelor monoterpenice **36-38** (Fig.1.6).

Compuși sintetizați **36-38** au demonstrat un efect inhibitor al coroziunii oțelului cu o eficiență maximă de 95%.



Reagenți și condiții de reacție: i. EtOH, Δ , 71-95%.

Fig. 1.6. Schema de sinteză a tiosemicarbazonelor monoterpenice 36-38

1.2. Utilizarea derivaților cu fragment tiosemicarbazonic în calitate de liganzi

A fost stabilit, că tiosemicarbazonele utilizate în calitate de liganzi, fiind incluse în compoziția complexilor metalici amplifică proprietățile antimicrobiene, antituberculoase, antivirale, antiproliferative și antioxidante [57-61].

Cercetările recente, efectuate în cadrul Departamentului Chimie al Facultății de Chimie și Tehnologie Chimică a USM, în domeniul sintezelor dirijate a compușilor coordinativi ai metalelor nonplatinice cu liganzi chelați și macrociclici, obținuți în bază de halcogensemicarbazide, și valorificării proprietăților lor anticancer s-au dovedit a fi un succes. Ca urmare a condensării tiosemicarbazidei cu aldehide și cetone s-au obținut compuși complecși ai metalelor de tranziție cu liganzi polidentati chelați și macrociclici [62-64].

Sunt puține date în literatura științifică de specialitate referitoare la sintezele combinațiilor coordinative, în care, în calitate de ligazi au fost utilizate terpenoidele. Kokina T.E. și col. [65] au realizat sinteza tiosemicarbazonelor cu fragmente monoterpene naturale precum (+)-camforul **36** (L^1), (–)-carvona **37** (L^2) și (–)-dehidrocarvona **39** (L^3) prezente în Fig.1.7, care în continuare au fost complexate cu sărurile de Cu(II) și Pd(II).

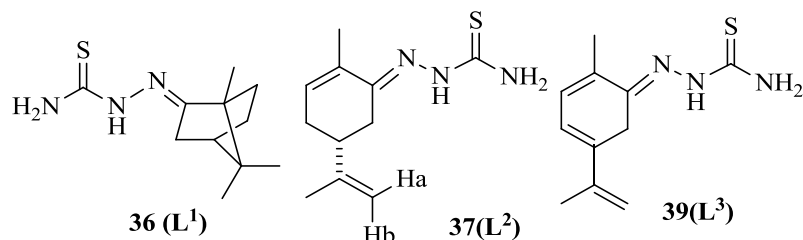


Fig. 1.7. Compușii monoterpenei cu fragment tiosemicarbazonic 36 (L^1), 37 (L^2) și 39 (L^3)

Tiosemicarbazonetele monoterpene, prezentate în Fig. 1.7, au fost supuse reacției de complexare cu sărurile $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ și $PdCl_2$, raportul molar fiind de 1:1. În rezultatul acestor reacții s-au obținut 6 combinații coordinative ale acestora cu ionii de Cu^{2+} și Pd^{2+} . Compușii complecși obținuți au fost caracterizați prin metode fizico-chimice de analiză, iar pentru complexul $Pd_2(L^2)_2Cl_4$ **40** a fost realizată și analiza structurală prin difracție de raze X pe monocristal (Fig.1.8).

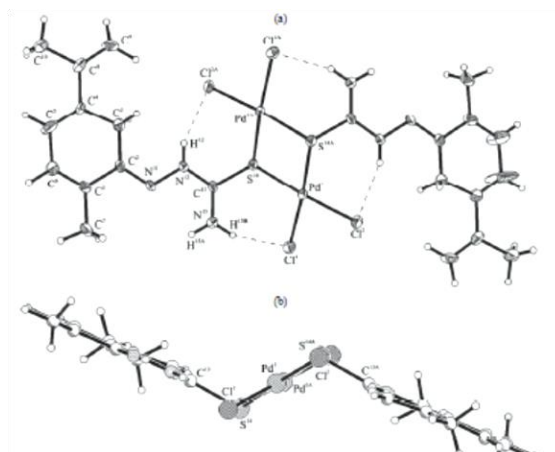


Fig. 1.8. Structura moleculară a complexului binuclear $Pd_2(L^2)_2Cl_4$ **40 în două proiecții (a,b)**

Autorii menționați mai sus, în lucrarea [66] au realizat complexările (*E*)-2-((1*R*,4*R*)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-on)tiosemicarbazonei **36**(L^1) și (*R,E*)-2-(2-metil-5-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-en-1-on)tiosemicarbazonei **37**(L^2), chirale optic active (Fig.1.9), care derivă din monoterpene naturale: (+)-camfor **33** și (–)-carvona **34** cu sărurile de Zn(II).

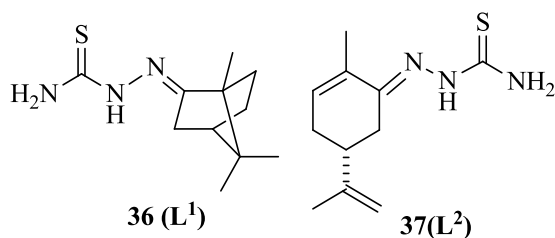


Fig. 1.9. Compuși monoterprenici cu fragment tiosemicarbazonic 36(L¹) și 37(L²)

Structura (R,E)-2-(2-metil-5-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-en-1-on)tiosemicarbazonei 37(L²) a fost confirmată de datele analizei cu raze X pe monocristal (Fig.1.10). Structura acesteia constă din molecule asociate în lanțuri prin legături de hidrogen.

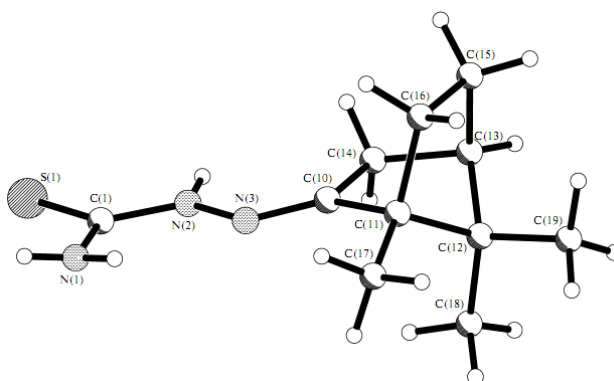


Fig. 1.10. Structura ligandului chiral 37(L²)

În urma reacției de complexare a compușilor monoterprenici cu fragment tiosemicarbazonic prezentați în Fig.1.9 cu ZnCl₂ și luați într-un raport de 1:2, s-au obținut combinațiile complexe optic active [ZnL²Cl₂] **41** și [ZnL²₁Cl₂] **42**.

Compușii complecși obținuți au fost caracterizați prin metode fizico-chimice de analiză, iar complexul coordinativ [ZnL²Cl₂] **41** prezentat în Fig.1.10 a fost caracterizat și prin difracție de raze X pe monocristal. Conform datelor obținute în rezultatul analizei roentgenostructurale, complexul [ZnL²Cl₂] **41** este mononuclear. Ionul de Zn²⁺ este coordonat cu atomii de S din două molecule monodentate de ligand L și doi ioni de Cl. Poliedrul de coordonare Cl₂S₂ reprezintă un tetraedru distorsionat. Lungimile legăturilor dintre Zn-S și Zn-Cl diferă nesemnificativ. Structura conține două cicluri ZnSCNHCl formate din șase membri cu legătura intramoleculară N–H...Cl. Ambele cicluri există într-o conformație de tip plic: ionul de Zn²⁺ iese din planul format de ceilalți cinci atomi.

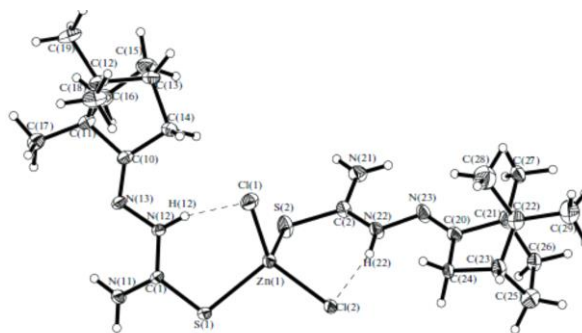
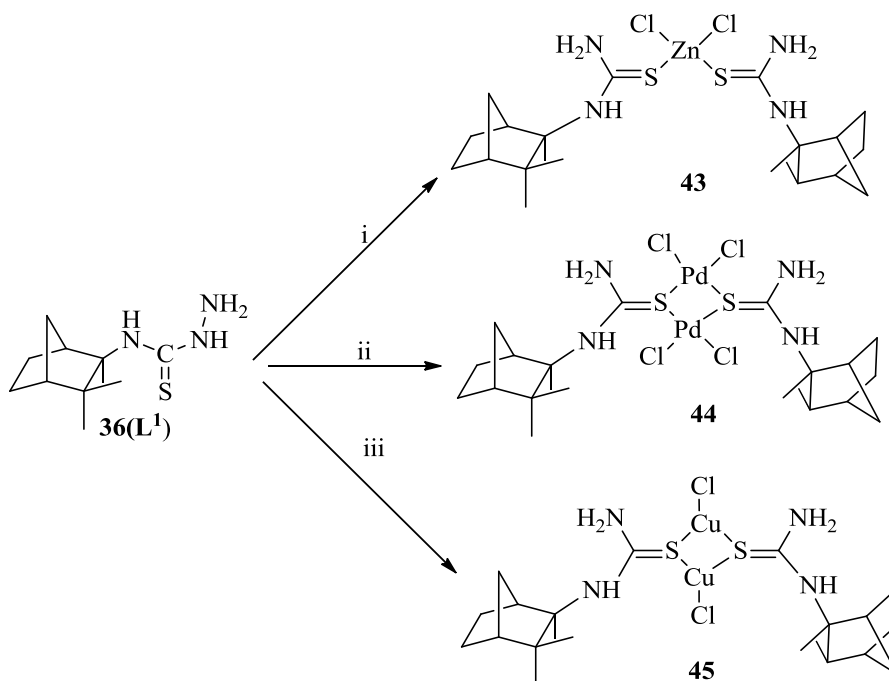


Fig. 1.11. Structura complexului coordinativ $[\text{ZnL}^2\text{Cl}_2]$ **41**

Conform datelor analizei spectrale în IR, combinațiile complexe $[\text{ZnL}^2\text{Cl}_2]$ **41** și $[\text{ZnL}^2_1\text{Cl}_2]$ **42** sunt similare din punct de vedere structural.

Kokina T. E. și col. [67] au realizat o altă metodă de sinteză a combinațiilor coordinative noi ale Zn(II) , Pd(II) și Cu(I) cu (*E*)-2-((1*S*,4*S*)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-iliden)hidrazincarbotiamida **36(L¹)** derivată din monoterpenoida biciclică (-)-camfor (Fig.1.12).



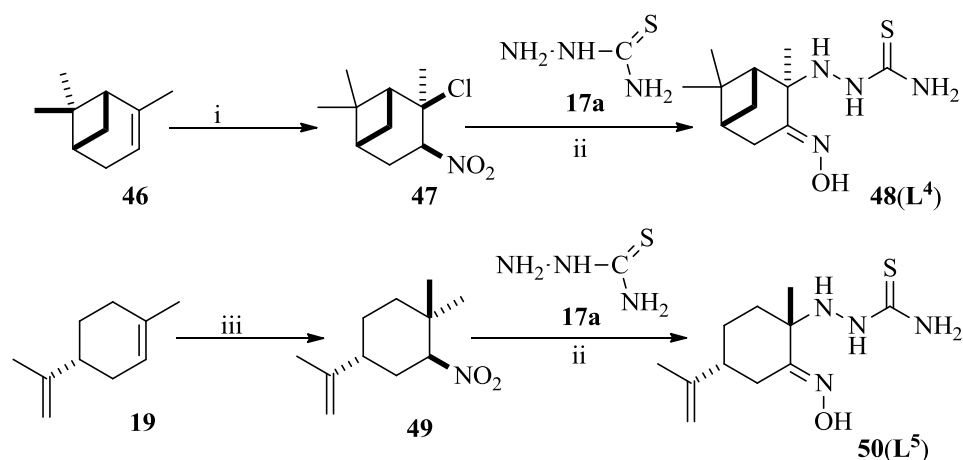
Reagenți și condiții de reacție: **i.** ZnCl_2 , $\text{EtOH/Me}_2\text{CO}$, t.c., 53%; **ii.** PdCl_2 , HCl , $\text{EtOH/Me}_2\text{CO}$, 60°C , 72%; **iii.** CuCl_2 , $\text{EtOH/Me}_2\text{CO}$, t.c., 61%.

Fig. 1.12. Mecanismul de sinteză a complexelor coordinative $[\text{Zn(L}^1)_2\text{Cl}_2]$ **43, $[\text{Pd}_2(\text{L}^1)_2\text{Cl}_4]$ **44** și CuL^1Cl **45****

Conform studiului cristalografic complexele coordinative $[\text{Pd}_2(\text{L}^1)_2\text{Cl}_4]$ **44** și CuL^1Cl **45** formează un ansamblu mononuclear, iar $[\text{Zn(L}^1)_2\text{Cl}_2]$ **43** unul binuclear cu centre metalice care sunt unite de liganzi prin atomii de $\mu_2\text{-S}$.

Evaluarea potențialului citotoxic (IC_{50}) al compușilor menționați pe liniile de celule tumorale mamare MCF-7 a demonstrat că liganzii nu sunt toxici la concentrațiile testate, iar complexii coordinativi posedă o activitate citotoxică semnificativă, compusul coordinativ CuL^1Cl **45** având cea mai mică concentrație inhibitorie (IC_{50}).

Autorii lucrării [68] au realizat o altă metodă de sinteză a liganzilor polifuncționali naturali din compuși comerciali accesibili, *S*-(-)- α -pinen **46** și (*R*)-(+)-limonen **19**. Compușii terpenici cu fragment tiosemicarbazonic au fost obținuți la interacțiunea *S*-(-)- α -pinenei **46** și (*R*)-(+)-limonenului **19** cu clorura de nitrozil în clorura de metilen. Interacțiunea oximelor **47** și **49** cu tiosemicarbazida **17a** și carbonatul de sodiu în metanol, duce la formarea tiosemicarbazonelor **48** și **50**, cu randamente de 43 și 66%, respectiv.

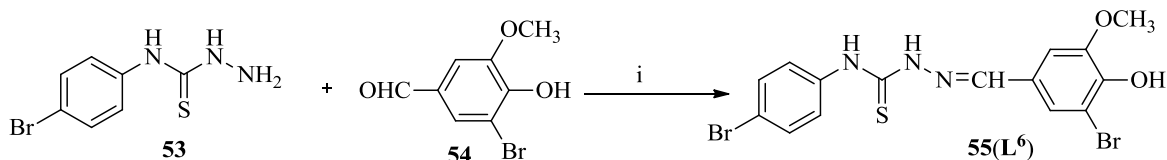


Reagenți și condiții de reacție: **i.** EtOH, [NOCl], t.c., 18-23°C, 1-3 zile; **ii.** Na_2CO_3/CH_3OH , 18-20°C, 72 ore, 43-66%; **iii.** EtOH, [NOCl], t.c., 18-23°C, 1-3 zile.

Fig. 1.13. Schema de sinteză a liganzilor tiosemicarbazonici **48(L⁴) și **50(L⁵)****

Liganzii tiosemicarbazonici **48(L⁴)** și **50(L⁵)** au fost supuși reacției de complexare cu sărurile: $CuCl_2 \cdot 2H_2O$, $PdCl_2$, într-un raport molar de (1.5:1). În rezultat au fost obținuți 4 compuși complecși, structurile cărora au fost confirmate de datele analizei elementale și a celei spectrale. Compușii obținuți au fost testați *in vitro*, pentru activitatea antiproliferativă pe liniile de celule tumorale umane Hep2 (carcinom laringeal uman). Rezultatele au confirmat că complexarea mărește efectul citotoxic al ligandului **48(L⁴)**, numărul de celule vii scade de două ori sub influența compușilor complecși $[PdL^4Cl]Cl \cdot H_2O$ **51** și $CuL^4Cl_2 \cdot H_2O$ **52**.

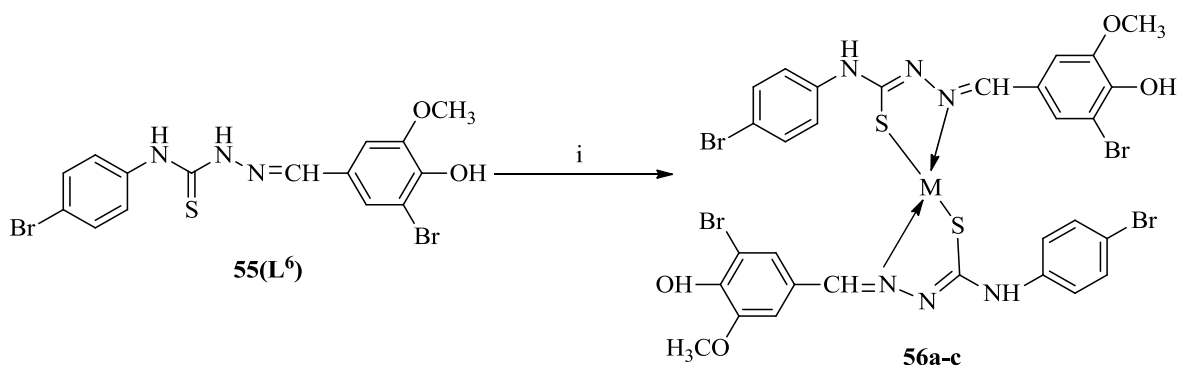
Rakesh T. și col. [69] au realizat sinteza compusului 1-(3-bromo-4-hidroxi-5-metoxi-benzilidin)-4-(4-bromofenil)tiosemicarbazona **55(L⁶)**. La interacțiunea 4-(4-bromofenil)-tiosemicarbazidei **53** cu 5-bromo-vanilina **54** în metanol și prezență de acid acetic anhidru s-a obținut compusul sus menționat **55(L⁶)** (Fig.1.14).



Reagenți și condiții de reacție: i. MeOH, CH₃COOH anhidru, Δ, 24 ore.

Fig. 1.14. Schema de sinteză a 1-(3-bromo-4-hidroxi-5-metoxibenzilidin)-4-(4-bromofenil)tiosemicarbazonei 55(L⁶)

În lucrarea [69] este descrisă sinteza combinațiilor complexe ale tiosemicarbazonei **55(L⁶)** cu sărurile de Cu(II), Co(II) și Ni(II). Ulterior 1-(3-bromo-4-hidroxi-5-metoxibenzilidin)-4-(4-bromofenil)tiosemicarbazona **55(L⁶)** (0.02M) a fost tratată cu MeCl₂·6H₂O (0.01M), (unde Me=Cu, Co sau Ni) în 1,4-dioxan, s-au obținut combinații complexe ale tiosemicarbazonei cu sărurile de Cu(II), Co(II) și Ni(II).



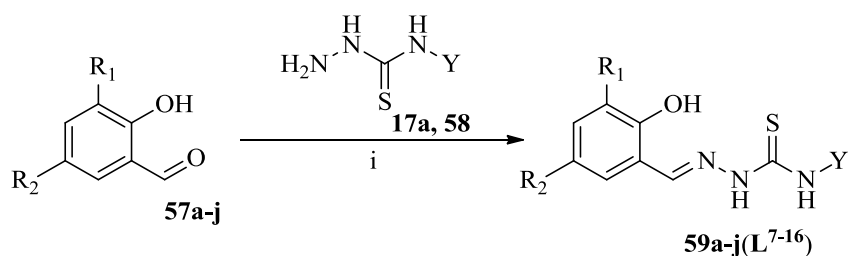
Reagenți și condiții de reacție: i. MCl₂·6H₂O, 1,4-Dioxan, Δ, 24 ore (M=Cu, Co și Ni).

Fig. 1.15. Schema de sinteză a combinațiilor complexe ale tiosemicarbazonei 55(L⁶) cu sărurile Cu(II), Co(II) și Ni(II)

În baza analizei spectrelor în IR ale combinațiilor complexe **56a-c** poate fi formulată concluzia că benzile la 1678 cm⁻¹ sunt caracteristice grupării azometinice și corespund vibrațiilor $\nu(\text{C}=\text{N})$. Oscilațiilor de deformare ale grupelor $\nu(\text{C}=\text{S})$ și $\delta(\text{C}=\text{S})$ au fost înregistrate în regiunea 1288 și 823 cm⁻¹. Benzile din regiunea 3495 cm⁻¹ și 3315 cm⁻¹ corespund vibrațiilor $\nu(\text{O}-\text{H})$ și $\nu(\text{N}-\text{H})$.

Pahontu E. și col. [70] au realizat sinteza tiosemicarbazonelor aldehydei salicilice **59a-j**, la interacțiunea aldehydei salicilice sau derivaților săi: 5-cloro-, 5-bromo-, 5-nitro-, 5-metil- și 3,5-diclorosalicilaldehidei cu tiosemicarbazida **17a** sau 4-feniltiosemicarbazida **58** în etanol la reflux (Fig.1.16). Structura liganzilor cu baze Schiff a fost confirmată în baza datelor spectrale: IR, ¹H RMN și ¹³C RMN.

Liganzii **59(L⁷⁻¹⁶)** obținuți în continuare au fost complexați cu ionii de Cu²⁺, Ni²⁺, Zn²⁺ cu utilizarea următoarelor săruri: CuSO₄·5H₂O, Cu(NO₃)₂·3H₂O, CuCl₂·2H₂O, NiCl₂·6H₂O și ZnCl₂. Tiosemicarbazonele aldehydei salicilice au interacționat cu sarea metalului în etanol, obținându-se compuși complecși solizi, microcristalini, stabili până la temperatura de 310°C, insolubili în solvenți organici cum ar fi: acetona, cloroformul și solubili doar în DMF și DMSO.



57a R₁=H, R₂=H
57b R₁=H, R₂=Cl
57c R₁=H, R₂=Br
57d R₁=H, R₂=NO₂
57e R₁=H, R₂=CH₃
57f R₁=Cl, R₂=Cl
57g R₁=Br, R₂=Br
57h R₁=H, R₂=H
57i R₁=H, R₂=Br
57j R₁=H, R₂=NO₂

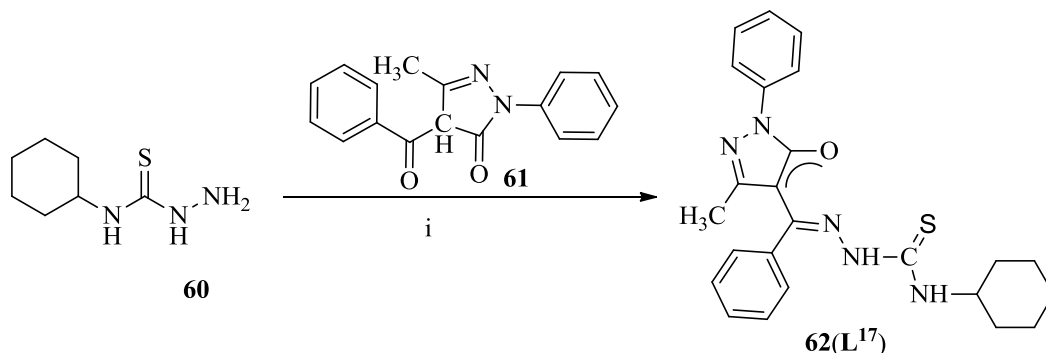
17a Y=H
58 Y=C₆H₅

59(L⁷)a R₁=H, R₂=H, Y=H
59(L⁸)b R₁=H, R₂=Cl, Y=H
59(L⁹)c R₁=H, R₂=Br, Y=H
59(L¹⁰)d R₁=H, R₂=NO₂, Y=H
59(L¹¹)e R₁=H, R₂=CH₃, Y=H
59(L¹²)f R₁=Cl, R₂=Cl, Y=H
59(L¹³)g R₁=Br, R₂=Br, Y=H
59(L¹⁴)h R₁=H, R₂=H, Y=C₆H₅
59(L¹⁴)i R₁=H, R₂=Br, Y=C₆H₅
59(L¹⁶)j R₁=H, R₂=NO₂, Y=C₆H₅

Reagenți și condiții de reacție: i. EtOH, Δ, 1-2 ore, 58-76%.

Fig. 1.16. Schema de sinteză a liganzilor 59(L⁷⁻¹⁶)

Rusnac R. și col. [71] au realizat sinteza a trei combinații coordinative noi ale sărurilor de Fe(III), iar ligandul tiosemicarbazonic **62(L¹⁷)** a fost obținut în urma reacției de condensare a amidei **61** cu 4-ciclohexiltiosemicarbazida **60** în etanol (Fig.1.17). Ligandul **62(L¹⁷)** a fost complexat cu sărurile: FeBr₃·6H₂O, FeCl₃·6H₂O și Fe(NO₃)₃·9H₂O.



Reagenți și condiții de reacție: i. EtOH, Δ, 7 ore, 81%.

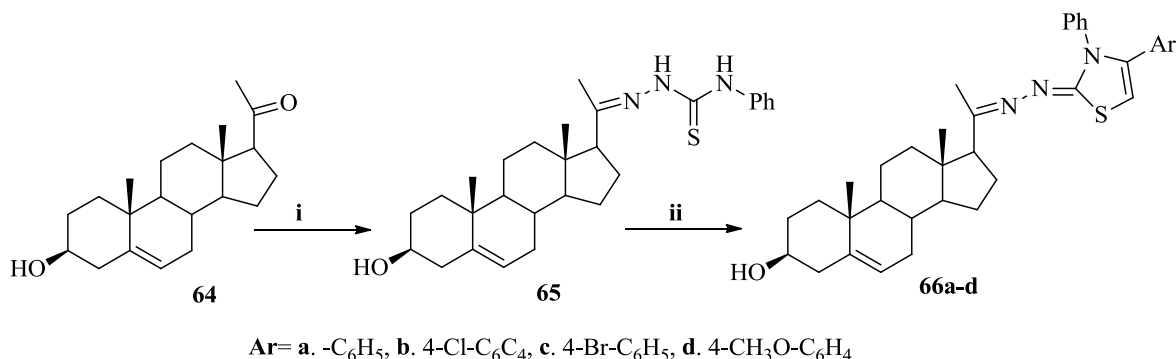
Fig. 1.17. Schema de sinteză a ligandului 62(L¹⁷)

Toți compușii obținuți au fost testați la activitate antibacteriană și antifungică, iar compusul coordinativ $[\text{Fe}(\text{L}^{17})_2]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ **63** a demonstrat cea mai bună activitate antifungică față de *Cryptococcus neoformans*.

1.3. Metode de sinteza ale compușilor cu fragment 1,3-tiazolic și 1,3,4-tiadiazolic

De rând cu alți compuși heterociclici în chimia medicinală se utilizează 1,3-tiazolul, și 1,3,4-tiadiazolul care constituie fragmente structurale foarte importante pentru modelarea noilor medicamente, solvenți, produse cosmetice, etc. Compușii care conțin în molecula sa unitatea structurală 1,3-tiazolică și 1,3,4-tiadiazolică posedă activități biologice diverse, precum ar fi cea antimicrobiană, antiproliferativă, anticancer, antiinflamatorie, și alte activități farmacologice importante [72-79].

Sinteza derivaților **66a-d** cu unitate structurală 1,3-tiazolică a fost realizată de Mohareb R. M. și col. [80], la interacțiunea pregnenolonei **64** cu feniltiosemicarbazida **58**, în alcool se formează tiosemicarbazona **65**. În urma reacției de heterociclizare a tiosemicarbazonei **65** cu derivați ai bromoacetofenonei în alcool, se formează compușii cu fragment 1,3-tiazolic **66a-d** (Fig.1.18).



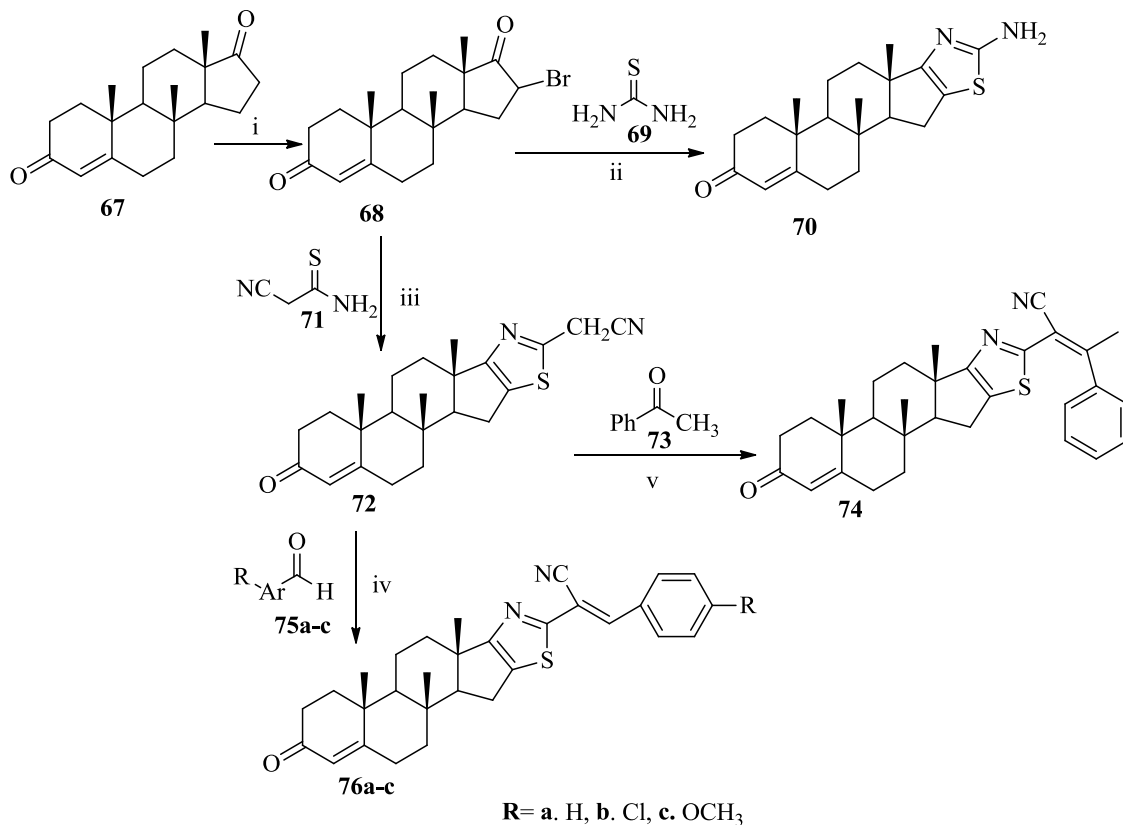
Reagenți și condiții de reacție: i. $\text{NH}_2\text{NHCSNHPh}$, EtOH, 60°C, 30 min, 98%;

ii. ArCOCH_2Br , EtOH, Δ , 2 ore, 96-98%.

Fig. 1.18. Schema de sinteză a 66a-d cu unitatea structurală 1,3-tiazolică

Aceeași autori [81] au propus o cale alternativă de sinteză a compușilor cu fragment 1,3-tiazolic. În calitate de materie primă au folosit androstenediona **67**, care la tratare cu apa de brom acidulată cu acid acetic conduce la α -bromoandrostenediona **68**. Ulterior, aceasta interacționează cu tioureea **69** în alcool cu formarea tiazolului **70**.

Interacțiunea α -bromoandrostenedionei **68** cu cianotioacetamida **71** în acid acetic conduce la formarea tiazolului **72**, care la rândul său conține gruparea metilenică cu reactivitate sporită față de grupe funcționale oxigenate. În cazul cuplării tiazolului **72** cu acetofenona **73** în prezența acetatului de amoniu se formează compusul **74** (Fig. 1.19).



Reagenți și condiții de reacție: **i.** Br_2 , AcOH, 40°C , 3 ore, 89%; **ii.** EtOH, Δ , 2 ore, 89%;

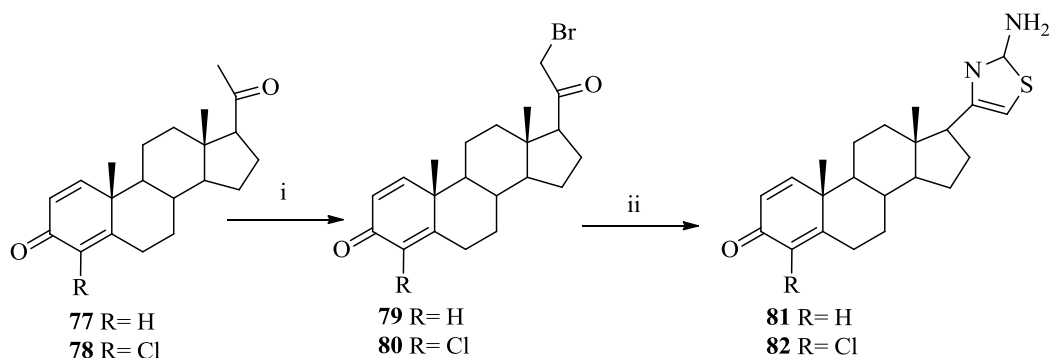
iii. EtOH, Δ , 2 ore, 90%; **iv.** EtOH, piperidina, Δ , 2 ore, 88-92%;

v. NH_4OAc , 120°C , o oră, 90%.

Fig. 1.19. Schema de sinteză a derivaților androstenedionei cu unitate structurală 1,3-tiazolică

Pe de altă parte, condensarea tiazolului **72** cu aldehydele **75a-c** în prezența piperidinei în alcool, duce la formarea compușilor **76a-c**. α -Bromoandrostenediona **68** și tiazolul **74** au demonstrat activitate antiinflamatorie pronunțată, iar compușii **68** și **76a** activitate antiulcer înaltă.

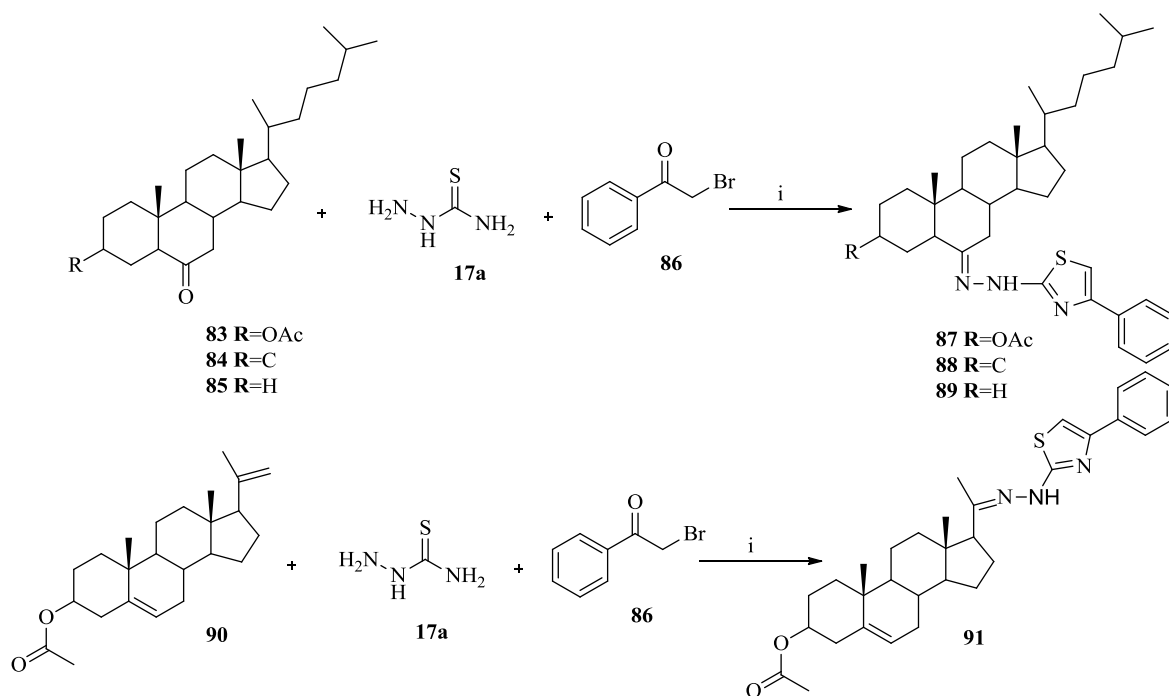
Sinteza amino-tiazolilor **81** și **82** a fost propusă de autorii [82]. La tratarea derivaților progesteronei **77** și **78** cu CuBr_2 se formează 2 compuși bromurați, 21-bromo-20-onele **79** și **80**. Ulterior, acestea au fost supuse ciclizării cu tiourea în prezență de trietilamină în etanol, cu formarea compușilor **81** și **82** cu randamente de 62-70% (Fig. 1.20).



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

Fig. 1.20. Schema de sinteză a derivaților progesteronei cu unitate structurală 1,3-tiazolică 81 și 82

O metodă alternativă de sinteză a derivaților steroidici cu unitate structurală 1,3-tiazolică a fost relatată de Asif M. și col. [83]. Reacțiile prezentate sunt realizate printr-o singură transformare, la iradiere cu microunde, prin tratarea cetonelor steroidiene **83-85** și **90** cu tiosemicarbazida **17a** în prezența bromurii de fenacil **86** în alcool.



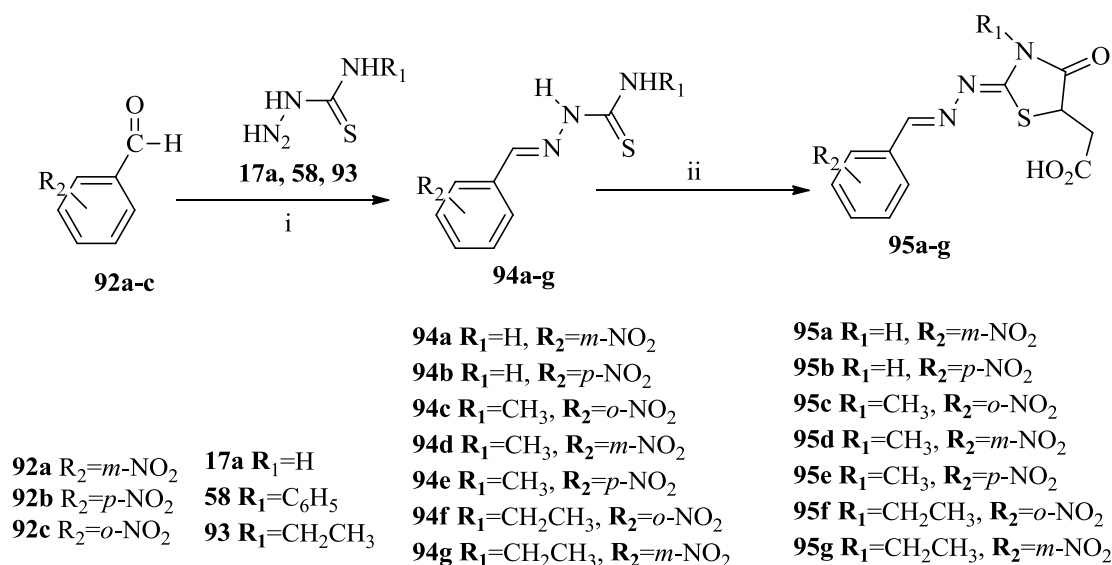
Reagenți și condiții de reacție: i. EtOH, MW, 30-40 min, 80-85%,
 ii. EtOH, MW, 45 min, 80-85%.

Fig. 1.21. Schema de sinteză a derivaților steroidici cu unitate structurală 1,3-tiazolică

Compușii obținuți **87-89** și **91** au fost testați la activitate antioxidantă. Toți compușii manifestă activitate moderată în comparație cu substanța de referință acidul ascorbic.

Tenório R. P. și col. [84] au realizat sinteza derivaților 4-tiazolidinonei **95a-g**, utilizând derivații benzaldehidei **92a-c** în calitate de materie primă și tiosemicarbazonele **17a**, **58** și **93** în alcool, iar în calitate de catalizator a servit acidul acetic. Tiosemicarbazonele intermediare **94a-g** obținute au fost tratate cu anhidridă maleică în într-un amestec de toluen/DMF la reflux cu formarea 4-tiazolidinonelor **95a-g**, randamentul cărora constituie 26-95% (Fig. 1.22).

Toți compușii obținuți au fost testați împotriva celulelor gazdă infectate cu *Toxoplasma gondi*. Studiile efectuate au demonstrat eficacitatea tiosemicarbazonelor **94a-g** și a derivaților 4-tiazolidinonei **95a-g** împotriva parazitului intracelular *Toxoplasma gondi*.

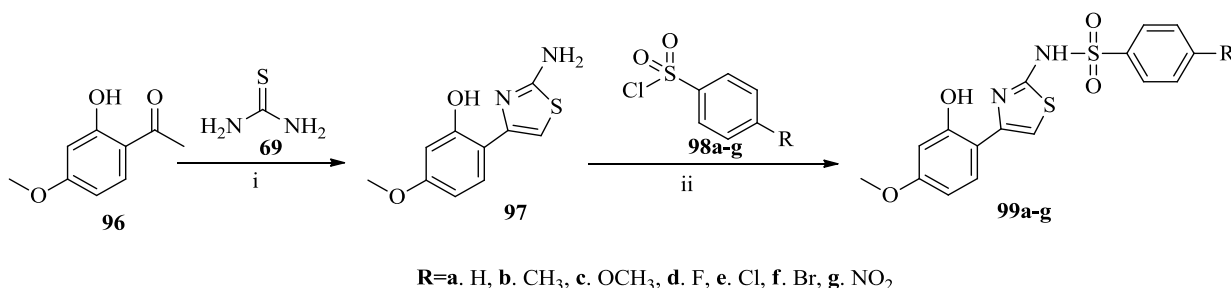


Reagenți și condiții de reacție: **i.** H_2O , $EtOH$, CH_3COOH , Δ , 56-97%;

ii. toluena, $C_4H_2O_3$, DMF , Δ , 26-95%.

Fig. 1.22. Schema de sinteză a derivaților 4-tiazolidinonei 95a-g

Tsai C. Y. și col. [85] au propus reacția de ciclizare-condensare a tioureei **69** și a paeonolului **96** cu I_2 în etanol, cu formarea paeonol-2-aminotiazolului **97**. În continuare aminotiazolul **97** a fost tratat cu derivații sulfonilazidei **98a-g** în mediu bazic, cu formarea derivaților aminotiazol-paeonolului **99a-g** cu randamente de 80-84% (Fig.1.23).

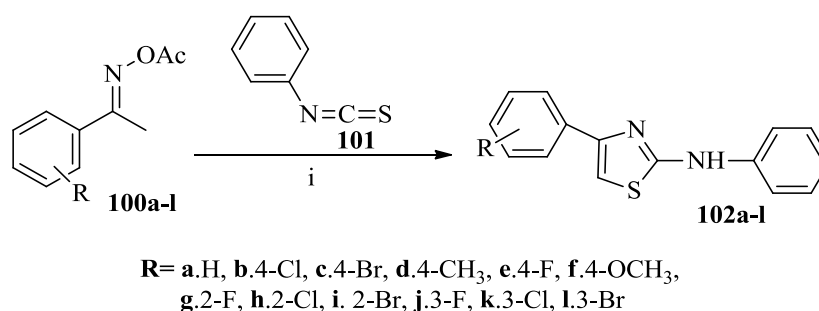


Reagenți și condiții de reacție: **i.** I_2 , $EtOH$, Δ ; **ii.** K_2CO_3 , THF , 80-84%.

Fig. 1.23. Schema de sinteză a derivaților aminotiazol-paeonolului 99a-g

Toți derivații aminotiazol-paeonolului **99a-g** au fost testați la activitate anticancer. Rezultatele experimentale au arătat că acești compuși prezintă un potențial anticancer ridicat în ceea ce privește adenocarcinomul gastric uman (celule AGS) și adenocarcinomul colorectal uman (celulele HT-29).

Sinteza 2-amino-1,3-tiazolilor **102a-l** a fost efectuată prin cuplarea heterociclică a feniloximacetaților **100a-l** cu fenilizotiocianatul **101**, catalizat de iodura de cupru (Fig. 1.24) [86]. Reacția a fost realizată implicând scindarea legăturii N-O, activarea legăturii C-H și formarea legăturilor C-S/C-N. Remarcabil este faptul că feniloximacetații au fost folosiți nu numai în calitate de substrat, dar și ca oxidanți.

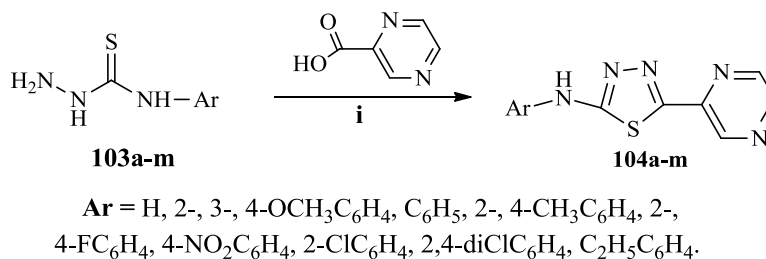


Reagenți și condiții de reacție: i. CuI, toluen, CS₂CO₃, 105°C, 8 ore, 69-86%.

Fig. 1.24. Schema de sinteză a 2-amino-1,3-tiazolilor 102a-l

Spre deosebire de 1,3-tiazoli, 1,3,4-tiadiazolii reprezintă compuși pentaciclici, care conțin în structura lor atomul de sulf și atomii de azot. Aceștia, manifestă, de asemenea, activități biologice diverse, precum ar fi antiproliferativă, antimicrobiană, antiinflamatorie, antituberculostatică, anticancer, și altele [87-94].

Gür M. și col. [95] au realizat sinteza unui șir de amine 5-(2-pirazinil)-1,3,4-tiadiazol-2-N-substituite **104a-m** biologic active, la condensarea tiosemicarbazidelor **103a-m** cu acid pirazin carboxilic în POCl₃ (Fig. 1.25).

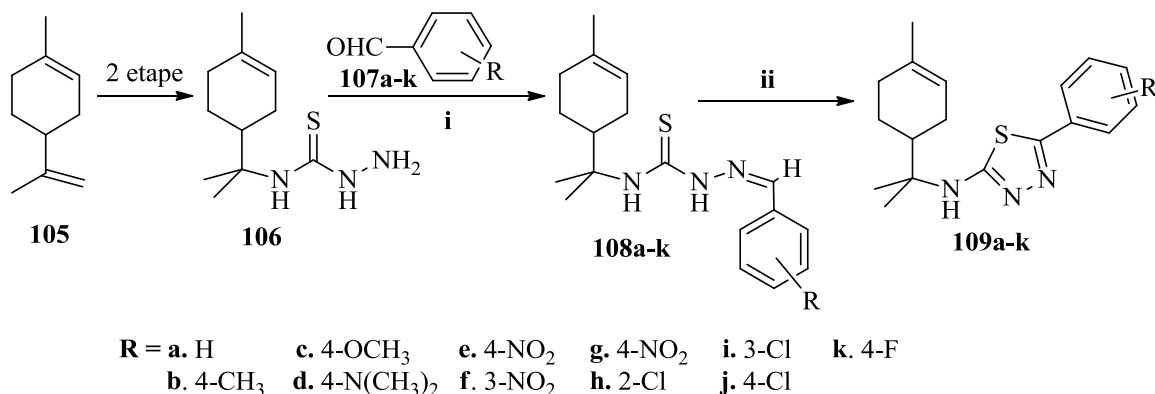


Reagenți și condiții de reacție: i. POCl₃, 90°C, 63-82%.

Fig. 1.25. Schema de sinteză a compușilor cu unitate structurală 1,3,4-tiadiazolică

Compușii cu unitatea structurală 1,3,4-tiadiazolică **104a-m** au demonstrat activitate antibacteriană diversă împotriva bacteriilor: *Staphylococcus aureus*, și activitate antifungică împotriva tulpinilor de *Candida albicans*.

Doar câteva articole sunt în literatura de specialitate referitoare la sinteza terpenoidelor cu unitate structurală 1,3,4-tiadiazolică. Autorii [96] au efectuat sinteza *N*-(*R*-(+)-limonen)-5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-aminelor **109a-k** prin intermediul reacției de deshidratare a *R*-(+)-limonen benzaldehid-tiosemicarbazonei **108a-k** în soluție etanolică de clorură de fier (II) (Fig.1.26).



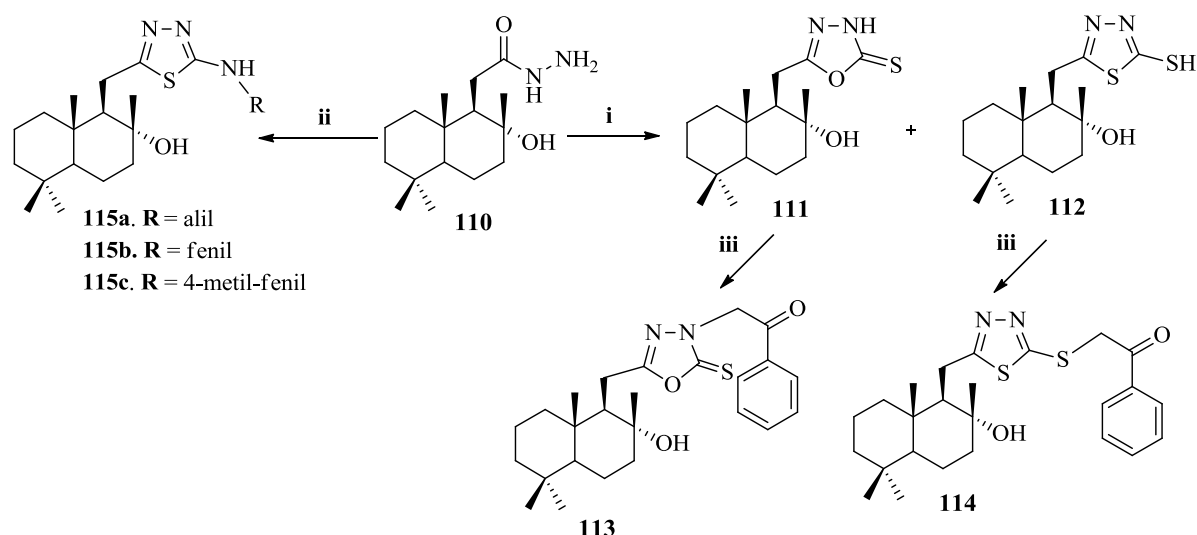
Reagenți și condiții de reacție: **i.** EtOH, 10% HCl, t.c, 1-2 ore, 73-95%; **ii.** FeCl₃,

EtOH/H₂O, Δ, 35-85%.

Fig. 1.26. Schema de sinteză a *N*-(*R*-(+)-limonen)-5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-aminelor **109a-k**

Compușii intermediari **108a-k** au fost sintetizați prin cuplarea aldehydilor **107a-k** cu tiosemicarbazona **106**, sintetizată din monoterpenoida naturală *R*-(+)-limonen **105**. Compușii cu unitate structurală 1,3,4-tiadiazolică **109a-k** manifestă activitate foarte bună împotriva parazitului *Trypanosoma cruzi*.

În lucrarea [38] sunt redată rezultatele sintezelor unor compuși norlabdanici cu unitate structurală tiadiazolică și evaluarea *in vitro* a proprietăților antimicrobiene ale acestora. În calitate de produs inițial, pentru sinteza compușilor norlabdanici cu unitate structurală 1,3,4-tiadiazolică, s-a utilizat 8α-hidroxi-homodrim-11-hidrazida **110** care la tratare cu disulfura de tetrametiluram (TMTD) în DMF, formează un amestec din doi compuși 2-tio-5-(11-homodrim-8α-ol)-1,3,4-oxadiazolul **111** și 2-mercapto-5-(11-homodrim-8α-ol)-1,3,4-tiadiazolul **112** (Fig. 1.27). Raportul dintre oxadiazolul **111** și tiadiazolul **112** depinde de cantitatea de TMTD luată în reacție.



Reagenți și condiții de reacție: **i.** TMTD, DMF, 90°C, 1.5 ore, **111** (20-86%), **112** (5-70%);
ii. R-NCS, Et₃N, H₂O, Δ, 18 ore, 70-78%; **iii.** 2-Bromoacetofenona, Et₃N, acetona,
 3 ore, 80-91%.

Fig. 1.27. Schema de sinteză a compușilor norlabdanici cu unitate structurală 1,3,4-tiadiazolică

2-Amino-1,3,4-tiadiazolii **115a-c** au fost obținuți și printr-o altă metodă de sinteză, prin tratarea hidrazidei norlabdanice **110** cu derivații izotiocanați în prezența trietilaminei în soluție apoasă, fără izolarea compușilor intermediari, cu randamente de 70-78% (Fig. 1.27) [38].

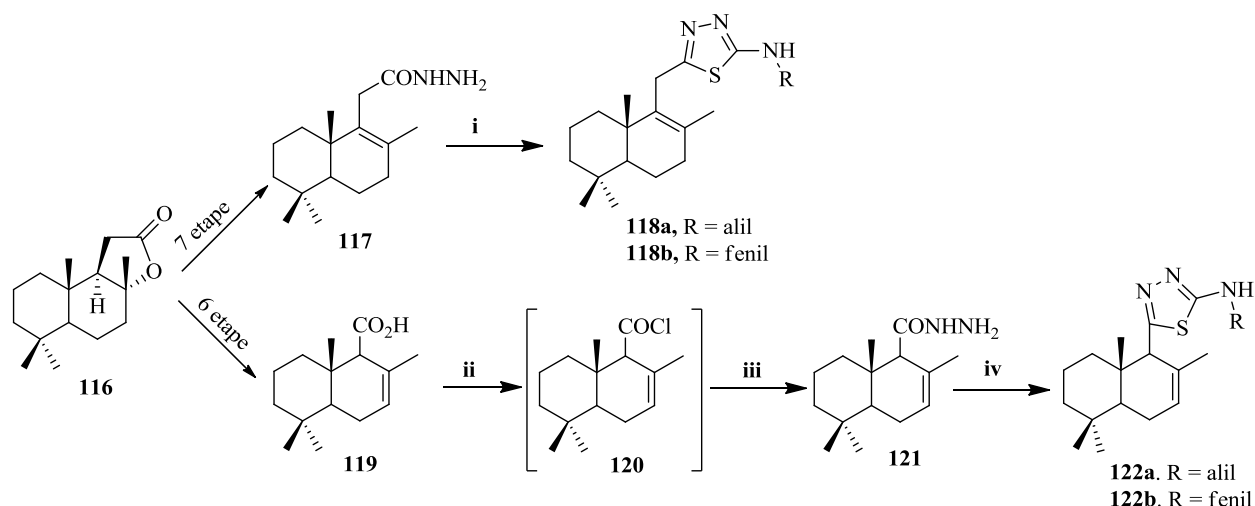
Aceeași autori [40] au realizat sinteza compușilor tetra- și pentanorlabdanici cu unitate structurală tiadiazolică și au evaluat proprietățile antimicrobiene ale acestora.

În calitate de substanță inițială pentru sinteza noilor compuși tetranorlabdanici - derivați ai 1,3,4-tiadiazolului a fost utilizată hidrazida acidului Δ^{8,9}-biciclohomofarnesenoic **117**, obținută din sclareolida **116** comercial accesibilă (în șapte etape), cu un randament total de 40% (Fig.1.28) și hidrazida acidului drimenoic **121** obținută tot din sclareolida **116** (în șapte etape), cu un randament de 45%. La refluxul îndelungat al hidrazidei **117** cu izotiocianatul de alil sau izotiocianatul de fenil în apă în prezența Et₃N s-au obținut compuși tetranorlabdanici **118a,b**, ce conțin fragmentul 1,3,4-tiadiazolic (Fig.1.28).

Pentru a studia relația structura-activitatea biologică, au fost sintetizați compuși pentanorlabdanici care conțin ciclurile 1,3,4-tiadiazolului, pornind de la hidrazida acidului drimenoic **121**.

În reacția acidului drimenoic **119** cu clorură de oxalil, s-a obținut cloranhidrida acidului drimenoic **120**, reacția acesteia cu N₂H₄•H₂O (98%) a condus la formarea hidrazidei **121**. Ulterior, pornind de la hidrazida **121** s-au obținut compușii noi cu schelet hibrid drimanic **122a,b** conținând

ciclul 1,3,4-tiadiazolic (Fig.1.28).



Reagenți și condiții de reacție: **i.** R-NCS, Et₃N, H₂O, Δ, 20 ore, 72-75%; **ii.** (COCl)₂, C₆H₆, t.c., o oră, Δ, o oră; **iii.** N₂H₄•H₂O (98%), CH₂Cl₂, t.c., 10 ore, 65%; **iv.** R-NCS, Et₃N, H₂O, 20 ore, 70-91%.

Fig. 1.28. Schema de sinteză a compușilor tetra- și pentanorlabdanici cu unitate structurală 1,3,4-tiadiazolică

Acești compuși terpeno-heterociclici demonstrează activități antifungice și antibacteriene promițătoare față de speciile de fungi *Aspergillus niger*, *Fusarium solani*, *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium frequentans* și *Alternaria alternata* și tulpinile de bacterii *Pseudomonas aeruginosa* și *Bacillus sp.*

1.4. Metode de sinteză ale compușilor cu fragment benzotiazolic

Benzotiazolii sunt compuși heterociclici, care conțin în moleculă un inel benzenic condensat cu unul tiazolic. Compușii cu unitate structurală benzotiazolică manifestă diverse proprietăți biologice, precum cea anticancer, antimicrobiană, antioxidantă, antiinflamatorie, antivirală etc. [97-101].

În literatura științifică de specialitate sunt cunoscute puține date despre izolarea compușilor terpenici de origine naturală cu fragment benzotiazolic cu activități biologice sporite.

Ca exemplu poate servi, (8β,10α)-8-(angeloiloxi)-5,10-epoxitiazolo[5,4-α]bisabola-1,3,5,7(14)-tetraen-4,11-diolul **123**, compus natural izolat din rădăcinile plantei erbacee *Ligularia dentata*, acesta fiind primul derivat sesquiterpenic ce conține fragmentul benzotiazolic izolat din sursă naturală (Fig.1.29) [102].

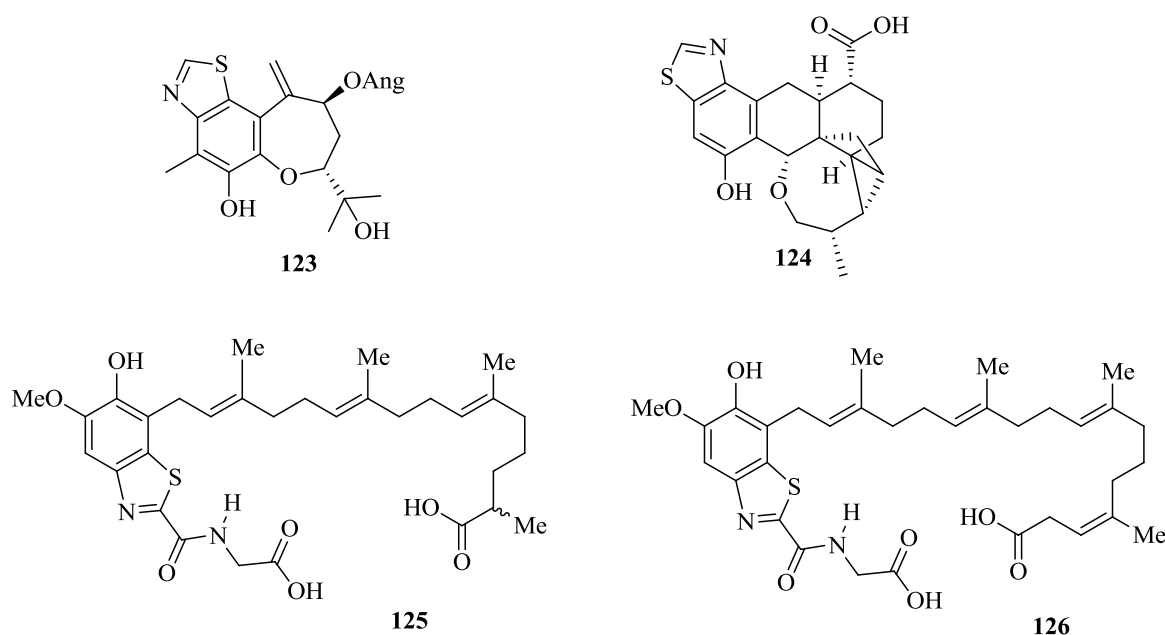


Fig. 1.29. Compuși terpenici de origine naturală cu fragment benzotiazolic

Trei derivați noi ai acidului dihidropleurotinic cu conținut de sulf au fost izolați din extractul plantei *Hohenbuehelia grisea* originară din Tailanda. Unul dintre aceștia, compusul **124**, conține în molecula sa fragmentul benzotiazolic (Fig.1.29) posedând activitate antimicrobiană pronunțată [103].

Alte tipuri de compuși de origine biosintetică au fost izolați de autorii Hu Y. și MacMillan J. B. [104] din extractul din *Erythrobacter* sp. Eritrozii **125** și **126** (Fig.1.29) conțin în molecula lor un fragment benzotiazolic tetrasubstituit, un lanț lateral diterpenic și o unitate de glicină. Compusul **126** manifestă activitate citotoxică împotriva celulelor de cancer pulmonar cu celule mici (NSCLC).

Datorită activităților lor biologice semnificative, benzotiazolii au o mare importanță, prin urmare, sinteza acestor compuși prezintă un interes considerabil pentru farmaceutică. Studiile relației structură-activitate (SAR) relevă în mod deosebit că structura substituentului la atomul de carbon din poziția C₂ influențează puternic bioactivitatea compusului.

Actualmente, atenția cercetătorilor este orientată către elaborarea metodelor de sinteză a benzotiazolilor substituiți și a derivaților acestora, folosind diferite tipuri de catalizatori pentru a îmbunătăți selectivitatea, puritatea și randamentul produsului.

Din literatura științifică de specialitate se știe, că au fost realizate doar câteva sinteze cu implicarea compușilor terpenici cu fragment benzotiazolic.

Blakemore P. și col. [105] au raportat formarea legăturii duble în pozițiile C₇ și C₈ a vitaminei D₂, folosind olefinarea Julia-Kocienski modificată într-o singură etapă, la interacțiunea derivatului benzotiazolului **127** cu aldehida **128** (Fig.1.30).

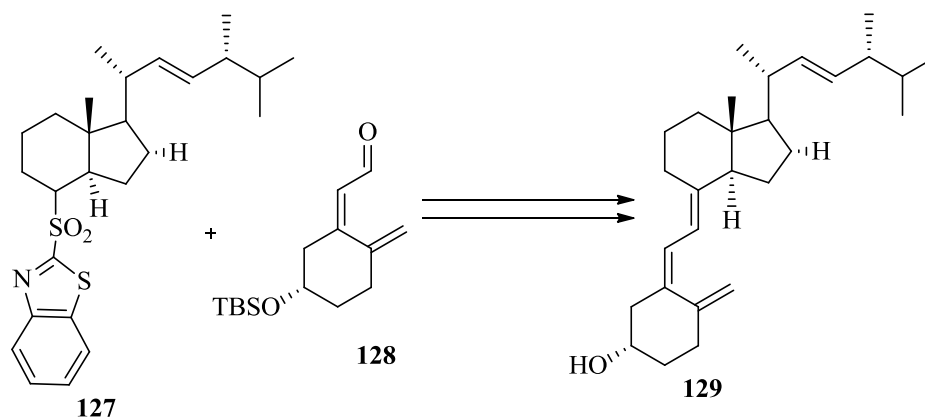


Fig. 1.30. Sinteza derivatului vitaminei D₂

Autorii Huang H.-J. și Yang W.-B. [106] au raportat sinteza compusului natural **130** ce conține fragment benzotiazolic din monoterpenoida aciclică nerol **131**, cu un randament de 59%. Ulterior benzotiazolul **130** a fost utilizat în sinteza terpenoidei naturale moenocinol **132** prin olefinarea Julia-Kocienski (Fig.1.31).

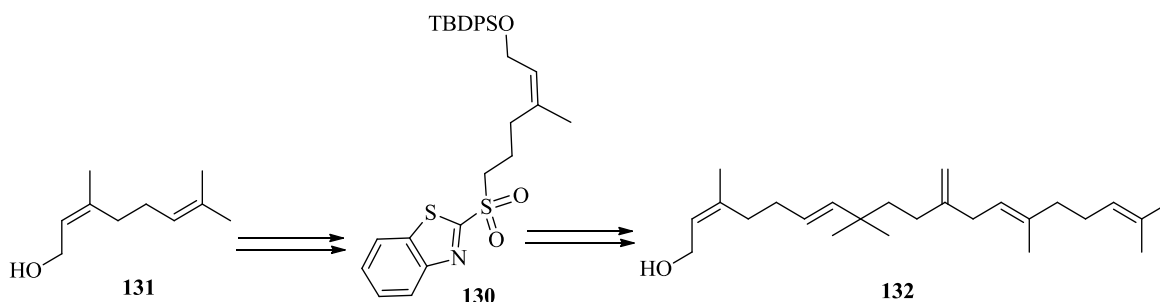
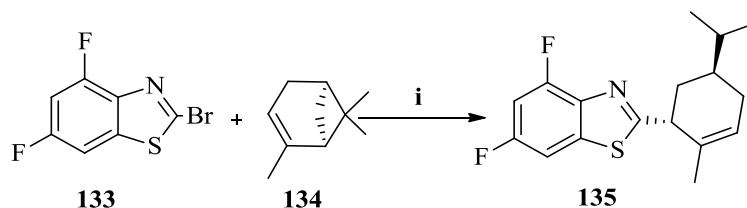


Fig. 1.31. Sinteza terpenoidei naturale moenocinol 132

Cuplarea reductivă catalizată de bromurile aril cu alchenele neactivate este o metodă care exclude hibridizarea orbitalelor sp³. Reacția are lor printr-un transfer de electroni fotoindus de la o amină terțiară la o bromură cu grupa funcțională aril care se fragmentează cu formarea radicalului aril, care ulterior interacționează cu o alchenă pentru a forma legătura C-C. Când aceste condiții de reacție au fost aplicate terpenoidelor conținând vinil ciclobutan, s-a observat deschiderea reductivă a inelului cu randament bun. Adăugarea difluorbenzotiazolului **133** la α -pinen **134** a furnizat cu randament de 68% o ciclohexenă trisubstituită enantio- și diastereomeric pură **135** (Fig.1.32) [107].



Reagenți și condiții de reacție: i. fac-Ir(ppy)₃, NBu₃:HCO₂H (1:1), MeCN, Ar, LED albastru, 45°C, 12-22 ore, 73%.

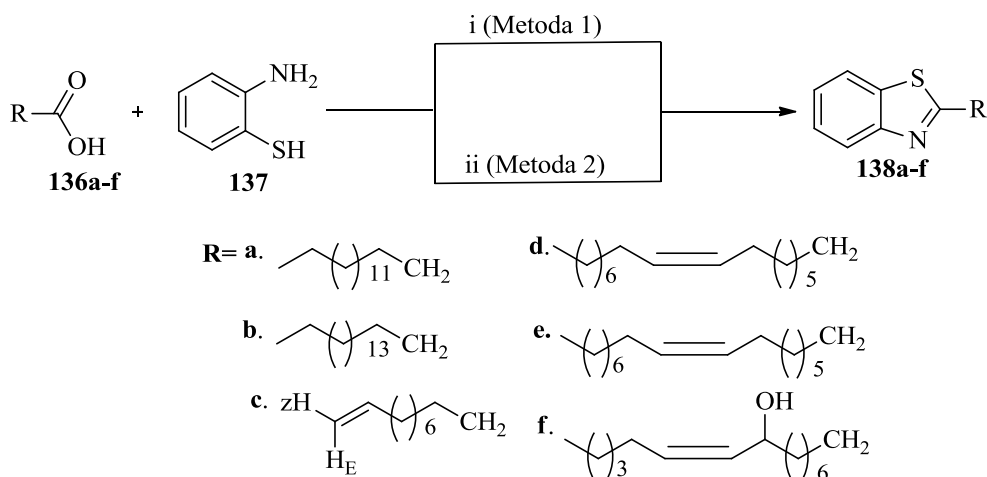
Fig. 1.32. Schema de sinteză a derivatului benzotiazolic 135

Există mai multe metode de sinteză a compușilor non-terpenici cu unități structurale benzotiazolice, cum ar fi: condensarea derivaților acizilor carboxilici cu *orto*-aminotiofenolul, ciclizarea oxidativă folosind MnBr₂, ciclizarea intramoleculară a tioformanilidelor, reacția derivaților halogenați benzil cu *orto*-aminotiofenolul, ciclizarea β-dicetonelor cu *orto*-aminotiofenolii și anilinele catalizată de acidul *para*-toluensulfonic, sinteza simplă fără solvent și catalizator folosind sulfură elementară, sinteza verde catalizată de triflatul de samariu reutilizabil prin tratare cu acid, prin condensarea catalizată de cupru. Compușii benzotiazolici substituiți prezintă un interes deosebit pentru sinteza organică și pentru chimia medicamentelor.

Rauf A. și col. [108] au utilizat două metode eficiente de obținere a compușilor cu unitate structurală benzotiazolică **138a-f** biologic activi. În calitate de compuși inițiali au servit acizii grași naturali: palmitic **136a**, stearic **136b**, undec-10-enoic **136c**, (*Z*)-octadec-9-enoic **136e** și acizii (9*Z*,12*R*)-12-hidroxi-octadec-9-enoic (ricinoleic) **136f** și (9*R*,12*Z*)-9-hidroxi-octadec-12-enoic (isoricinoleic) **136d**, care au fost izolați din surse naturale *Ricinus communis* și *Wrightia tinctoria*.

Prima metodă constă în tratarea acizilor naturali cu clorura de tionil, cu formarea *in situ* a clorurilor acizilor respectivi, care în continuare au interacționat cu *orto*-aminotiofenol **137** în toluen cu formarea benzotiazolilor **138a-f** (Fig. 1.33., Metoda 1). A doua metodă de sinteză a compușilor sus menționați constă în interacțiunea directă a acizilor **136a-f** cu *orto*-aminotiofenolul **137** la iradiere cu microunde (Fig. 1.33, Metoda 2).

Compușii obținuți **138a-f** au fost testați la activitate antimicrobiană împotriva bacteriilor *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* și *Salmonella typhimurium*, inclusiv fungilor filamentoși *Helminthosporium oryzae*, *Aspergillus niger*, *Penicillium* sp. și *Candida albicans*. Compușii **138a-f** manifestă activitate bună împotriva *C. albicans*, *A. niger*, *H. oryzae* și *Penicillium* sp., activitate moderată asupra *E. coli*, *S. aureus* și *Bacillus subtilis*, nici un compus nu a manifestat activitate împotriva *Salmonella typhimurium*.



Reagenți și condiții de reacție: i. SOCl₂, 80°C, 2 ore, toluen, 25°C, 90-98%;

ii. MW, 28-30 min, 60-65%.

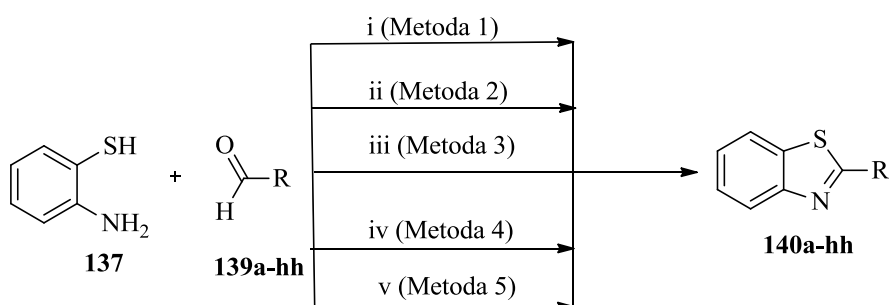
Fig. 1.33. Schema de sinteză a compușilor benzotiazolici 2-substituiți 138a-f din acizii grași 136a-f

O altă metodă eficientă și pe larg utilizată constă în condensarea alchidelor cu *orto*-aminofenolul **137**, utilizând diferite condiții de reacție. Nalage S. V. și col. [109] au raportat sinteza 2-arilbenzotiazolilor **140a-hh** prin condensarea alchidelor **139a-hh** cu *orto*-aminotiofenol **137**, folosind în calitate de catalizator pentaoxidul de fosfor, un reactiv ieftin și accesibil. Această reacție decurge în metanol la temperatura camerei, cu un randament de 66-89% (Fig.1.34, Metoda 1).

În sinteza 2-arilbenzotiazolilor substituiți **140a-hh**, Chandrachood P. S. și col. [110] au folosit nitratul de cobalt (Co(NO)₃)₂·6H₂O în *N,N*-dimetilformamidă și peroxidul de hidrogen (Fig. 1.34, Metoda 2). De menționat faptul, că alchidele alifactice nu dau un randament bun cu acest reagent.

La condensarea *orto*-aminotiofenolului **137** cu benzalchidele poate fi folosit și un oxidant blând, metabisulfitul de sodiu în dimetilsulfoxid la temperatura de 120°C cu formarea 2-arilbenzotiazolilor substituiți **140a-hh** [111] (Fig.1.34, Metoda 3).

Avantajul acestei metode constă în timpul scurt și izolarea simplă a produsului fără purificare pe coloana cromatografică. Autorii au folosit și DMF în calitate de solvent, la 90°C, fapt ce a mărit randamentul reacției, dar timpul de reacție a crescut (>2 ore) din cauza solubilității mai reduse a componentelor de reacție în DMF. Cu toate acestea DMSO este un solvent eficient pentru realizarea acestei metode, datorită solubilității bune a componentelor și timpului scurt de reacție.



R= **a.** C₆H₅, **b.** 2-OHC₆H₅, **c.** 3-OHC₆H₅, **d.** 4-OHC₆H₅, **e.** 3-OCH₃C₆H₅,
f. 4-OCH₃C₆H₅, **g.** 2-NO₂C₆H₅, **h.** 3-NO₂C₆H₅, **i.** 4-NO₂C₆H₅, **j.** 3-FC₆H₅,
k. 4-FC₆H₅, **l.** 2,6-FC₆H₅, **m.** 4-BrC₆H₅, **n.** 4-CNC₆H₅, **o.** 4-CF₃C₆H₅,
p. 2-ClC₆H₅, **q.** 3-ClC₆H₅, **r.** 4-ClC₆H₅, **s.** 2,4-OCH₃C₆H₅, **t.** 3,4-OCH₃C₆H₅,
u. 3,4,5-OCH₃C₆H₅, **v.** 3-OCH₃-4-OHC₆H₅, **w.** 2-CH₃C₆H₅, **x.** 4-CH₃C₆H₅,
y. 2-C₄H₄O, **z.** 2-C₅H₅N, **aa.** CH₂C₆H₅, **bb.** CH₃, **cc.** Et, **dd.** CH₂Cl, **ee.** 2-OCH₃,
ff. 2-OH, **gg.** 2-CH₃, **hh.** 4-N(CH₃)₂C₆H₅

Reagenți și condiții de reacție: **i.** P₂O₅, MeOH, t.c., 3-7 ore, 66-89%; **ii.** (Co(NO)₃)₂·6H₂O/H₂O₂, DMF, 80°C, 86-93%; **iii.** Na₂S₂O₅, DMSO sau MW, 120°C, 25-120 min, 75-98%; **iv.** MeSO₃/SiO₂, 140°C, 2-12 ore, 11-92%; **v.** NH₄Cl/O₂, CH₃OH:H₂O (15:1), t.c., 20-60 min, 62-94%.

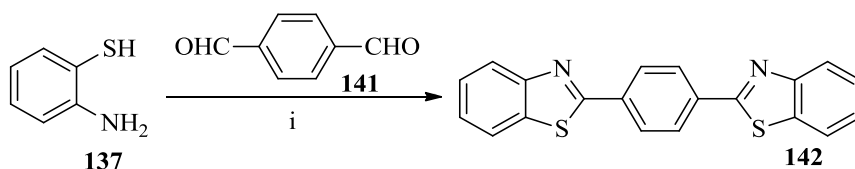
Fig. 1.34. Schema de sinteză a 2-arilbenzotiazolilor substituiți 140-hh

Acidul metansulfonic în silicagel (1mL = 0.3g) s-a dovedit a fi un amestec eficient în sinteza benzotiazolilor 2-substituiți alifatici și aromatici, utilizând tubul experimental Quickfit la 140°C timp de 2-12 ore (Fig.1.34, Metoda 4) [112].

O altă metodă eficientă pentru sinteza derivaților 2-arilbenzotiazolilor **140a-hh** a fost raportată de Blacker A. J. și col. [113]. Aceasta include condensarea *orto*-aminotiofenolului **137** cu aldehydele aromatice **139a-h** în prezența clorurii de amoniu într-un amestec de metanol în apă (15:1) la temperatura camerei (Fig. 1.34, Metoda 5).

În căutarea condițiilor optime de reacție, autorii lucrării [113] au folosit: amestec etanol/apă, acetonitril, diclorometan, cloroform, însă amestecul format din metanol și apă s-a dovedit a fi cel mai bun sistem pentru a spori randamentul reacției. Avantajul acestei metode este: timpul scurt de reacție, randamentul ridicat al produșilor finali, reciclarea catalizatorului, condițiile ușoare de reacție, iar absența acizilor și metalelor sunt avantajele suplimentare ale acestei metode.

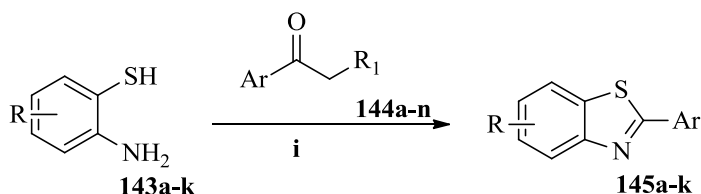
La tratarea *orto*-aminotiofenolului **137** cu 1,4-benzendicarbaldehida **141** și clorura de amoniu (2:1:0.7) în MeOH/H₂O (15:1) s-a format 1,4-benzendibenzotiazolul **142**, au menționat autorii [114] (Fig.1.35).



Reagenți și condiții de reacție: i. $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{O}_2$ (70 mol%), $\text{CH}_3\text{OH}:\text{H}_2\text{O}$ (15:1), t.c., 25min, 90%.

Fig. 1.35. Schema de sinteză a 1,4-benzendibenzotiazolului 142

Liao Y. și col. [115] au elaborat o metodă de sinteză ieftină și eficientă a 2-aryl benzotiazolilor substituiți **145a-k** din *orto*-aminobenzentioli substituiți **143a-k** și a unor aril cetone **144a-n**, folosind oxigenul molecular ca oxidant în condiții normale, fără I_2 într-un amestec de dimetilsulfoxid/clorobenzen pentru a spori randamentele produșilor (Fig.1.36).



R=a. H, b. 3- CH_3 , c. 3- Cl , d. 4- Cl , e. 5- CH_3 , f. 5- OCH_3 , g. 5- Cl ; h. 5- Br

R₁=a. H, b. CH_3 , c. Et, d. $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$

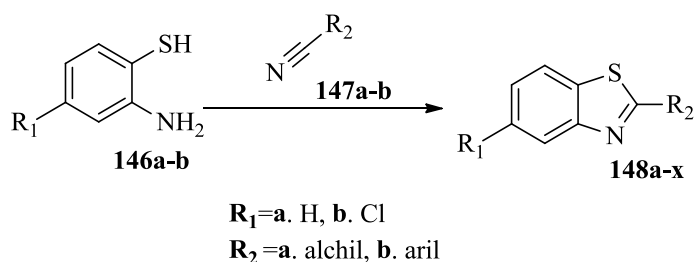
Ar=a. C_6H_5 , b. 2- Cl , c. 3- CF_3 , d. 3- NO_2 , e. 4- CH_3 , f. 4- OCH_3 , g. 4- F ,
h. 4- Cl , i. 1- C_{10}H_8 , j. 4- $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$; k. 2- $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}$

Reagenți și condiții de reacție: i. PhCl/DMSO , O_2 , 140°C , 16 ore, 55-81%.

Fig. 1.36. Schema de sinteză a 2-aryl benzotiazolilor substituiți 145a-k

DMSO în calitate de solvent joacă un rol important în aceste transformări. Grupele funcționale: metil (CH_3), metoxi (OCH_3), fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) și nitro (NO_2) favorizează optimizarea condițiilor de reacție. Aici, se formează imina intermediară care este supusă ciclizării, iar gruparea metil se transformă în aldehydă prin oxidare cu O_2 și eliminarea protonului generând produsul final.

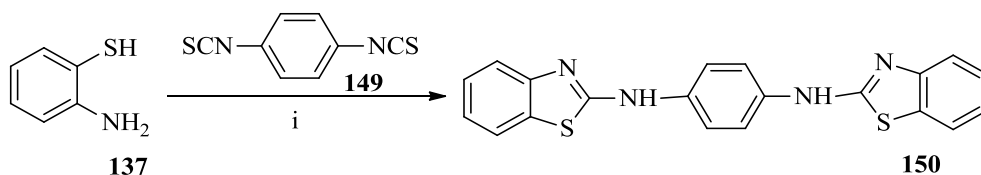
Sun Y. și col. au raportat că acetatul de cupru catalizează formarea benzotiazolilor 2-substituiți **148a-x** prin condensarea *orto*-aminobenzentiolilor **146a-b** cu o serie de compuși ce conțin grupa funcțională nitril **147a-b** [116] (Fig.1.37).



Reagenți și condiții de reacție: i. Cu(OAc), Et₃N, EtOH, 70°C, 6 ore, 77-92%.

Fig. 1.37. Schema de sinteză a benzotiazolilor 2-substituiți 148a-x

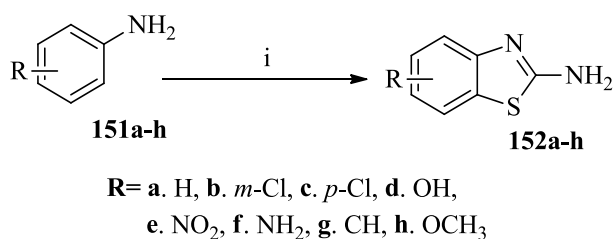
O nouă strategie de sinteză a *N,N*-bis-(benzotiazol-2-il)-benzen-1,4-diaminei **150** a fost elaborată de El-Sharief A. M. S. și col. în lucrarea [117] unde a fost descrisă condensarea *orto*-aminotiofenolului **137** cu 1,4-fenilenediizotiocianatul **149** în trietilamină și *N,N*-dimetilformamidă (TEA/DMF) (Fig.1.38).



Reagenți și condiții de reacție: i. Et₃N/DMF, Δ, 12 ore, 84%.

Fig. 1.38. Schema de sinteză a *N,N*-bis-(benzotiazol-2-il)-benzen-1,4-diaminei 150

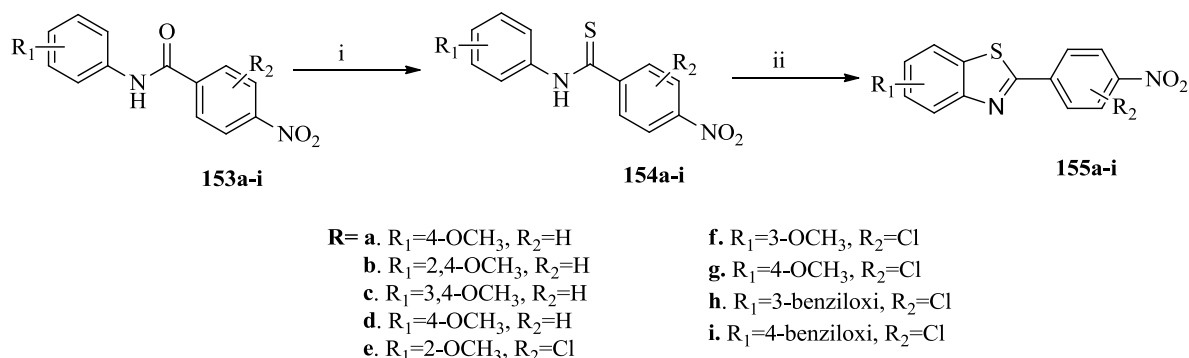
Desmukh R. și col. [118] au realizat sinteza 2-aminobenzotiazolilor substituiți **152a-h** în reacția cu anilina substituită **151a-h** și tiocianatul de potasiu în prezența acidului acetic glacial și bromului la temperatura sub 10°C timp de 3-4 ore (Fig.1.39). Compușii **152a-h** au fost testați *in vitro* la activitate antibacteriană față de tulpinile bacteriene Gram-pozitive și Gram-negative *Bacillus subtilis*, *Bacillus pumilus*, *Escherichia coli* și *Pseudomonas aeruginosa*. Compușii **152c**, **152e**, **152f** și **152h** manifestă activitate înaltă împotriva bacteriilor testate.



Reagenți și condiții de reacție: i. KSCN, CH₃COOH, Br, 10°C, 3 ore, 54-64%.

Fig. 1.39. Schema de sinteză a compușilor 2-amino-benzotiazolici 152a-h

Shi D. F. și col. [119] au realizat sinteza unei serii de compuși 2-(4-aminofenil)benzotiazolici substituiți **155a-i** care au fost testați *in vitro* și *in vivo* pe linii celulare care inhibă dezvoltarea cancerului mamar. La interacțiunea nitrobenzanilidelor substituite **153a-i** cu reagentul Lawesson's în hexametil-fosforamidă sau clorobenzen, s-au obținut compuși intermediari **154a-i**, care în continuare la tratare cu fericianură de potasiu în soluția apoasă de hidroxid de sodiu, au format compuși **155a-i** cu randamente excelente (Fig.1.40). S-a constatat că compusul **155a** manifestă activitate citotoxică semnificativă împotriva celulelor canceroase mamare estrogen-dependente (MCF-7), celulelor carcinomului mamar (BO) și receptorii funcționali ai melatoninei (MT-1 și MT-3).

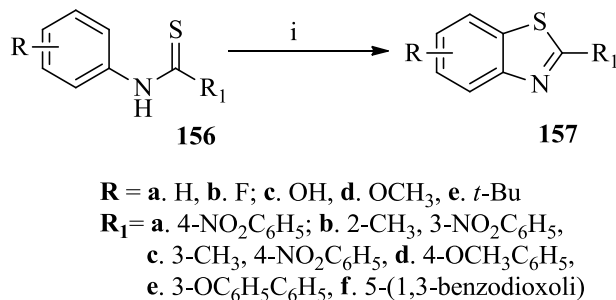


Reagenți și condiții de reacție: **i.** Reagentul Lawesson's, HMPA sau C₆H₅Cl, 100°C, 6 ore, 57-90%; **ii.** K₃[Fe(CN)₆], NaOH, 30 min, 80-90°C, 12-85%.

Fig. 1.40. Schema de sinteză a 2-(4-aminofenil)benzotiazolilor substituiți 155a-i

O varietate largă de derivați ai benzotiazolului au fost sintetizați și prin ciclizarea tioformanilidelor substituite, folosind diferite metode noi de reacție.

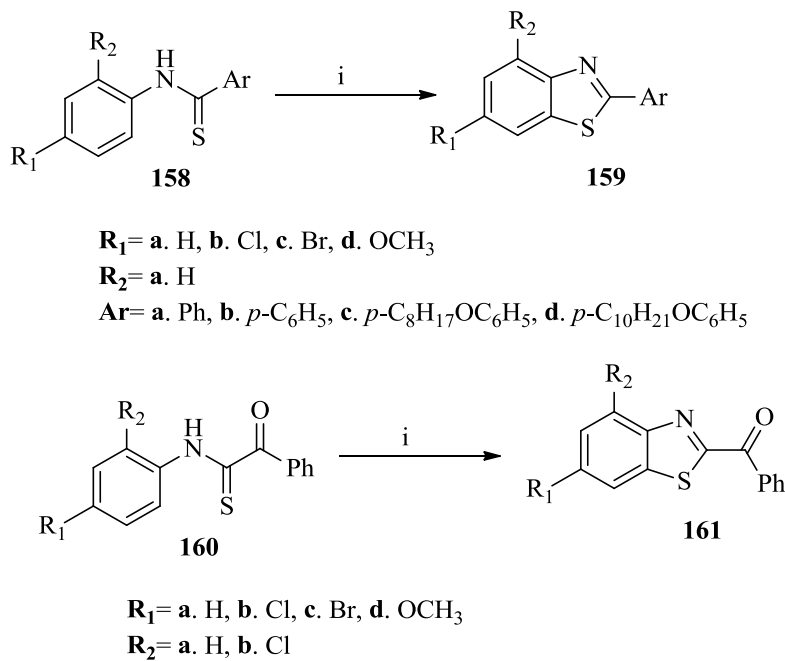
Bose D. și col. [120] au propus o altă metodă eficientă de sinteză a benzotiazolilor 2-substituiți **157**. Reacția a fost realizată într-o etapă prin ciclizarea intramoleculară a tioformanilidelor **156** folosind în calitate de catalizator 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) în diclorometan la temperatura camerei, cu randamente ridicate de 83-95% (Fig.1.41).



Reagenți și condiții de reacție: **i.** DDQ, CH₂Cl₂, t.c., 20 min, 83-95%.

Fig. 1.41. Ciclizarea intramoleculară mediată de DDQ a tioformanilidelor 156

Pentru obținerea derivaților 2-arylbenzotiazolici **159** și 2-benzoilbenzotiazolici **161** autorii Mu X. J. și col. [121] au utilizat triacetatul de mangan (III) ($\text{Mn}(\text{OAc})_3$) la ciclizarea intramoleculară a ariltioformanilidelor **158** sau benzoiltioformanilidelor **160** la iradiere cu microunde. ($\text{Mn}(\text{OAc})_3$ este introdus pentru a înlocui ferocianura de potasiu sau bromul utilizat pentru ciclizarea radicalică a tioformanilidelor substituie (Fig.1.42).

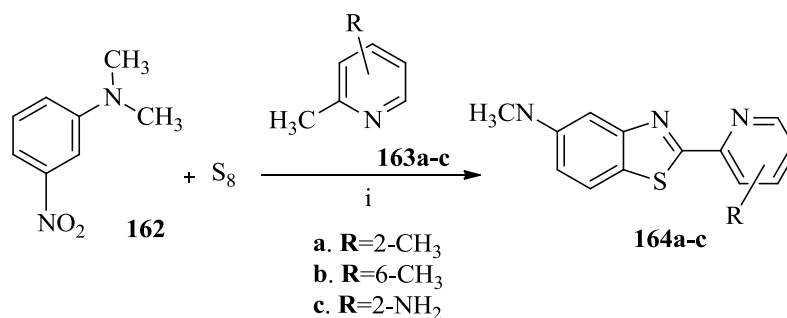


Reagenți și condiții de reacție: i. ($\text{Mn}(\text{OAc})_3$), AcOH; MW 300W; 6 min, 50-88%.

Fig. 1.42. Schema de sinteză a compușilor 2-arylbenzotiazolici **159 și 2-benzoilbenzotiazolici **161****

Pham H. T. și col. [122] au prezentat o metodă simplă de cuplare a *N,N*-dialchil-3-nitroarenelor, a sulfului elementar și a legăturilor C-H sp^3 hibridizate activate din moleculele 2-metilazaarenelor sau acizilor arilacetici pentru a furniza derivații benzotiazolici. Este necesar doar reagentul DABCO și diverse heterocicluri, cum ar fi: imidazoli, oxazoli, chinoline și tiofeni. Abordarea prezentată oferă o cale simplă către tiazol-5-aminele substituie utile din nitroarenele disponibile comercial.

La interacțiunea *N,N*-dimetil-3-nitroanilinei **162** cu derivații dimetilpiridinei **163a-c** în prezența sulfului elementar și reagentului DABCO, în atmosferă de argon, s-au format compuși cu fragment benzotiazolic **164a-c**, cu randamente de 24-84% (Fig.1.43).



Reagenți și condiții de reacție: i. DABCO, S₈, argon, 120°C, 16 ore, 24-84%.

Fig. 1.43. Schema de sinteză a derivaților 2-arilbenzotiazol-5-aminelor 164a-c

1.5. Concluzii la capitolul I

Totalizând datele prezentate în literatura de specialitate, s-a stabilit că sinteza moleculelor cu schelet hibrid a apărut ca un instrument puternic în proiectarea medicamentelor cu structuri originale și în dezvoltarea unor preparate noi cu activitate biologică ridicată. Această abordare se bazează pe combinația mai multor porțiuni farmacofore, care produc compuși cu schelet combinat și manifestă bioactivitate superioară față de medicamentele disponibile.

De rând cu alți compuși heterociclici se utilizează 1,3-tiazolul, 1,3,4-tiadiazolul și benzotiazolul care constituie fragmente structurale foarte importante pentru modelarea noilor medicamente, solvenți, plastifianți, produse cosmetice etc.

A fost stabilit, deasemenea, că tiosemicarbazonele reprezintă un farmacofor privilegiat, fiind prezent în compuși cu proprietăți anticancer, antimicrobiene și antivirale. Totodată, legătura iminică (-N=CH-) din structura acestor compuși este destul de utilă în sinteza organică, în special pentru obținerea fragmentelor heterociclice.

Datele prezentate confirmă că seria compușilor terpenici cunoscuți până acum a fost completată cu compuși ce conțin în moleculele lor atomi de azot și sulf, de origine microbiană, vegetală și animală. Structura inedită a compușilor menționați, și activitățile lor biologice deosebite le fac interesante pentru sinteza totală. Astfel, ele pot servi ca modele pentru construirea moleculelor noi cu potențial sporit de activitate biologică.

2. SINTEZA ȘI ACTIVITATEA ANTIMICROBIANĂ A COMPUȘILOR DI-, TRI-, TETRA- ȘI PENTANORLABDANICI CU UNITĂȚI STRUCTURALE TIOSEMICARBAZONICE

2.1. Sinteza compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice

Compușii diterpenici sunt substanțe naturale cu un spectru larg de activități biologice: antiinflamatoare, antiparazitară, citotoxică, antituberculoză, analgezică [123-126]. În ultimii ani se acordă o atenție deosebită sintezei compușilor biologic activi cu schelet combinat, în special a celor ce conțin fragmente terpenice și heterociclice [30, 35, 127-129]. Compușii cu unități structurale tiosemicarbazonice, de asemenea posedă un șir de activități biologice, inclusiv antitumorală, antifungică, antibacteriană, antivirală, antimalarică, etc. [130-132]. În literatura științifică de specialitate sunt puține informații despre sinteza compușilor terpenici cu unități structurale tiosemicarbazonice și evaluarea biologică a acestor compuși [51-56].

Acest lucru ne-a determinat să realizăm sinteze ale compușilor norlabdanici polifuncționalizați, și anume a celor cu unități structurale tiosemicarbazonice.

2.1.1. Utilizarea metodelor neconvenționale în sinteza esterilor metilici biciclohomofarnesenici – intermediari valoroși în sinteza compușilor norlabdanici

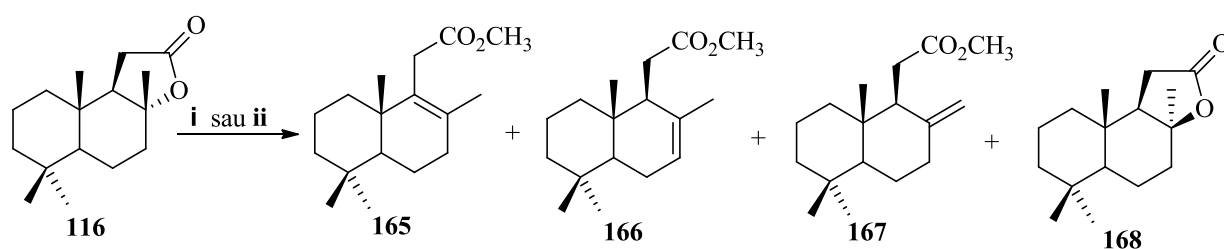
Metodele neconvenționale cum ar fi: iradierea cu microunde, ultrasonarea, transformările electrochimice și fotochimice aparțin chimiei verzi și oferă multe avantaje. Aceste metode deseori conduc la rezultatele dorite prin mecanisme nespecifice, mărirea randamentelor de reacție, reducerea costului și excluderea utilizării reagenților sau formarea produselor secundare toxice. În literatura de specialitate sunt descrise mai multe exemple de utilizare reușită a metodelor neconvenționale în sinteza compușilor noi din diverse clase [133-144].

În acest subcapitol este descrisă o metodă eficientă de sinteză a esterilor metilici biciclohomofarnesenici **165-167** din sclareolida **116**, prin iradiere cu microunde, și studiul comparativ al acesteia cu reacția de transesterificare-deshidratare clasică, denumită și metoda Stoll și Hinder.

Reacția de transesterificare-deshidratare, propusă pentru prima dată de autorii menționați, constă în tratarea a (+)-sclareolidei **116** cu acid sulfuric în metanol cu formarea amestecului compus din doi esteri metilici izomerici ai acizilor biciclohomofarnesenici **165** și **166** [145]. Mai târziu s-a constatat, că în rezultatul izomerizării lactonei **116** se obține un amestec format din trei esteri **165-167**, într-un raport de 6:3:1 (conform datelor analizei GC-MS și RMN), cu un randament total de 96% și o cantitate mică de izolactonă **168** (Fig. 2.1) [144].

O altă metodă de sinteză a esterilor **165-167** din lactona **116** a fost propusă de autorii [146] care au folosit rășinile schimbătoare de ioni de tip *Amberlite 15*.

Dragalin I. și col. [147] au folosit sulfocationitul de tip *Ku-23* în calitate de catalizator al reacției de transesterificare-deshidratare a lactonei **116** în metanol, care după 7 ore a condus la formarea esterilor metilici biciclohomofarnesenici **165-167**, într-un raport de 12:6:1. Aceeași reacție realizată într-un amestec format din metanol/heptan a oferit un amestec în care raportul de izomeri este de 2:1:7, se deosebește esențial de cele descrise anterior.



Reagenți și condiții de reacție: **i.** H₂SO₄, MeOH, Δ, 96 ore, 96%;

ii. H₂SO₄, MeOH, MW, 30 min, 93%.

Fig. 2.1. Schema de sinteză a esterilor metilici biciclohomofarnesenici 165-167 din (+)-sclareolida 116

După cum a fost menționat anterior, de-a lungul anilor, esterii metilici biciclohomofarnesenici **165-167** au fost obținuți exclusiv prin metoda Stoll și Hinder [145]. Această metodă constă în refluxarea îndelungată a (+)-sclareolidei **116** în metanol acidulat, fapt ce prezintă principalul dezavantaj al acestei metode.

În scopul eficientizării metodei, a fost realizată reacția de transesterificare-deshidratare a (+)-sclareolidei **116** la iradiere cu microunde timp de 30 minute, cu formarea compușilor **165-167**, cu un randament total de 95% și coraporturile izomerilor prezentate în Tabelul 2.1. Totodată a fost realizat un studiu al dinamicii de formare a esterilor **165-167** prin metoda clasică și determinat raportul dintre esteri folosind metoda GC-MS (Tabelul 2.1) [148].

Trebuie de menționat, că la începutul reacției de transesterificare-deshidratare a (+)-sclareolidei **116** prin metoda Stoll și Hinder, este favorizată formarea izomerului trisubstituit **166**. Izomerii tetrasubstituit **165** și exociclic **167** se obțin cu randamente mai mici. În timpul reacției raportul lor se schimbă în 15:5:3, randamentul izomerului **165** crește, iar cel a izomerului **166** scade de două ori. Izomerul **167** este un produs minor al reacției, randamentul acestuia variază de la 7.10% până la 1.53%. Este de remarcat faptul că în cazul dat au fost detectate doar urme de izolactonă **168**.

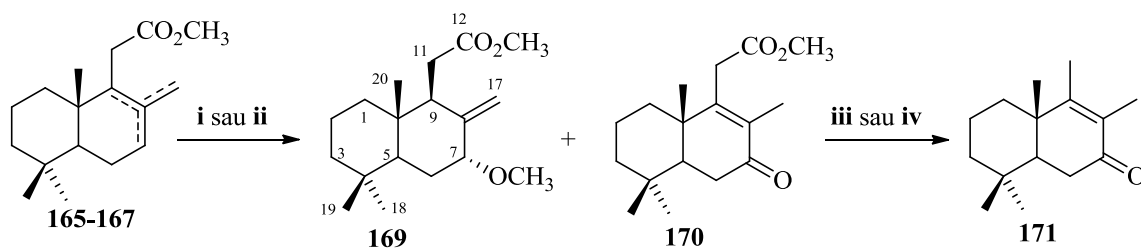
**Tabelul 2.1. Rezultatele analizei GC-MS a amestecurilor de esteri metilici
biciclohomofarnesenici 165-167**

Timpul de reacție, (ore) Stoll și Hinder	Compușii, raportul (%)			Timpul de reacție, (min) MW	Compușii, raportul (%)		
	165	166	167		165	166	167
8	36.43	51.49	7.10	10	14.45	56.69	24.49
24	56.92	40.97	2.11	20	14.05	52.73	26.85
48	60.03	38.87	1.09	30	14.78	55.79	24.32
72	70.17	28.20	1.63	40	Descompunere		
96	73.67	24.39	1.53				

În cazul reacției de transesterificare a (+)-sclareolidei **116** asistată de microunde raportul esterilor în amestec este de 3:11:5. Izomerul majoritar izolat din produsul de reacție conform analizei GC-MS s-a dovedit a fi cel trisubstituit **166** (55.79%), urmat de izomerul exociclic **167** (24.32%) și cel tetrasubstituit **165** (14.78%), iar după 30 minute începe descompunerea produșilor de reacție [148].

Autorii lucrării [149] au realizat sinteza esterului metilic al acidului 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8(9)-en-12-oic **170** cu un randament de 38%, prin oxidarea amestecului de esteri **165-167** cu dicromat de potasiu cu decarboxilarea ulterioară a acestuia în drim-8(9)-en-7-ona **171**.

Mai târziu, a fost propusă o altă metodă de sinteză a cetoesterului **170**, și anume electrooxidarea anodică a amestecului de esteri metilici **165-167** cu perclorat de litiu în metanol, folosind electrozi de grafit. În urma acestei transformări s-a obținut cetoesterul **170** cu un randament de 63%, și metoxiesterul **169**, compus minor, cu un randament de 6% (Fig. 2.2) [144]. Compușii **170** și **171** se obțin doar pe cale sintetică, deoarece cetoesterul **170** n-a fost identificat în surse naturale, iar drimenona **171** în cantități foarte mici [150].



Reagenți și condiții de reacție: **i.** K₂Cr₂O₇, MeOH, Δ, 12 ore; **ii.** LiClO₄, MeOH, ē, 3 ore;
iii. KOH, EtOH, Δ, 3 ore; **iv.** KOH, EtOH, MW, 1.5 ore.

Fig. 2.2. Schema de sinteză a cetoesterului 170 și drimenonei 171

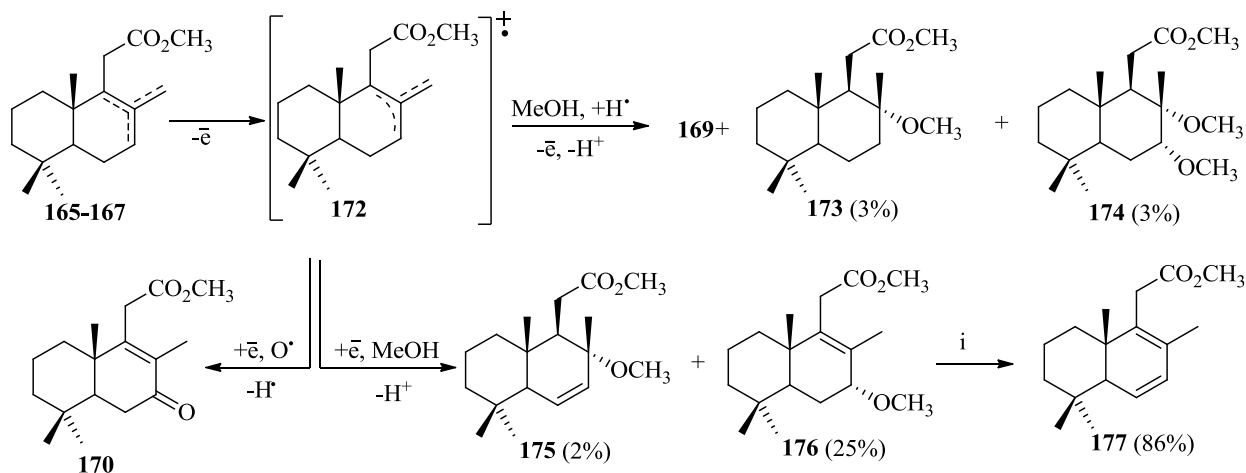
Compușii **170** și **171** reprezintă niște intermediari valoroși pentru realizarea căilor eficiente

de sinteză a derivaților norlabdanici polifuncționalizați. Utilizarea metodei de iradiere cu microunde a permis realizarea rapidă a reacției de decarboxilare a cetoesterului **170** cu formarea drimenonei **171**, cu un randament total de 92% (Fig. 2.2) [35].

Analiza cromatografică (CSS și GC-MS) a amestecului de reacție rezultat din electrooxidarea esterilor metilici **165-167** a arătat formarea unui amestec complex de substanțe. De aceea, s-a decis realizarea unui studiu amplu asupra compoziției chimice a compușilor formați. În rezultat au fost izolați și caracterizați compușii cunoscuți **169** și **170** și o serie de compuși minori norlabdanici noi **173-176** (Fig. 2.3) [148].

Este bine cunoscut faptul că oxidarea anodică a olefinelor, inclusiv a celor terpenice decurge printr-un cation radical intermediar generat prin eliminarea anodică a unui electron din sistemul π electronic olefinic [151-154]. Olefinele ce conțin cel puțin un hidrogen alilic participă în reacția de substituție alilică în care solventul este un nucleofil.

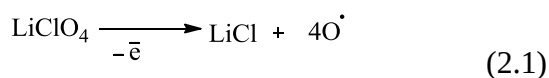
În acest studiu, la prima etapă amestecul de esteri metilici **165-167** pierde un electron și generează un cation radical **172** ca o specie reactivă. În continuare, interacțiunea sa cu metanolul ca nucleofil este însoțită de o serie de aditii/eliminări a electronilor, radicalilor sau ionilor și conduce la produșii de substituție alilică **173-176** care au fost izolați și caracterizați.



Reagenți și condiții de reacție: i. H₂SO₄, THF, t.c., 24 ore.

Fig. 2.3. Schema de sinteză a compușilor 173-176 minori, izolați din produsul de electrooxidare a amestecului de esteri 165-167

Cu referință la cetoesterul **170** se poate presupune că acesta este un produs de oxidare alilică a izomerului **165**. Percloratul de litiu este un agent de oxidare puternic și în aceste condiții reducerea sa decurge în corespundere cu ecuația 2.1, cu formarea oxigenului atomic.

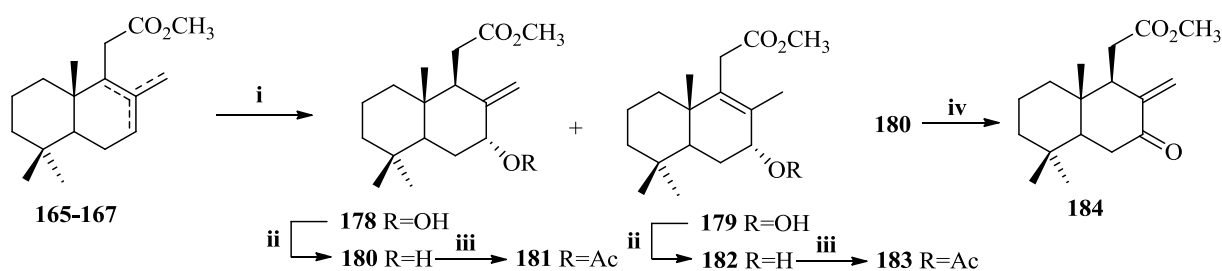


Durata de viață a acestei specii înalte active este suficientă pentru a ataca poziția alilică a cation/radicalului **172** și a cauza oxidarea lui prin câteva stări intermediare (Fig. 2.3) [148].

Datele *spectrelor IR* ale compușilor **173-176** evidențiază benzile de absorbție caracteristice grupării esterice ($1157-1168$ și $1737-1738\text{ cm}^{-1}$). *Spectrul $^1\text{H RMN}$* a compușilor **173-176** conține semnalele singlet ale grupărilor metil din pozițiile C_{17} , C_{18} , C_{19} și C_{20} în regiunea $1.65-0.88\text{ ppm}$, semnalele singlet ale protonilor din gruparea esterică în intervalul $3.69-3.63\text{ ppm}$ și a celor din gruparea metoxil la $3.34-3.07\text{ ppm}$. *Spectrul $^{13}\text{C RMN}$* atestă structura chimică a scheletului carbonic prin prezența în molecula compușilor **173-176** a grupei metil din gruparea esterică ($51.7-51.3\text{ ppm}$), a grupei metil din gruparea metoxi ($48.9-45.8\text{ ppm}$), semnalele atomilor de carbon cuaternari din poziția C_8 ($130.2-73.1\text{ ppm}$), a carbonilor din gruparea metinică C_9 ($55.6-51.5\text{ ppm}$), semnalele atomilor de carbon din poziția C_{12} ($176.1-172.6\text{ ppm}$), semnalele atomilor de carbon trisubstituiți din poziția C_5 ($56.6-55.1\text{ ppm}$), totodată în spectrul ^{13}C a compusului **175** este vizibil semnalul la 129.1 ppm care confirmă prezența legăturii duble C_6 și C_7 .

Datorită conținutului ridicat de metoxiester **176**, nevalorificat până în prezent, s-a decis utilizarea acestuia în obținerea dienesterului **177**, un intermediar valoros în sinteza compușilor norlabdanici polifuncționalizați [35]. Reacția a fost realizată în tetrahidrofuran acidulat cu H_2SO_4 concentrat, în urma acesteia s-a obținut dienesterul **177** cu un randament de 86% [148], iar datele sale spectrale corespund cu cele descrise în lucrarea [32].

Esterii metilici **165-167** au fost supuși reacției de fotooxidare sensibilizată în prezența fotosensibilizatorului - *meso*-tetrafenilporfirina în clorură de metilen anhidră, cu formarea hidroperoxizilor **178** și **179**, cu randamente de 77% și 9% respectiv (Fig. 2.4) [148].



Reagenți și condiții de reacție: **i.** O_2 , TPP, $h\nu$, CCl_4 , t.c.; **ii.** Tiouree, MeOH, 0°C până la t.c.;

iii. Py, Ac_2O , t.c.; **iv.** PCC, CH_2Cl_2 , AcOH (gl.), site moleculare $3\text{\AA}$, t.c.

Fig. 2.4. Reacția de fotooxidare sensibilizată a amestecului de esteri 165-167

În *spectrul IR* al compusului **178** se găsesc benzile caracteristice grupării esterice (1712 și 1121 cm^{-1}), grupei hidroperoxidice (3389 cm^{-1}). În *spectrul $^1\text{H RMN}$* se detectează semnalele singlet ale grupărilor metil din pozițiile C_{18} , C_{19} și C_{20} la 0.84 , 0.77 și 0.68 ppm , respectiv, două semnale singlet ale grupei metilenice exociclice C_{17} (5.09 și 4.74 ppm), semnalele grupei metil din gruparea esterică la 3.66 ppm și semnalul dublet al protonului din grupa hidroperoxidică din poziția C_7 la 8.61 ppm . *Spectrul $^{13}\text{C RMN}$* atestă structura chimică a scheletului carbonic prin prezența în molecula acestui compus a grupei metil din gruparea esterică (51.9 ppm), semnalele atomului de carbon din gruparea metilenică exociclică din poziția C_{17} (112.1 ppm), a grupării esterice din poziția C_{12} (174.7 ppm), semnalele atomilor de carbon cuaternari C_8 (146.4 ppm) și C_{10} (38.6 ppm), dar și cele ale carbonilor din grupările metinice C_5 (46.6 ppm) și C_9 (48.8 ppm).

În *spectrul IR* al compusului **179** sunt prezente benzile caracteristice grupării esterice (1735 și 1163 cm^{-1}), grupei hidroperoxidice (3392 cm^{-1}). În *spectrul $^1\text{H RMN}$* se evidențiază semnalele grupărilor metil din pozițiile C_{18} , C_{19} și C_{20} la 0.94 , 0.89 și 0.85 ppm , semnalele grupei metil din gruparea esterică la 3.64 ppm și un semnal singlet lărgit al protonului din grupa hidroperoxidică din poziția C_7 la 8.24 ppm . *Spectrul $^{13}\text{C RMN}$* atestă prezența în molecula compusului a grupei metil din gruparea esterică (51.9 ppm), semnalul atomului de carbon din gruparea esterică C_{12} la 172.4 ppm , semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C_8 (142.9 ppm) și C_9 (126.6 ppm) indică prezența legăturii duble, iar semnalele (45.5 ppm) și (126.6 ppm) prezența atomilor de carbon metinici C_5 și C_9 .

În continuare hidroperoxizii **178** sau **179** au fost reduși cu tiouree în metanol, cu formarea alcoolilor **180** și **182**, cu randamente de 96% și 94% , respectiv (Fig.2.4).

Datele *spectrului IR* al compusului **180** evidențiază benzile de absorbție caracteristice grupării esterice (1732 și 1157 cm^{-1}), legăturii duble exociclice (901 cm^{-1}) și grupei hidroxil (3364 și 1036 cm^{-1}). În *spectrul $^1\text{H RMN}$* sunt prezente semnalele grupărilor metil din pozițiile C_{18} , C_{19} și C_{20} la 0.89 , 0.79 și 0.65 ppm , semnalele singlet ale protonilor exometilenici C_{17} (4.97 și 4.60 ppm), semnalul grupei metil din gruparea esterică la 3.63 ppm și un semnal singlet lărgit al protonului din grupa hidroxil la 2.14 ppm . *Spectrul $^{13}\text{C RMN}$* atestă prezența în molecula acestui compus a grupei metil din gruparea esterică (51.6 ppm), semnalele atomului de carbon C_{12} din gruparea esterică (172.1 ppm), semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C_4 (33.0 ppm), C_8 (150.3 ppm) și C_{10} (39.1 ppm) și a carbonilor metinici C_5 (47.0 ppm) și C_9 (47.2 ppm).

În *spectrul IR* al compusului **182** se găsesc benzile caracteristice grupării esterice (1762 și 1167 cm^{-1}), grupei hidroxil (3376 și 1057 cm^{-1}) și legăturii duble (957 cm^{-1}). *Spectrul $^1\text{H RMN}$* conține semnalele singlet ale grupărilor metil din pozițiile C_{18} , C_{19} și C_{20} la 0.91 , 0.88 și

0.83 ppm, semnalul grupei metil din gruparea esterică la 3.66 ppm și un semnal singlet lărgit al protonului din gruparea hidroxil la 2.14 ppm. *Spectrul ^{13}C RMN* atestă prezența în molecula acestui compus a grupei metil din gruparea esterică (51.8 ppm), semnalul atomului de carbon C_{12} din gruparea esterică (172.8 ppm), semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C_{10} (39.3 ppm), C_8 (138.5 ppm), C_9 (131.5 ppm) și C_4 (32.8 ppm) și a carbonului din gruparea metinică C_5 (45.5 ppm).

În continuare alcoolii **180** și **182** au fost acetilați cu anhidrida acetică în piridină anhidră conform metodei [155], cu formarea acetatilor **181** și **183**, obținuți cu randamente de 98% și 97%, respectiv [148].

Datele *spectrului IR* al compusului **181** evidențiază benzile de absorbție caracteristice grupării esterice (1734 și 1157 cm^{-1}), legăturii duble exociclice (918 cm^{-1}) și grupei acetil (1234 cm^{-1}). În *spectrul ^1H RMN* sunt prezente semnalele singlet ale grupărilor metil din pozițiile C_{18} , C_{19} și C_{20} la 0.83, 0.78 și 0.67 ppm, semnalele grupei metil din gruparea esterică la 3.62 ppm și a grupei metil din gruparea acetil la 2.05 ppm. *Spectrul ^{13}C RMN* atestă prezența grupei metil din gruparea esterică (51.6 ppm), semnalul atomului de carbon C_{12} din gruparea esterică (173.7 ppm), semnalul atomului de carbon al grupei metil din gruparea OAc (21.5 ppm), semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C_4 (32.6 ppm), C_8 (145.6 ppm) și C_{10} (38.7 ppm) și cele ale carbonilor din grupările metinice C_5 (48.1 ppm), C_7 (75.6 ppm) și C_9 (48.3 ppm).

În *spectrul IR* al compusului **183** se conțin benzile caracteristice grupării esterice (1746 și 1165 cm^{-1}) și grupei acetil (1259 cm^{-1}). În *spectrul ^1H RMN* sunt prezente semnalele singlet ale grupărilor metil din pozițiile C_{18} , C_{19} și C_{20} la 0.91, 0.85 și 0.82 ppm, semnalele grupei metil din gruparea esterică la 3.68 ppm și un semnal singlet lărgit al protonului din grupa acetil la 2.07 ppm. *Spectrul ^{13}C RMN* atestă prezența grupei metil din gruparea esterică (51.8 ppm), semnalul atomului de carbon C_{12} din gruparea esterică (172.3 ppm), semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C_4 (32.7 ppm), C_8 (141.2 ppm), C_9 (127.9 ppm) și C_{10} (39.2 ppm), și a carbonului din gruparea metinică C_5 (46.2 ppm).

Oxidarea alcoolilor **180** și **182** cu cromilcromat de piridiniu (PCC), în prezența sitelor moleculare 3 Å și acidului acetic glacial în clorură de metilen conduce la formarea cetoesterilor **170** și **184**, obținuți cu același randament de 98% [148]. Cetoesterul **170** este compus cristalin, p.t. 101-102°C (din E.P.), datele sale spectrale corespund cu cele descrise în lucrarea [144].

În *spectrul IR* al compusului **184** se găsesc benzile caracteristice grupării esterice (1736 și 1162 cm^{-1}), grupei carbonil conjugată cu legătura dublă (1608 cm^{-1}). În *spectrul ^1H RMN* sunt prezente semnalele singlet ale grupărilor metil din pozițiile C_{18} , C_{19} și C_{20} la 0.90, 0.87 și 0.81 ppm, respectiv, semnalele singlet ale grupei metilenice exociclice C_{17} (5.90 și 5.08 ppm), semnalul

grupeii metil din gruparea esterică la 3.66 ppm. *Spectrul ^{13}C RMN* atestă prezența grupei metil din gruparea esterică (51.9 ppm), semnalele atomului de carbon din gruparea metilenică exociclică din poziția C₁₇ (119.3 ppm), a grupării esterice din poziția C₁₂ (173.5 ppm), semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți C₄ (33.5 ppm), C₈ (147.8 ppm) și C₁₀ (37.3 ppm), cel al grupei carbonil din poziția C₇ (202.1 ppm) și a carbonului din gruparea metinică C₅ (51.1 ppm).

Astfel a fost demonstrată utilitatea celor trei metode neconvenționale: iradierea cu microunde, electrooxidarea și fotooxidarea sensibilizată în sinteza compușilor norlabdanici polifuncționalizați. Aceste metode aparțin chimiei verzi și au fost utilizate cu succes atât în sinteza compușilor norlabdanici polifuncționalizați, cât și în stabilirea mecanismului de formare a acestor produse.

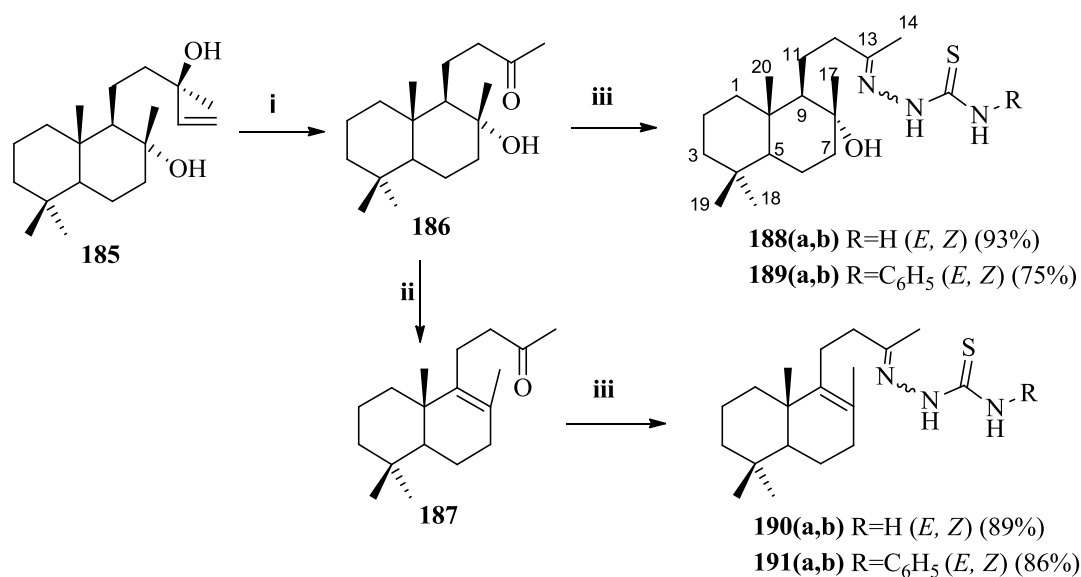
2.1.2. Sinteza compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice reieșind din cetone

Compușii cu unități structurale tiosemicarbazonice posedă un șir de activități biologice, inclusiv antitumorală, antifungică, antibacteriană, antivirală, antimalarică, etc. [130-132]. În literatura științifică de specialitate sunt puține date despre izolarea compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice și evaluarea biologică a acestora.

Pentru obținerea compușilor norlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice prin intermediul reacției de cuplare, în calitate de compuși inițiali pot fi utilizate atât cetonele cât și acizii.

Ca materie primă pentru obținerea compușilor dinorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice a fost utilizată diterpenoida labdanică naturală (-)-sclareol **185**, care a fost supusă unei degradări oxidative cu permanganat de potasiu în acetonă, pentru a se obține 8 α -hidroxi-15,16-dinorlabd-13-ona **186** cu randament de 90%, conform metodei cunoscute [156]. Tratarea hidroxicetonei **186** cu trimetilsililmetansulfonat (MeSO₃SiMe₃) în acetonitril, conform metodei descrise în lucrarea [157], a dus la formarea 15,16-dinorlabd-8(9)-en-13-unei **187** cu un randament de 80% (Fig. 2.5).

Conform metodei descrise în lucrarea [80] a fost realizată reacția de cuplare a hidroxicetonei **186** și a cetonei nesaturate **187** cu tiosemicarbazida și 4-feniltiosemicarbazida, într-un raport molar de 1:1.1 în etanol, cu formarea tiosemicarbazonelor corespunzătoare **188a,b-191a,b** dinorlabdanice izomere [158-160].



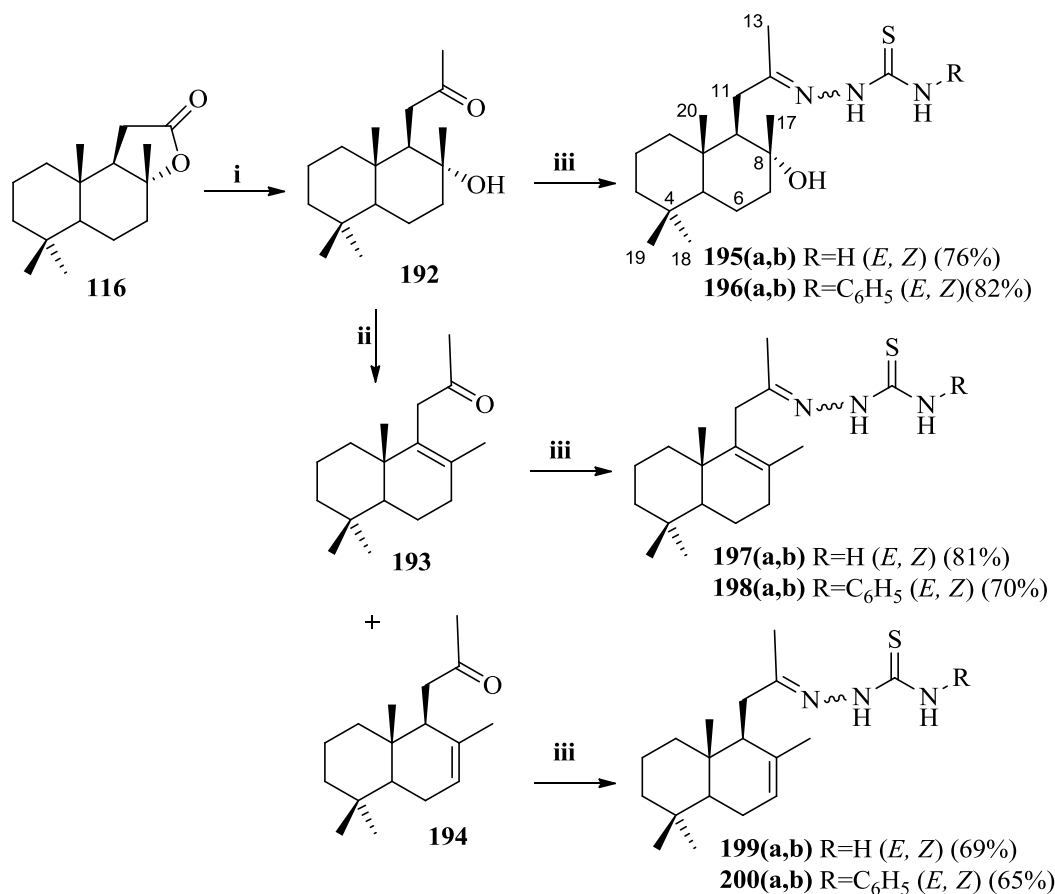
Reagenți și condiții de reacție: **i.** KMnO₄, acetona, t.c., 4 ore, 90%; **ii.** MeSO₃SiMe₃, MeCN, t.c., 15 min, 80%; **iii.** NH₂NHCSNH₂ sau NH₂NHCSNHC₆H₅, EtOH, 60-80°C, 8-24 ore.

Fig. 2.5. Schema de sinteză a compușilor dinorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice 188a,b-191a,b

Datele *spectrelor IR* ale tiosemicarbazonelor **188a,b-191a,b** evidențiază benzile de absorbție caracteristice grupării imine (1594-1587 cm⁻¹), ale grupării tiocarbonil (1270-1266 cm⁻¹), ale grupării amine (3424-3414 cm⁻¹ și 3251-3219 cm⁻¹), iar în cazul tiosemicarbazonelor **189a,b** și **190a,b** se evidențiază benzile caracteristice inelului aromatic legat de fragmentul tiosemicarbazonic la 1526, 1524 și 692 cm⁻¹. În *spectrul ¹H RMN* sunt prezente semnalele singlet ale grupărilor metil din pozițiile C₁₄, C₁₇, C₁₈, C₁₉, și C₂₀ în regiunea 2.09-0.84 ppm, 2.09-0.74 ppm, în cazul tiosemicarbazonelor **188a,b** și **190a,b** semnale singlet ale grupelor amine din unitatea structurală tiosemicarbazonică în intervalul 8.58-6.48 ppm, iar în cazul compușilor **189a,b** și **191a,b** sunt prezente semnale dublet și triplet în regiunea 7.76-7.19 ppm care confirmă prezența protonilor din inelul aromatic legat de fragmentul tiosemicarbazonic. *Spectrele ¹³C RMN* ale compușilor **188a,b-191a,b** atestă prezența grupei C=S și în acest fel a fragmentului tiosemicarbazonic în moleculă prin semnalele la 179.1-175.9 ppm, iar semnalele din regiunea 138.3-124.1 ppm confirmă prezența atomilor de carbon din inelul aromatic legat de fragmentul tiosemicarbazonic în compușii **189a,b** și **191a,b**.

În calitate de materie primă pentru sinteza compușilor trinorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice a fost utilizată (+)-sclareolida **116**, comercială accesibilă. La tratarea lactonei **116** cu metil-litiu în eter, într-un raport molar de 1:2 s-a obținut 8α-hidroxi-14,15,16-trinorlabd-12-ona **192**, compus cristalin cu un randament de 65% (p.t. 64-65°C) conform metodei descrise

de autori [161]. În corespundere cu metoda descrisă în lucrarea [157], a fost realizată deshidratarea parțială a hidroxiketonei **192** cu trimetilsililmetansulfonat în acetonitril, cu formarea 14,15,16-trinorlabd-8(9)-en-13-onei **193** și 14,15,16-trinorlabd-7(8)-en-13-onei **194**, în raport de 4:1 și un randament total de 91%. Separarea compușilor a fost realizată prin cromatografia pe coloană cu silicagel (Fig. 2.6).



Reagenți și condiții de reacție: **i.** CH_3Li , Et_2O , t.c., 15 min, 65%; **ii.** $MeSO_3SiMe_3$, $MeCN$, t.c., 15 min, 91%; **iii.** $NH_2NHCSNH_2$ sau $NH_2NHCSNHC_6H_5$, $EtOH$, 8-24 ore, 60-80°C.

Fig. 2.6. Schema de sinteză a compușilor trinorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice 195a,b-200a,b

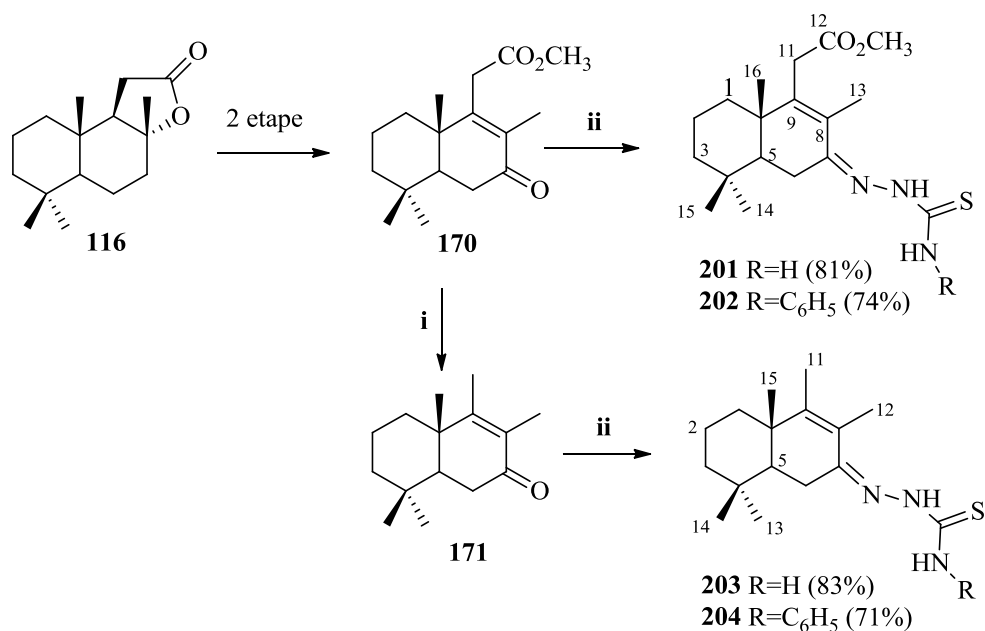
Hidroxiketona **192** și cetonele nesaturate **193** și **194** au fost cuplate cu tiosemicarbazida și 4-feniltiosemicarbazida (raport molar 1:1.1), în rezultat s-au format compușii trinorlabdanici cu fragment tiosemicarbazonic **195a,b-200a,b**, cu randamente de 65-83%. Fiecare din aceste tiosemicarbazone reprezintă niște amestecuri formate din doi izomeri inseparabili cromatografic [158, 160, 162, 163].

Datele *spectrelor IR* ale tiosemicarbazonelor **195a,b-200a,b** evidențiază benzile de absorbție caracteristice grupării imine ($3293-3260\text{ cm}^{-1}$), ale grupării tiocarbonil ($1187 -$

1159 cm^{-1}) și a legăturilor $>\text{C}=\text{N}-$ în intervalul 1594-1585 cm^{-1} . În cazul compușilor **195a,b**, **197a,b** și **199a,b** se evidențiază benzile caracteristice grupării amine (3426–3372 cm^{-1}), iar în cazul tiosemicarbazonelor **196a,b**, **198a,b** și **200a,b** se găsesc benzile caracteristice inelului aromatic legat de fragmentul tiosemicarbazonic în intervalul 1075-1052 cm^{-1} și 746-692 cm^{-1} . Spectrele ^1H RMN ale tiosemicarbazonelor **195a,b-200a** conțin semnalele singlet ale grupărilor metil din pozițiile C₁₃, C₁₇, C₁₈, C₁₉ și C₂₀ în regiunea 2.12-0.75 ppm. În spectrele tiosemicarbazonelor **195a,b**, **197a,b** și **199a** sunt vizibile semnalele singlet ale grupelor amine din fragmentul tiosemicarbazonic în regiunea 7.23-6.24 ppm, iar cele ale compușilor **196a,b**, **198a,b** și **200a** includ semnalele dublet și triplet în regiunea 7.72-7.26 ppm care confirmă prezența protonilor din inelul aromatic legat de fragmentul tiosemicarbazonic. Prezența grupelor $>\text{C}=\text{S}$ în moleculele compușilor **195a,b-200a** este confirmată și de spectrele ^{13}C RMN prin semnalele de la 180.1-175.6 ppm, iar prezența semnalelor la 178.9-152.0 ppm indică prezența grupelor $>\text{C}=\text{N}-$ ce leagă fragmentul terpenic cu cel tiosemicarbazonic și a carbonului din poziția C₅ (56.1-55.0 ppm). În spectrele carbonice ale compușilor **199a** și **200a** semnalele din intervalul 123.4-123.3 ppm indică prezența legăturii duble trisubstituite, iar în cele ale tiosemicarbazonelor **196a,b**, **198a,b** și **200a** sunt prezente semnalele în intervalul 138.3-123.9 ppm atestă prezența atomilor de carbon din inelul aromatic legat de unitatea structurală tiosemicarbazonică.

După cum a fost menționat anterior în subcapitolul 2.1.1, cetoesterul **170** a fost sintetizat din (+)-sclareolida **116** în două etape, folosind metode neconvenționale: iradierea cu microunde și electrooxidarea (Fig. 2.2) [148]. Iar drim-8-en-7-ona **171** a fost obținută prin reacția de saponificare-decarboxilare a cetoesterului **170** cu hidroxid de potasiu în alcool etilic, conform metodei cunoscute [35].

Esterul metilic al acidului 13,14,15,16-tetranorlabd-8(9)-en-7-oxo-12-oic **170** și drim-8(9)-en-7-ona **171** au fost supuși reacției de cuplare cu tiosemicarbazida și 4-feniltiosemicarbazida (raport molar de 1:1.1) în etanol cu formarea compușilor tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice **201-204** (Fig. 2.7) [158, 164].



Reagenți și condiții de reacție: **i.** KOH, EtOH, Δ, 3 ore, 98%; **ii.** NH₂NHCSNH₂ sau NH₂NHCSNHC₆H₅, EtOH, 24 ore, 60-80°C.

Fig. 2.7. Schema de sinteză a compușilor tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice 201-204

Datele *spectrelor IR* ale tiosemicarbazonelor **201-204** evidențiază benzile de absorbție caracteristice grupării imine (3507-3151 cm⁻¹), ale grupării tiocarbonil (1259–1242 cm⁻¹) și cele ale legăturilor >C=N- vibraționale în intervalul 1599-1556 cm⁻¹, în cazul tiosemicarbazonelor **201** și **202** se găsesc benzile de absorbție caracteristice grupării carbonil din gruparea esterică la 1733-1720 cm⁻¹ și 1167-1163 cm⁻¹, iar în cazul compușilor **203** și **204** se evidențiază benzile caracteristice inelului aromatic legat de fragmentul tiosemicarbazonic în intervalul 1531-1516 cm⁻¹ și 755-696 cm⁻¹. *Spectrele ¹H RMN* confirmă structura tiosemicarbazonelor tetranorlabdanice **201** și **202** prin semnalele singlet ale grupărilor metil din pozițiile C₁₃, C₁₄, C₁₅ și C₁₆ localizate în intervalul 1.89-0.90 ppm, ale grupărilor metil din gruparea esterică la 3.70-3.67 ppm, iar în cazul tiosemicarbazonelor pentanorlabdanice **203** și **204** sunt vizibile semnalele singlet ale grupărilor metil din pozițiile C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄ și C₁₅ în intervalul 1.82-0.89 ppm, dar și semnalelor de tip dublet și triplet în regiunea 7.67-7.21 ppm ce confirmă prezența protonilor din inele aromatice ale compușilor **202** și **204**. În *spectrele ¹³C RMN* ale compușilor **201-204** sunt prezente semnale în intervalul 178.7-175.8 ppm care demonstrează prezența grupei >C=S din unitatea structurală tiosemicarbazonică, iar pentru tiosemicarbazonele **202** și **204** semnalele în regiunea 137.9-123.9 ppm indică prezența atomilor de carbon din inelul aromatic legat de unitatea structurală

tiosemicarbazonică. În cazul tiosemicarbazonei tetranorlabdanice **201** și **202** sunt prezente semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C₈ (129.0 și 128.9 ppm) și C₉ (149.3 și 149.2 ppm), iar semnalele din regiunea 154.2-149.8 ppm indică prezența grupărilor >C=N- ce leagă fragmentul terpenic cu cel tiosemicarbazonic, a grupei metil din gruparea esterică (52.1 ppm). În cazul tiosemicarbazonei pentanorlabdanice **203** și **204** spectrele carbonice includ semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C₄ (33.2 ppm), C₈ (124.6 și 124.5 ppm), C₉ (151.5 ppm), și C₁₀ (38.9 ppm), semnalele atomilor de carbon din gruparea metinică din poziția C₅ (48.4 ppm). Structura și stereochemia compusului **201** a fost definitiv confirmată prin metoda difracției cu raze X pe monocristal (Fig. 2.8).

Compusul cristalizează în grupul spațial Sohnke $P2_12_12_1$ al sistemului ortorombic și are o structură moleculară. Partea asimetrică a celulei elementare este constituită dintr-o moleculă neutră în formă enantiomeric pură după cum este arătat în Fig. 2.8.

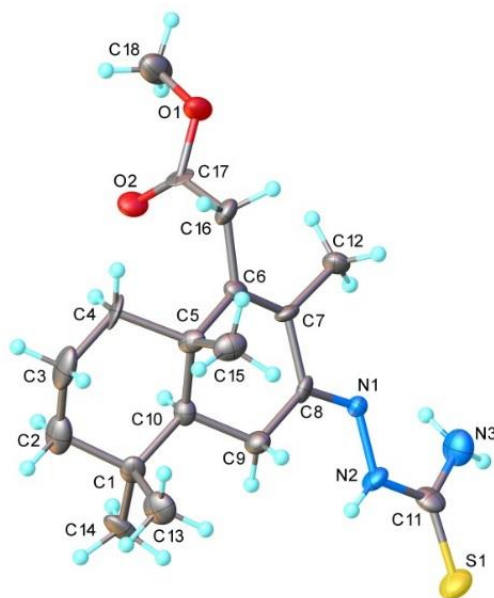
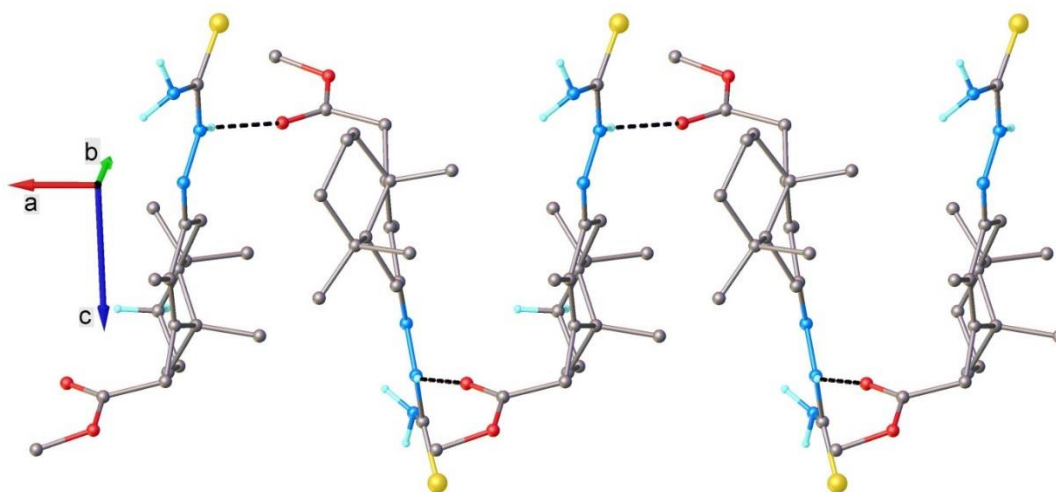


Fig. 2.8. Structura moleculară a tiosemicarbazonei tetranorlabdanice 201.

Elipsoizii termici sunt reprezentați la nivel de 40% probabilitate

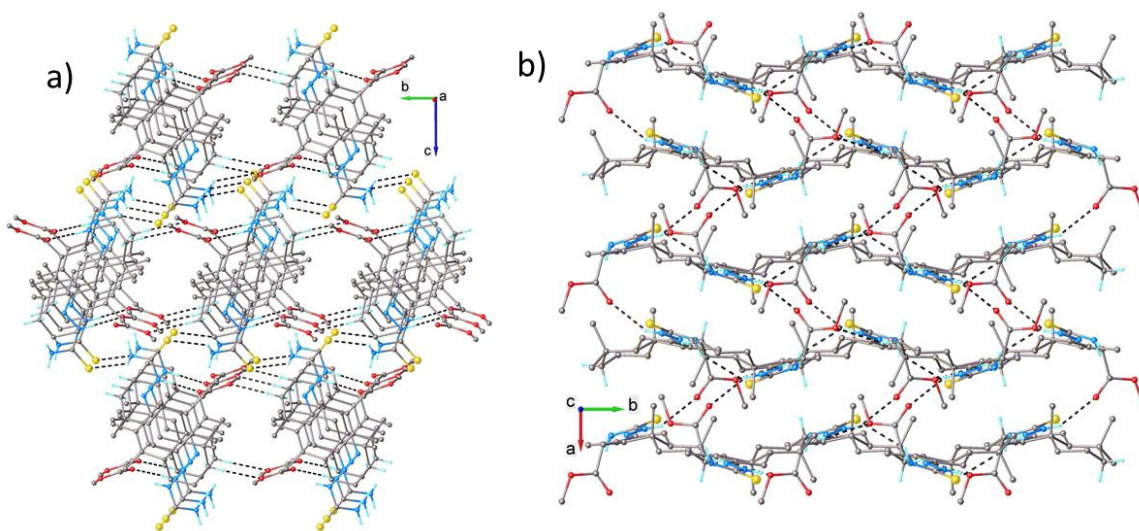
În cristal moleculele sunt asociate datorită legăturilor de hidrogen cu participarea grupărilor -NH₂ în calitate de donor și a atomului de oxigen din grupările esterice în calitate de acceptori de protoni. Aceste interacțiuni conduc la formarea unor aranjamente supramoleculare de tip 1D, după cum este arătat în Fig. 2.9.



Parametrii legăturii de H: N2-H $\cdots$ O2 (Å, °) [N2-H 0.86, H $\cdots$ O2 2.39, N2 $\cdots$ O2($x - 0.5$, $-y - 0.5$, $-z - 1$) 3.183(10), $\angle$ N2HO2 153.2]

Fig. 2.9. Rolul legăturilor de hidrogen în formarea lanțurilor supramoleculare (1D) în structura cristalină a compusului 201

La rândul lor aceste lanțuri sunt interconectate în cristal printr-un sistem de legături de hidrogen de tip N-H $\cdots$ S și C-H $\cdots$ O ceea ce conduce la formarea unei structuri cristaline de tip carcasă supramoleculară de tip 3D. Proiecții ale structurii cristaline sunt reprezentate în Fig. 2.10. a, b.



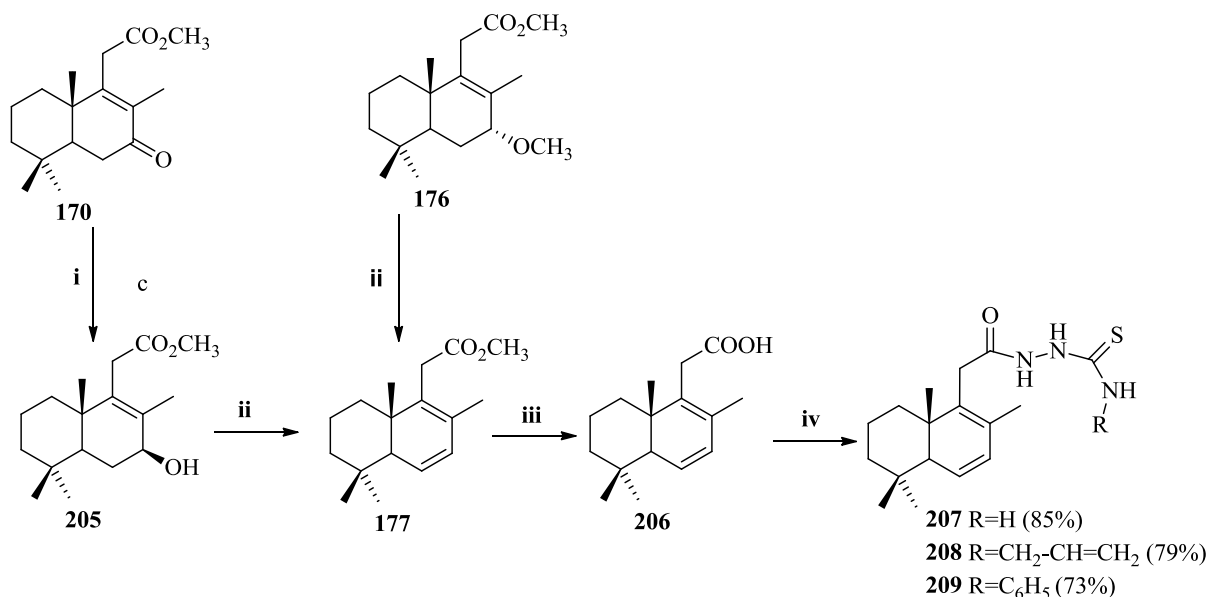
Parametrii legăturii de H (Å, °): N3-H $\cdots$ S1 [N3-H 0.892, H $\cdots$ S1 2.94, N3 $\cdots$ S1($-x - 1$, $y + 0.5$, $-z - 0.5$) 3.658(10), $\angle$ N3HS1 136.3]; C2-H $\cdots$ O1 [C2-H 0.97, H $\cdots$ O1 2.55, C2 $\cdots$ O1(x , $y - 1$, z) 3.658(10), $\angle$ C9HO2 158.9]; [C9-H 0.97, H $\cdots$ O2 2.60, C9 $\cdots$ O1($x - 0.5$, $-y - 0.5$, $-z - 1$) 3.139(12), $\angle$ C9HO2 115.4].

Fig. 2.10. a) Proiecția structurii cristaline de-a lungul axei a, b) Proiecția structurii cristaline de-a lungul axei b

2.1.3. Sinteza compușilor tetranorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice pornind de la acizi

Există două metode clasice de obținere a dienesterului **177**. Prima cale constă în reducerea esterului metilic **170** cu borohidrura de sodiu (NaBH_4) în prezența clorurii de ceriu (III) heptahidrat ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) în metanol, cu formarea hidroxiesterului **205** cu un randament de 97%. În continuare hidroxiesterul **205** a fost deshidratat cu H_2SO_4 conc. în tetrahidrofuran, obținându-se esterul metilic **177**, cu un randament de 89%. Datele spectrale ale compușilor **205** și **177** corespund cu cele descrise în lucrarea [32]. Cea de-a doua cale include tratarea directă a metoxiesterului **176** cu H_2SO_4 conc. în tetrahidrofuran, în acest caz randamentul dienei **177** constituie 86%. În continuare acidul 13,14,15,16-tetranorlabd-6(7),8(9)-dien-12-oic **206** a fost obținut prin saponificarea esterului **177**, cu KOH în etanol, randamentul fiind de 96% [33].

Acidul dienolic **206** a fost supus reacției de cuplare cu tiosemicarbazida, 4-aliltiosemicarbazida sau 4-feniltiosemicarbazida (raport molar 1:1.2) în prezența de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidei (EDCI) în clorură de metilen [165], cu formarea a trei compuși cu schelet combinat tetranorlabdanic și tiosemicarbazonic **207-209**, cu randamente de 73-85% (Fig. 2.11).



Reagenți și condiții de reacție: **i.** $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH, NaBH_4 , t.c., 0.5 ore, 97%; **ii.** THF, H_2SO_4 conc., t.c., 24 ore, 86%, 89%; **iii.** EtOH, KOH, 50°C, 3 ore, 96%. **iv.** $\text{NH}_2\text{NHCSNH}_2$, $\text{NH}_2\text{NHCSNHCH}_2\text{-CH=CH}_2$ sau $\text{NH}_2\text{NHCSNHC}_6\text{H}_5$, EDCI, CH_2Cl_2 , t.c., 24 ore.

Fig. 2.11. Schema de sinteză a compușilor tetranorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice 207-209

În *spectrele IR* ale tiosemicarbazonei **207-209** se găsesc benzile caracteristice grupării carbonil din poziția C₁₂ (1676-1653 cm⁻¹), a grupării NH în regiunea 3368-3185 cm⁻¹, a legăturilor C-N vibraționale (1583-1540 cm⁻¹) și a grupării >C=S în intervalul (1167-1156 cm⁻¹). În cazul tiosemicarbazonei **207** banda caracteristică grupării amine este localizată la 3368 cm⁻¹, în cazul tiosemicarbazonei **208** banda de absorbție caracteristică legăturii duble din grupa alil la 1693 cm⁻¹, iar în cazul tiosemicarbazonei **209** se evidențiază benzile caracteristice inelului aromatic legat de fragmentul tiosemicarbazonic în intervalul 836-744 cm⁻¹.

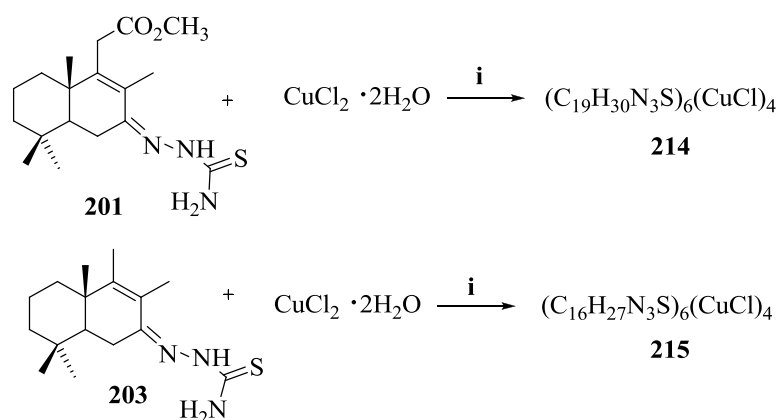
Spectrele ¹H RMN ale tiosemicarbazonei **207-209** conțin semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C₁₇, C₁₈, C₁₉ și C₂₀ în regiunea 1.81-0.84 ppm, semnalele dublet de dublete ale protonilor localizați la legătura dublă în pozițiile C₆ și C₇ în regiunea 5.73-5.91 ppm, semnale singlet ale protonilor din grupele N-H ale fragmentului din regiunea 10.13-7.27 ppm. În cazul tiosemicarbazonei **208** sunt prezente semnalele de tip dublet ale grupei metilen din grupa alil la 5.25 și 5.17 ppm. În cazul tiosemicarbazonei **209** apar semnalele dublet și triplet în regiunea 7.22-7.49 ppm ce confirmă prezența protonilor din inelul aromatic. În *spectrele ¹³C RMN* ale compușilor **207-209**, sunt vizibile semnalele în regiunea 179.9-174.9 ppm ce indică prezența grupei >C=S din fragmentul tiosemicarbazonic, iar semnalele din intervalul 136.4-127.3 ppm prezența atomilor de carbon C₆, C₇, C₈ și C₉ de la legăturile duble. În cazul tiosemicarbazonei **208** semnalele la 116.8 și 133.4 ppm confirmă prezența grupei alil, iar prezența semnalelor în regiunea 137.6-124.0 ppm confirmă prezența inelului aromatic în tiosemicarbazona **209**.

2.2. Utilizarea compușilor norlabdanici cu fragment tiosemicarbazonic în calitate de liganzi

Chimia compușilor coordinativi prezintă un domeniu de intersecție a chimiei anorganice cu cea organică, ca rezultat obținându-se combinații complexe noi cu proprietăți deosebite. Activitatea metalocomplexilor în mare parte depinde de natura metalelor din componența moleculelor [166-168]. În organismele vii compușii coordinativi îndeplinesc funcții bine determinate: de transport, de catalizatori, acumulare și stimulatori ai biosintezei multor substanțe biologice active, funcții de importanță vitală [169, 170]. Proprietățile combinațiilor complexe sunt puternic influențate de liganzi, care datorită atomilor donori pe care îi posedă, formează cu ionii metalelor tranziționale complecși stabili care diferă prin compoziție, structură și proprietăți. Compușii biologic activi, utilizați în calitate de liganzi, fiind incluși în compoziția complexelor metalici sporesc esențial eficiența lor. Exemplu în acest sens pot servi tiosemicarbazonele și complexii lor cu metalele de tranziție, aceștia fiind printre cei mai studiați compuși datorită utilizărilor lor terapeutice numeroase: antimicrobiană [171], antitumorală [172], fungicidă [173,

174] sau bactericidă [175, 176].

În premieră a fost realizată reacția de complexare a compușilor tetra- și pentanorlabdanici cu fragment tiosemicarbazonic în poziția C₇ a ciclului B la interacțiunea cu sarea CuCl₂·2H₂O. Tiosemicarbazonele **201** și **203**, obținute conform schemei de sinteză descrise în Fig. 2.7, subcapitolul 2.1.2., au fost supuse reacției de complexare cu sarea CuCl₂·2H₂O într-un raport molar de (2:1), în metanol, agitate timp de o oră la temperatura de 50°C [177], cu formarea complexelor (C₁₉H₃₀N₃S)₆(CuCl)₄ **214** (C₁₆H₂₇N₃S)₆(CuCl)₄ **215** cu randamente de 67% și 70%, respectiv (Fig. 2.12). Compușii coordinativi ai Cu **214** și **215** obținuți, reprezintă compuși gălbui cristalini, stabili la aer și solubili în solvenți organici cum ar fi diclorometanul, cloroformul, dimetilformamida, dar insolubili în eter dietilic și metanol.



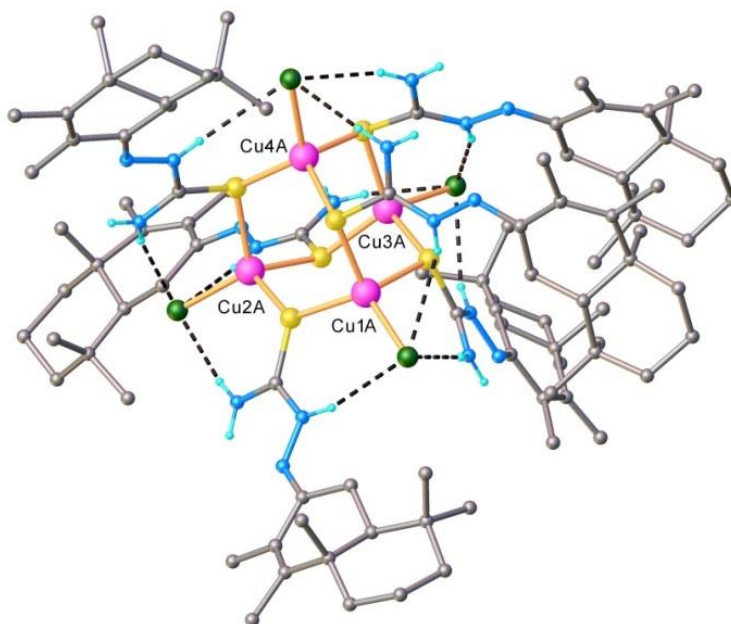
Reagenți și condiții de reacție: i. CuCl₂·2H₂O, MeOH, 50°C, o oră, **214** (67%) și **215** (70%).

Fig. 2.12. Schema de complexare a compușilor tetra- și pentanorlabdanici cu fragment tiosemicarbazonic cu sarea CuCl₂·2H₂O

Spectrele IR ale compușilor coordinativi **214** și **215** includ benzile caracteristice grupei NH₂ (3425-3420 cm⁻¹), grupei NH (3144-3142 cm⁻¹), grupei >C=S (842-840 cm⁻¹) și legăturile >C=N- vibraționale în intervalul 1599-1596 cm⁻¹. În *spectrele* ¹H RMN ale complexelor **214** și **215** semnalele singlet ale aminei secundare și primare sunt deplasate spre câmpul puternic, ceea ce denotă coordinarea fragmentului tiosemicarbazonic cu Cu(I). Pentru complexul **214** valorile semnalelor pentru grupa amină sunt plasate la 10.48, 8.67 și 7.22 ppm, în cazul tiosemicarbazonei **201** valorile semnalelor sunt plasate la 8.79, 7.27 și 6.62 ppm. Iar pentru complexul **215** valorile semnalelor pentru grupa amină se află la 10.55, 8.61 și 7.08 ppm, în cazul tiosemicarbazonei **203** acestea sunt plasate la 8.77, 7.26 și 6.68 ppm. În *spectrul* ¹³C RMN ale complexelor **214** și **215** este prezent semnalul atomului de carbon din gruparea >C=S la 173.3 și 173.5 ppm, respectiv, față de valorile semnalelor atomului de carbon din gruparea >C=S ale tiosemicarbazonelor inițiale **201** și **203** la 178.7 și 178.4, respectiv.

Structura și stereochemia complexului **215** a fost definitiv confirmată prin metoda difracției cu raze X pe monocristal (Fig. 2.13).

Compusul cristalizează în grupul spațial Sohnke *P1* al sistemului triclinic. Cristalul are o structură moleculară formată din două entități (A și B), chimic identice dar cristalografic independente, de molecule complexe tetranucleare având compoziția $[\text{Cu}_4\text{Cl}_4(\text{HL})_6]$, unde HL reprezintă ligandul **203**. Partea asimetrică a celulei elementare mai conține trei molecule de DMF (având ocupanța 0.75 sau 0.5) și trei molecule de apă (având ocupanța 1.0 sau 0.5) încât compoziția chimică este în conformitate cu formarea speciei: $[\text{Cu}_4\text{Cl}_4(\text{HL})_6] \cdot 3\text{DMF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Structura moleculară a compusului complex $[\text{Cu}_4\text{Cl}_4(\text{HL})_6]$ este reprezentată în Fig. 2.13.



**Fig. 2.13. Structura moleculară a complexului 215 $[\text{Cu}_4\text{Cl}_4(\text{HL})_6]$ (molecula asimetrică A).
Atomii de H legați cu atomii de C sunt omiși pentru claritate**

Molecula complexă este formată dintr-un nucleu tetranuclear $[\text{Cu}_4\text{Cl}_4\text{S}_6]$ (Fig. 2.14), în care fiecare ion de cupru(I) are o înconjuraare ClS_3 cu o geometrie tetraedrică slab distorsionată. Cei patru atomi de cupru sunt legați prin șase atomi de sulf ca atomi donori de tip bidentat-punte proveniți de la șase liganzi neutri HL [178].

Distanțele $\text{Cu} \dots \text{Cu}$ variază în limitele 3.722(7) – 3.924(7) Å. Este de menționat, că structura moleculară a complexului este stabilizată de o serie de legături intramoleculare de hidrogen de tip $\text{N-H} \cdots \text{Cl}$ (Fig.2.13).

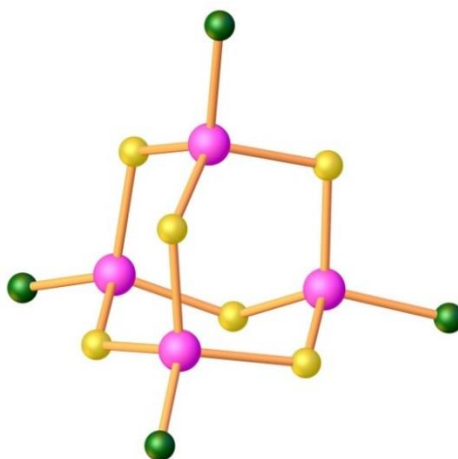


Fig. 2.14. Structura fragmentului tetranuclear $[\text{Cu}_4\text{Cl}_4\text{S}_6]$.

Coduri culoare: Cu -, Cl -, S-

Interacțiunile intermoleculare sunt puțin dezvoltate, așa încât structura cristalină rezultă dintr-o împachetare tridimensională a complexilor metalici izolați și a moleculelor de solvent (DMF, H_2O), care ocupă spațiile libere formate în spațiul cristalin. Proiecția structurii cristaline de-a lungul axei a este reprezentată în Fig. 2.15.

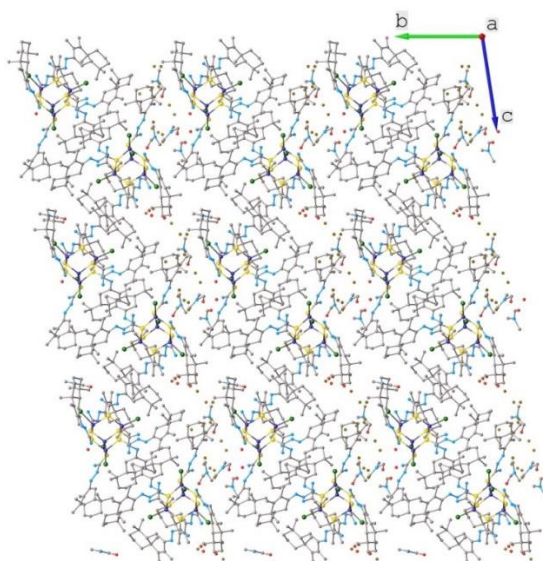
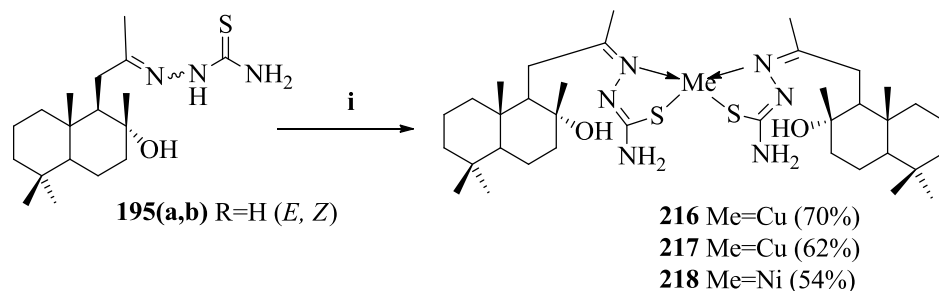


Fig. 2.15. Proiecția structurii cristaline privită în direcția axei a

În cercetările descrise anterior în calitate de liganzi s-au utilizat compușii tetra- și pentanorlabdanici cu fragmentul tiosemicarbazonic plasat în poziția C_7 a ciclului B. În continuare, în calitate de ligand s-a studiat compusul trinorlabdanic **195a,b** cu fragmentul tiosemicarbazonic situat în catena laterală. S-a stabilit, că în acest caz complexarea cu sarea $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, în aceleași condiții, decurge în alt mod decât în cazul liganzilor cu fragment tiosemicarbazonic situat în poziția C_7 a ciclului B.

Pentru a confirma formarea acestor complecși, compusul **195a,b** a fost supus reacției de complexare și cu alte săruri ale metalelor de tranziție: $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ [170].

Conform datelor analizei elementale (Tabelul 2.2) și spectrelor IR (Tabelul 2.3) a complecșilor s-a presupus că reacția decurge conform schemei din Fig. 2.16.



Reagenți și condiții de reacție: **i.** $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ și $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, MeOH, 50°C , o oră.

Fig. 2.16. Schema de complexare a compușilor norlabdanici cu fragmente tiosemicarbazonice cu săruri ale metalelor de tranziție

În rezultat au fost obținuți 3 compuși complecși ai tiosemicarbazonei **195a,b** cu sărurile: $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2$. Structurile compușilor complecși obținuți au fost confirmate din datele analizei elementale (Tabelul 2.2) și spectrelor IR (Tabelul 2.3). Din păcate, tentativele de obținere a monocristalelor nu s-au soldat cu succes.

Tabelul 2.2. Datele analizelor elementale ale complecșilor 216-218

Nr	Sărurile metalice	Compusul	Formula brută	Analiza elementală: găsit (calculat)		
				C(%)	H(%)	N(%)
1	-	Tiosemicarbazona 195a,b (TSC)	$\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{OS}$	63.41 (63.67)	9.65 (9.80)	12.25 (12.38)
2	$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	216 $[\text{Cu}(\text{TSC})_2]$	$\text{C}_{36}\text{H}_{66}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2\text{Cu}$	58.05 (58.22)	8.90 (8.96)	11.05 (11.32)
3	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	217 $[\text{Cu}(\text{TSC})_2]$	$\text{C}_{36}\text{H}_{66}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2\text{Cu}$	58.40 (58.22)	8.76 (8.96)	10.98 (11.32)
4	$\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	218 $[\text{Ni}(\text{TSC})_2]$	$\text{C}_{36}\text{H}_{66}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2\text{Ni}$	58.87 (58.61)	9.07 (9.02)	11.20 (11.39)

Tabelul 2.3. Datele spectrelor IR (cm⁻¹) ale compușilor coordinativi 216-218

№	Compusul	ν (NH ₂)	ν (C=S)	ν (C=N)	ν (N-N)	ν (C-OH) (H ₂ O)	ν (M-N)
1	Tiosemicarbazona 195a,b (TSC)	3430 3265	798	1594	937	3677	-
2	216 [Cu (TSC) ₂]	3243 3162	778	1527 1600	937	3412	-
3	217 [Cu(TSC) ₂]	3310 3205	780	1530 1625	935	3450	540
4	218 [Ni(TSC) ₂]	3301 3196	766	1527 1628	943	3387	559

În complexii **216-218** liganzii se manifestă ca baze mono-deprotonate sub forma tioenolică. Ionii de cupru (II) posedă o configurație plan pătrată cu două tiosemicarbazone bidentate legate prin intermediul azotului azometinic și sulfurii tioenolic.

2.3. Metode de sinteză ale compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice

Determinarea: punctelor de topire s-a realizat cu aparatul Boetius; unghiurilor de rotație specifică – cu polarimetrul Jasco DIP 370. Spectrele de absorbție în infraroșu s-au înregistrat pe un spectrometru FT-IR Perkin-Elmer Spectrum 100. Spectrele RMN s-au înregistrat pe un spectrometru Bruker 400 Avance III la 400,13 MHz pentru ¹H, 100,62 MHz pentru ¹³C și 40,55 MHz pentru ¹⁵N în CDCl₃, ca standard intern a servit tetrametilsilanul (TMS). Spectrele de masă HR-ESI-MS s-au înregistrat la spectrometrul AEI MS-902. Reacțiile cu microunde s-au realizat în reactorul monomod (800 W, STAR SYSTEM-2). Pentru cromatografia de eluare pe coloană s-a folosit silicagel L 40/100μ și L 100/160 μ. Cromatografia în strat subțire (CSS) a fost efectuată pe plăci cu silicagel Silufol. Pentru controlul continuu al reacțiilor a fost utilizată și gaz-cromatografia cuplată cu detector de masă pe cromatograful GC-MS de tip "Agilent-5975C".

Analiza structurală prin metoda difracției cu raze X pe monocristal a fost efectuată utilizând un difractometru Rigaku Oxford diffraction de tip XCALIBUR E CCD echipat cu un monocromator de grafit MoK α . Cristalul a fost montat la o distanță de 40 mm față de detector. În total au fost colectate 868 de frame-uri cu un timp de expozitie de 125 s și un unghi de scanare de 1° pentru fiecare. Parametrii celulei elementare și integrarea datelor a fost efectuată cu ajutorul pachetului de programe CrysAlis Oxford Diffraction. Structura a fost rezolvată prin metoda Intrinsic Phasing folosind interfața Olex2 cu ajutorul programului SHELXT și fixată prin metoda pătratelor minimale în baza F^2 a programului SHELXL-2015. Atomii de hidrogen legați cu atomii

de carbon au fost introduși în poziții calculate la o distanță de 0.96 Å, parametrii termici fiind fixați la o valoare de 120% față de atomii de carbon purtători. Atomii de H legați cu atomii de N au fost localizați din sinteza Fourier, iar pozițiile lor au fost fixate ținând cont de parametrii legăturilor de hidrogen.

Sinteza esterilor metilici biciclohomofarnesenici 165-167

Metoda A

Esterii metilici nesaturați **165-167** au fost obținuți cu un randament de 96%, conform metodei Stoll și Hinder [145], structurile și raportul izomerilor au fost verificate prin analiza GC-MS și confirmate prin spectroscopia RMN.

Metoda B

La amestecul reactant format din sclareolida **116** (250 mg, 1 mmol) în MeOH (5 mL), s-a picurat acid sulfuric concentrat (0.17 mL), amestecul obținut a fost transferat într-un tub de cuarț introdus în reactorul monomod de microunde și iradiat cu o putere de 80W timp de 30 min. Apoi, tubul a fost scos din reactor și lăsat la temperatura camerei să se răcească, 2/3 din solvent a fost distilat, iar rămășița a fost diluată cu H₂O distilată (15 mL) și extrasă cu eter dietilic (3x10 mL). Extractul eteric a fost spălat cu apă distilată (2x20 mL), uscat pe Na₂SO₄ (anh.), filtrat, iar solventul a fost distilat în vid. Produsul brut de reacție (300 mg) a fost cromatografiat pe o coloană cu silicagel, obținându-se amestecul de esterii metilici **165-167** (232 mg, 93%), compus uleios gălbui.

Reacția de oxidare anodică a esterilor metilici biciclohomofarnesenici 165-167

La amestecul reactant format din esterii metilici **165-167** (264 mg, 1 mmol) în MeOH (25 mL), s-a turnat într-un electrolizor fără diafragmă, prevăzută cu patru electrozi de grafit cilindrici. Apoi s-a adăugat LiClO₄ (200 mg, 1.8 mmol), iar prin amestecul de reacție a fost trecut curentul electric continuu la o intensitate de (3A, 400 mA) timp de 5 ore, la agitare constantă la temperatura camerei. După finisarea reacției, 2/3 din solvent a fost distilat la presiune redusă, reziduul obținut a fost diluat cu H₂O (15 mL), și extras cu Et₂O (3x15 mL). Stratul organic combinat a fost spălat cu H₂O (15 mL), uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și distilat în vid. Produsul de reacție obținut (342 mg) a fost purificat pe coloana cromatografică impregnată cu silicagel (1.5 g, eluent: 4% EtOAc/E.P.), obținându-se următorii compuși **169** și **173-176**.

Metil 2-((1R,3R,8aS)-3-metoxi-5,5,8a-trimetil-2-metilendecahidronaftalen-1-il)acetat **169** (6%), produs uleios, $[\alpha]_D^{26} = +89.4^\circ$ (c 0.2, CHCl₃). IR, ν: 902, 1081, 1156, 1205, 1269, 1378, 1435, 1457, 1649, 1738, 2817, 2926, 3675 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ= 0.64 (3H, s, H-19); 0.76 (3H, s, H-18); 0.85 (3H, s, H-20); 2.47 (1H, dd, J 15.6, 3.5, H-11); 2.63 (1H, dd, J 11.5, 3.6, H-11); 3.13 (s, 3H, OCH₃); 3.13 (3H, s, OCH₃); 3.59 (3H, s, CO₂CH₃); 3.69 (1H, t, J 3.4, 2.08, H-7); 4.70 (1H, s, H-17); 4.92 (1H, s, H-17). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ= 13.6 (C₂₀); 19.2 (C₂);

21.4 (C₁₉); 29.9 (C₆); 30.2 (C₁₁); 32.9 (C₄); 33.2 (C₁₈); 38.5 (C₁); 38.9 (C₁₀); 41.7 (CH₃); 41.9 (C₃); 47.9 (CO₂CH₃); 51.4 (C₉); 55.0 (C₅); 82.2 (C₇); 110.8 (C₁₇); 147.5 (C₈); 173.8 (C₁₂).

Metil 2-((1R,2R,8aS)-2-metoksi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il)acetat 173 (3%), produs uleios, $[\alpha]_D^{26} = +75.1^\circ$ (c 0.2, CHCl₃). IR, ν : 886, 1077, 1157, 1285, 1435, 1459, 1645, 1678, 1737, 1791, 2845, 2869, 2935 cm⁻¹. *Spectrul* ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.81 (3H, s, H-19); 0.86 (3H, s, H-18); 0.87 (3H, s, H-20); 0.97 (3H, s, H-17); 1.69 (1H, dd, J 5.7, 3.2, H-9); 2.24 (1H, dd, J 17.6, 3.3, H-11); 2.57 (1H, dd, J 18.2, 5.7, H-11); 3.07 (3H, s, OCH₃); 3.65 (3H, s, CO₂CH₃). *Spectrul* ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 15.4 (C₂₀); 18.2 (C₂); 18.3 (C₆); 21.7 (C₁₉); 23.8 (C₁₇); 29.5 (C₁₁); 33.2 (C₄); 33.5 (C₁₈); 34.5 (C₇); 38.4 (C₁₀); 39.1 (C₁); 41.8 (C₄); 48.0 (OCH₃); 51.6 (CO₂CH₃); 55.6 (C₉); 55.9 (C₅); 76.1 (C₈); 176.0 (C₁₂).

Metil 2-((1R,2S,3R,8aS)-2,3-dimetoksi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il)acetat 174 (3%), produs uleios, $[\alpha]_D^{26} = +70.8^\circ$ (c 1.1, CHCl₃). IR, ν : 848, 993, 1099, 1141, 1163, 1276, 1364, 1435, 1461, 1737, 2869, 2928 cm⁻¹. *Spectrul* ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.80 (3H, s, H-19); 0.85 (3H, s, H-18); 0.86 (3H, s, H-20); 1.05 (3H, s, H-17); 2.18 (1H, dd, J 17.2, 3.1, H-11); 2.46 (1H, dd, J 17.1, 6.5, H-11); 3.12 (3H, s, OCH₃); 3.29 (3H, s, OCH₃); 3.63 (3H, s, CO₂CH₃). *Spectrul* ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 15.2 (C₂₀); 18.3 (C₂); 20.1 (C₆); 20.2 (C₁₇); 21.7 (C₁₉); 29.7 (C₁₁); 32.7 (C₄); 33.2 (C₁₈); 38.3 (C₁₀); 39.0 (C₁); 41.8 (C₃); 46.1 (OCH₃); 48.9 (OCH₃); 51.3 (CO₂CH₃); 51.5 (C₉); 56.4 (C₅); 78.4 (C₈); 78.5 (C₇); 175.6 (C₁₂).

Metil 2-((1R,2R,8aS)-2-metoksi-2,5,5,8a-tetrametil-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)acetat 175 (2%), produs uleios, $[\alpha]_D^{26} = +72.6^\circ$ (c 0.2, CHCl₃). IR, ν : 706, 870, 1076, 1165, 1252, 1369, 1435, 1460, 1738, 2925, 3675 cm⁻¹. *Spectrul* ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.84 (3H, s, H-19); 0.87 (3H, s, H-18); 0.94 (3H, s, H-20); 1.17 (3H, s, H-17); 2.33 (1H, dd, J 17.5, 7.2, H-11); 2.64 (1H, dd, J 17.7, 2.8, H-11); 3.17 (3H, s, OCH₃); 3.69 (3H, s, CH₂OCH₃); 5.82 (1H, dd, J 10.5, 0.9, H-6); 5.87 (1H, dd, J 10.2, 2.4, H-7). *Spectrul* ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 13.9 (C₂₀); 18.3 (C₂); 21.9 (C₁₉); 24.1 (C₁₇); 29.1 (C₁₁); 32.6 (C₁₈); 32.7 (C₄); 36.1 (C₁); 37.1 (C₁₀); 41.1 (C₃); 48.9 (OCH₃); 51.6 (CO₂CH₃); 54.6 (C₉); 55.1 (C₅); 73.1 (C₈); 129.1 (C₇, C₆); 176.1 (C₁₂).

Metil 2-((3R,8aS)-3-metoksi-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)acetat 176 (25%), produs uleios, $[\alpha]_D^{26} = +34.9^\circ$ (c 30.1, CHCl₃). IR, ν : 735, 843, 1076, 1116, 1157, 1267, 1381, 1436, 1458, 1613, 1668, 1738, 2868, 2952, 2980 cm⁻¹. *Spectrul* ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.83 (3H, s, H-19); 0.88 (3H, s, H-20); 0.89 (3H, s, H-18); 1.65 (3H, s, H-17); 3.03 (2H, d, J 8.1, H-11); 3.34 (3H, s, OCH₃); 3.45 (1H, s, H-7); 3.63 (3H, s, CO₂CH₃). *Spectrul* ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 17.8 (C₁₇); 17.9 (C₂₀); 18.8 (C₂); 21.6 (C₁₉); 22.5 (C₆); 32.8 (C₁₈); 32.8 (C₄); 32.9 (C₁₁); 36.0 (C₁); 39.4 (C₁₀); 41.1 (C₃); 45.8 (OCH₃); 51.7 (CO₂CH₃); 56.6 (C₅); 79.1 (C₇); 130.2 (C₈); 139.0 (C₉); 172.6 (C₁₂).

Reacția de reducere a metoxiesterului 176

La amestecul reactant format din metoxiesterul **176** (294 mg, 1 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (1 mL), s-a adăugat soluția formată din acid sulfuric concentrat (0.18 mL) în THF anhidru (4 mL), amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei, timp de 24 ore, apoi diluat cu apă (10 mL), și extras cu Et₂O (3x10 mL). Stratul organic a fost spălat cu H₂O (2x10 mL), uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și distilat în vid. Reziduul brut obținut (270 mg) a fost purificat pe coloana cromatografică impregnată cu silicagel (5.4 g, eluent: *n*-pentan), s-a obținut esterul 13,14,15,16-tetranorlabd-6,8(9)-dien-12-oic **177** (224 mg, 86%), compus cristalin, p.t. 55-56°C (din E.P.). Datele spectrale al esterului sunt identice cu cele descrise anterior.

Reacția de fotooxidare sensibilizată a amestecului de esteri metilici biciclohomofarnesenici 165-167

La amestecul reactant format din amestec de esteri metilici **165-167** (264 mg, 1 mmol) în clorura de metilen (26 mL) s-a adăugat *meso*-tetrafenilporfirină (H₂tp) (5.2 mg). Amestecul de reacție a fost iradiat timp de 7 ore, la temperatura de 5°C cu trei becuri fluorescente (60 W fiecare), prin sistem barbotându-se oxigen pe toată durata reacției. După distilarea solventului în vid, reziduul obținut (266 mg) a fost purificat pe coloana cromatografică impregnată cu silicagel, (5 g, eluent: 3% EtOAc/E.P.), obținându-se amestecul de esteri metilici **165-167** inițiali (25 mg, 9.7%), apoi compușii **178** și **179**.

Metil 2-((1R,3R,8aS)-3-hidroperoxi-5,5,8a-trimetil-2-metilendecahidronaftalen-1-il)acetat **178** (285 mg, 77%), produs cristalin, p.t. 106-107°C (din E.P.), $[\alpha]_D^{26} = +56.5^\circ$ (*c* 1.3, CHCl₃). IR, ν : 1043, 1121, 1339, 1379, 1407, 1441, 1456, 1657, 1712, 1813, 2843, 2997, 3389 cm⁻¹. *Spectrul* ¹H RMN (CDCl₃): δ =0.68 (3H, s, *H*-20); 0.77 (3H, s, *H*-19); 0.84 (3H, s, *H*-18); 1.55 (1H, s.l., *H*-5); 1.61 (1H, dd, *J* 13.1, 3.2, *H*-6); 1.98 (1H, dd, *J* 11.2, 2.9, *H*-6); 2.42 (1H, dd, *J* 16.9, 12.2, *H*-11); 2.54 (1H, dd, *J* 16.9, 3.6, *H*-11); 2.79 (1H, d, *J* 10.5, *H*-9); 3.66 (3H, s, CO₂CH₃); 4.54 (1H, d, *J* 3.5, *H*-7); 4.74 (1H, d, *J* 1.4, *H*-17); 5.09 (1H, s, *H*-17); 8.61 (1H, s.l., OOH). *Spectrul* ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 13.9 (C₂₀); 19.2 (C₂); 20.9 (C₁₈); 27.5 (C₃); 29.3 (C₁₁); 33.0 (C₁₉); 33.1 (C₄); 38.3 (C₁); 38.6 (C₁₀); 41.9 (C₆); 46.6 (C₅); 48.8 (C₉); 51.9 (OCH₃); 85.9 (C₇); 112.1 (C₁₇); 146.4 (C₈); 174.7 (C₁₂).

Metil 2-((3R,8aS)-3-hidroperoxi-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)acetat **179** (40 mg, 9%), produs uleios, $[\alpha]_D^{26} = +81.2^\circ$ (*c* 1.1, CHCl₃). IR, ν : 1046, 1163, 1338, 1367, 1391, 1435, 1456, 1665, 1735, 2873, 2934, 3392 cm⁻¹. *Spectrul* ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.85 (3H, s, *H*-20); 0.89 (3H, s, *H*-19); 0.94 (3H, s, *H*-18); 1.48 (1H, s, *H*-5); 1.69 (3H, s, *H*-17); 3.06 (2H, dd, *J* 28.5, 16.4, *H*-11); 3.64 (3H, s, CO₂CH₃); 4.26 (1H, s.l., *H*-7); 8.24 (1H, s.l., OOH). *Spectrul* ¹³C RMN (CDCl₃): δ =18.0 (C₁₇); 18.1 (C₂₀); 18.7 (C₂); 21.6 (C₁₈); 23.1 (C₃); 32.9 (C₁₉);

35.6 (C₁); 41.2 (C₆); 45.5 (C₅); 51.9 (OCH₃); 83.8 (C₇); 126.6 (C₉); 142.9 (C₈); 172.4 (C₁₂).

Metoda generală de reducere a hidroperoxidilor **178** și **179**

La amestecul reactant format din hidroperoxidul **178** sau **179** (296 mg, 1 mmol) în MeOH (8 mL) a fost răcită la temperatura 0°C, după care la ea s-a adăugat cu picătura o soluție formată din tiouree (114 mg, 1.5 mmol) în MeOH (4.8 mL). Produsul reacției a fost lăsat să revină la temperatura camerei, apoi agitat timp de 2 ore, diluat cu apă distilată (5 mL) și extras cu eter dietilic (3x10 mL). După distilarea solventului la presiune redusă obținându-se produșii uleioși, care au fost purificați prin cromatografiere pe coloană cu silicagel (12 g, eluent: 2% EtOAc/E.P.), obținându-se alcoolii **180** și **182**.

Metil 2-((1R,3R,8aS)-3-hidroxi-5,5,8a-trimetil-2-metilendecahidronaftalen-1-il)acetat **180** (96%), produs uleios, $[\alpha]_D^{26} = +45.7^\circ$ (c 0.47, CHCl₃). IR, ν : 901, 1036, 1157, 1222, 1435, 1647, 1732, 2849, 2869, 2925, 3081, 3464 cm⁻¹. *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): δ =0.65 (3H, s, H-20); 0.79 (3H, s, H-19); 0.89 (3H, s, H-18); 1.72 (1H, dd, J 13.2, 2.6, H-6); 1.87 (1H, dt, J 13.9, 2.7, H-6); 2.14 (1H, s.l., OH); 2.35 (1H, dd, J 14.8, 10.6, H-11); 2.49 (1H, dd, J 15.9, 3.7, H-11); 2.82 (1H, t, J 1.4, H-9); 3.63 (3H, s, CO₂CH₃); 4.35 (1H, t, J 2.8, H-7); 4.60 (1H, d, J 1.4, H-17); 4.97 (1H, s, H-17). *Spectrul ¹³C RMN* (CDCl₃): δ = 13.4 (C₂₀); 19.2 (C₂); 21.5 (C₁₈); 30.2 (C₃); 30.4 (C₁₁); 33.0 (C₄); 33.2 (C₁₉); 38.5 (C₁); 39.1 (C₁₀); 41.9 (C₆); 47.0 (C₅); 47.2 (C₉); 51.6 (OCH₃); 73.5 (C₇); 109.4 (C₁₇); 150.3 (C₈); 174.1 (C₁₂).

Metil 2-((3R,8aS)-3-hidroxi-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)acetat **182** (94%), produs uleios, $[\alpha]_D^{26} = +106.9^\circ$ (c 0.8, CHCl₃). IR, ν : 967, 1057, 1129, 1167, 1200, 1338, 1433, 1459, 1663, 1727, 1762, 2864, 2921, 3000, 3222, 3376, 3517 cm⁻¹. *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): δ = 0.83 (3H, s, H-20); 0.88 (3H, s, H-19); 0.91 (3H, s, H-18); 1.69 (3H, s, H-17); 1.67 (1H, d, J 4.7, H-6); 1.82 (1H, d, J 13.7, H-6); 2.14 (1H, s.l., OH); 3.0 (1H, d, J 16.9, H-11); 3.08 (1H, d, J 16.9, H-11); 3.66 (3H, s, CO₂CH₃); 3.92 (1H, d, J 4.2, H-7). *Spectrul ¹³C RMN* (CDCl₃): δ =17.8 (C₁₇); 18.0 (C₂₀); 18.8 (C₂); 21.6 (C₁₈); 28.5 (C₃); 32.8 (C₁₁); 32.8 (C₄); 32.9 (C₁₉); 35.7 (C₁); 39.3 (C₁₀); 41.3 (C₆); 45.5 (C₅); 51.8 (OCH₃); 69.9 (C₇); 131.5 (C₉); 138.5 (C₈); 172.8 (C₁₂).

Metoda generală de acetilare al alcoolilor **180** și **182**

La amestecul reactant format din alcoolul **180** sau **182** (280 mg, 1 mmol) în piridină anhidră (13 mL), s-a adăugat anhidridă acetică (9 mL). Amestecul rezultat a fost agitat 12 ore la temperatura camerei, apoi diluat cu apă distilată (20 mL) și extras cu eter dietilic (3x20 mL). După distilarea solventului la presiune redusă, produsul brut a fost purificat pe coloana cromatografică impregnată cu silicagel, (6 g, eluent: 5% EtOAc/E.P.), obținându-se acetatii **181** și **183**.

Metil 2-((1R,3R,8aS)-3-acetoxi-5,5,8a-trimetil-2-metilendecahidronaftalen-1-il)acetat **181** (98%), produs uleios, $[\alpha]_D^{26} = +6.5^\circ$ (*c* 2.1, CHCl₃). IR, ν : 918, 1023, 1157, 1204, 1234, 1368, 1435, 1652, 1734, 2869, 2926, 2950, 3085, 3676 cm⁻¹. *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): δ =0.67 (3H, s, *H*-20); 0.78 (3H, s, *H*-19); 0.83 (3H, s, *H*-18); 1.90 (1H, dd, *J* 12.2, 2.6, *H*-6); 2.05 (3H, s, OAc); 2.32 (1H, dd, *J* 15.8, 14.3, *H*-11); 2.47 (1H, dd, *J* 15.8, 4.2, *H*-11); 2.73 (1H, d, *J* 6.1, *H*-6); 3.62 (3H, s, CO₂CH₃); 4.72 (1H, d, *J* 1.6, *H*-17); 5.08 (1H, d, *J* 1.0, *H*-17); 5.38 (1H, t, *J*= 2.6, *H*-7). *Spectrul ¹³C RMN* (CDCl₃): δ = 13.5 (C₂₀); 19.1 (C₂); 21.3 (C₁₈); 21.5 (OAc); 28.6 (C₃); 30.3 (C₁₁); 32.6 (C₄); 33.2 (C₁₉); 38.5 (C₁); 38.7 (C₁₀); 41.8 (C₆); 48.1 (C₅); 48.3 (C₉); 51.6 (OCH₃); 75.6 (C₇); 112.1 (C₁₇); 145.6 (C₈); 170.3 (OAc); 173.7 (C₁₂).

Metil 2-((3R,8aS)-3-acetoxi-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)acetat **183** (97%), produs uleios, $[\alpha]_D^{26} = +108.9^\circ$ (*c* 0.5, CHCl₃). IR, ν : 957, 1019, 1134, 1165, 1189, 1259, 1378, 1457, 1623, 1665, 1746, 2871, 2929 cm⁻¹. *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): δ = 0.82 (3H, s, *H*-20); 0.85 (3H, s, *H*-19); 0.91 (3H, s, *H*-18); 1.58 (3H, s, *H*-17); 2.07 (3H, s, OAc); 3.08 (2H, dd, *J* 27.9, 16.7, *H*-11); 3.68 (3H, s, CO₂CH₃); 5.18 (1H, d, *J* 4.1, *H*-7). *Spectrul ¹³C RMN* (CDCl₃): δ = 17.4 (C₂₀); 18.0 (C₁₈); 18.7 (C₂); 21.4 (C₁₇); 21.4 (OAc); 25.7 (C₃); 32.7 (C₄); 32.7 (C₁₉); 32.9 (C₁₁); 35.8 (C₁); 39.2 (C₁₀); 41.5 (C₆); 46.2 (C₅); 51.8 (OCH₃); 72.7 (C₇); 127.9 (C₉); 141.2 (C₈); 171.2 (OAc); 172.3 (C₁₂).

Metoda generală de oxidare al alcoolilor **180** și **182**

La amestecul reactant format din alcoolul **180** sau **182** (280 mg, 1 mmol) în clorura de metilen anhidră (28 mL) s-a adăugat acidul acetic glacial (28 picături) și clorocromatul de piridiniu (409 mg, 1.9 mmol, 1.6 equiv.), în prezența sitelor moleculare 3Å. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei, apoi diluat cu apă (50 mL) și extras cu Et₂O (3x50 mL). După distilarea solventului la presiune redusă s-au obținut produșii, care au fost cromatografați pe coloană cu SiO₂ (6 g, eluent: 5% EtOAc/E.P.), obținându-se cetonele **170** și **184**.

Metil 2-((1R,8aS)-5,5,8a-trimetil-2-metilen-3-oxodecahidronaftalen-1-il)acetat **184** (98%), produs uleios, $[\alpha]_D^{26} = +149.1^\circ$ (*c* 0.5, CHCl₃). IR, ν : 915, 1066, 1162, 1230, 1260, 1393, 1436, 1608, 1635, 1695, 1736, 2926, 2960, 3676 cm⁻¹. *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): δ = 0.81 (3H, s, *H*-20); 0.87 (3H, s, *H*-19); 0.90 (3H, s, *H*-18); 2.29 (1H, dd, *J* 14.3, 9.4, *H*-6); 2.35 (1H, dd, *J* 13.2, 9.7, *H*-6); 2.62 (1H, dd, *J* 5.5, 3.2, *H*-11); 2.66 (1H, t, *J* 3.4, *H*-9); 2.73 (1H, dd, *J* 9.5, 2.6, *H*-11); 3.66 (3H, s, CO₂CH₃); 5.08 (1H, s, *H*-17); 5.90 (1H, s, *H*-17). *Spectrul ¹³C RMN* (CDCl₃): δ = 14.0 (C₂₀); 18.8 (C₂); 20.8 (C₁₈); 31.5 (C₃); 32.5 (C₁₉); 33.5 (C₄); 37.3 (C₁₀); 38.2 (C₁₁); 38.6 (C₁); 41.5 (C₆); 51.1 (C₅); 51.3 (C₉); 51.9 (OCH₃); 119.3 (C₁₇); 147.8 (C₈); 173.5 (C₁₂); 202.1 (C₇).

Metoda generală de cuplare a cetonei **170**, **171**, **186**, **187** și **192-194** cu tiosemicarbazidele

La amestecul reactant format din una din cetone **170** (278 mg, 1 mmol), **171** (220 mg, 1 mmol), **186** (280 mg, 1 mmol), **187** (262 mg, 1 mmol), **192** (266 mg, 1 mmol), **193** (248 mg, 1 mmol) sau **194** (248 mg, 1 mmol) în alcool etilic (5 mL), s-a adăugat tiosemicarbazida (100 mg, 1.1 mmol) sau 4-fenil-3-tiosemicarbazida (183 mg, 1.1 mmol). Produsul reacției a fost agitat la temperatura de 60-80°C, timp de 3-24 ore, după care solventul a fost distilat la presiune redusă. Reziduul obținut a fost purificat pe coloana cromatografică impregnată cu silicagel, eluent: 5→30%, EtOAc/E.P., obținându-se produșii **188a,b-191a,b**, **195a,b-200a,b** și **201-204**.

Amestecul inseparabil de izomeri *E*- și *Z*- (9:1) a tiosemicarbazonei **188a** și **188b** (93%), produs cristalin, p.t. 77-78°C (CH₃OH), $[\alpha]_D^{20} = -3.82^\circ$ (*c* 0.7, CHCl₃). IR, ν : 732, 937, 1068, 1266, 1387, 1458, 1500, 1587, 2923, 3251, 3424 cm⁻¹. Găsit, %: C, 64.51; H, 9.93; N, 11.80. C₁₉H₃₅N₃OS. Calculat, %: C, 64.54; H, 9.98; N, 11.88.

(*E*)-2-(4-((1*R*,2*R*,8*aS*)-2-hidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametildecahidronaftalen-1-il)butan-2-iliden)hidrazin carbotioamida **188a**. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.74 (3H, s, *H*-18); 0.78 (3H, s, *H*-19); 0.87 (3H, s, *H*-20); 1.30 (3H, s, *H*-17); 1.97 (3H, s, *H*-14); 6.22, 7.19, 10.71, (s, NH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 15.5 (C₂₀); 18.4 (C₂); 20.3 (C₆); 21.1 (C₁₁); 21.4 (C₁₈); 23.8 (C₁₇); 25.0 (C₁₄); 33.3 (C₁₉); 34.4 (C₁₂); 38.4 (C₁₀); 39.3 (C₁); 41.8 (C₃); 44.5 (C₇); 55.9 (C₅); 59.4 (C₉); 76.0 (C₈); 155.6 (C₁₃); 178.4 (C=S). Spectrul ¹⁵N RMN (CDCl₃): δ =100, 168, 299.

(*Z*)-2-(4-((1*R*,2*R*,8*aS*)-2-hidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametildecahidronaftalen-1-il)butan-2-iliden)hidrazin carbotioamida **188b**. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.74 (3H, s, *H*-18); 0.78 (3H, s, *H*-19); 0.88 (3H, s, *H*-20); 1.30 (3H, s, *H*-17); 1.90 (3H, s, *H*-14); 6.47, 7.35, 8.57 (s, NH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 15.4 (C₂₀); 18.5 (C₂); 20.5 (C₆); 21.1 (C₁₁); 21.5 (C₁₈); 24.1 (C₁₇); 25.0 (C₁₄); 33.4 (C₁₉); 34.4 (C₁₂); 39.1 (C₁₀); 39.2 (C₁); 41.9 (C₃); 44.6 (C₇); 56.0 (C₅); 60.7 (C₉); 76.2 (C₈); 154.5 (C₁₃); 178.8 (C=S). Spectrul ¹⁵N RMN (CDCl₃): δ = 102, 168, 299.

Amestecul inseparabil de izomeri *E*- și *Z*- (93:7) a tiosemicarbazonei **189a** și **189b** (75%), produs cristalin, p.t. 61-62°C (CH₃OH), $[\alpha]_D^{20} = -9.58^\circ$ (*c* 2.3, CHCl₃). IR, ν : 741, 936, 1067, 1186, 1270, 1387, 1443, 1498, 1526, 1594, 2922, 3296 cm⁻¹. Găsit, %: C, 69.79; H, 9.09; N, 9.72. C₂₅H₃₉N₃OS. Calculat, %: C, 69.88; H, 9.15; N, 9.78.

(*E*)-2-(4-((1*R*,2*R*,8*aS*)-2-hidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametildecahidronaftalen-1-il)butan-2-iliden)-*N*-fenilhidrazin carbotioamida **189a**. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ =0.76 (3H, s, *H*-18); 0.80 (3H, s, *H*-19); 0.89 (3H, s, *H*-20); 1.33 (3H, s, *H*-17); 2.04 (3H, s, *H*-14); 7.19 (1H, t, *J* 7.2, *H*-4'); 7.25-7.45 (m, 5H, *H*-Ar); 10.71 (s, NH).

7.37 (2H, t, J 7.5, H -3', 5'); 7.67 (2H, d, J 7.5, H -2', 6'); 9.30, 10.77 (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 15.6 (C_{20}); 18.5 (C_2); 20.4 (C_6); 21.4 (C_{11}); 21.4 (C_{18}); 23.9 (C_{17}); 25.0 (C_{14}); 33.3 (C_4); 33.3 (C_{19}); 34.6 (C_{12}); 38.4 (C_{10}); 39.4 (C_1); 41.8 (C_3); 44.5 (C_7); 55.9 (C_5); 59.5 (C_9); 75.9 (C_8); 124.1 ($\text{C}_{2',6'}$); 125.5 (C_4'); 128.6 ($\text{C}_{3',5'}$); 138.3 (C_1'); 154.6 (C_{13}); 175.9 ($\text{C}=\text{S}$). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 125, 167.

(*Z*)-2-(4-((1*R*,2*R*,8*aS*)-2-hidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametildecahidronaftalen-1-il)butan-2-iliden)-*N*-fenilhidrazin carbotioamida **189b**. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ =0.76 (3H, s, H -18); 0.80 (3H, s, H -19); 0.89 (3H, s, H -20); 1.33 (3H, s, H -17); 2.06 (3H, s, H -14); 7.19 (1H, t, J 7.2, H -4'); 7.37 (2H, t, J 7.5, H -3', 5'); 7.67 (2H, d, J 7.5, H -2', 6'); 8.54, 9.39 (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 15.5 (C_{20}); 18.6 (C_2); 20.4 (C_6); 21.4 (C_{11}); 21.5 (C_{18}); 23.9 (C_{17}); 25.0 (C_{14}); 33.2 (C_4); 33.4 (C_{19}); 34.6 (C_{12}); 36.7 (C_{10}); 39.3 (C_1); 41.9 (C_3); 44.7 (C_7); 56.0 (C_5); 60.8 (C_9); 76.2 (C_8); 124.1 ($\text{C}_{2',6'}$); 125.8 (C_4'); 128.7 ($\text{C}_{3',5'}$); 138.1 (C_1'); 153.5 (C_{13}); 176.1 ($\text{C}=\text{S}$). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 125, 167.

Amestecul inseparabil de izomeri *E*- și *Z*- (93:7) a tiosemicarbazonei **190a** și **190b** (89%), produs cristalin, p.t. 132-133°C (MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +72.33^\circ$ (c 0.5, CHCl_3). IR, ν : 709, 874, 967, 1019, 1097, 1168, 1267, 1370, 1386, 1443, 1504, 1593, 2932, 3219, 3414 cm^{-1} . Găsit, %: C, 67.96; H, 9.88; N, 12.47. $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{S}$. Calculat, %: C, 68.01; H, 9.91; N, 12.52.

(*E*)-2-(4-((8*aS*)-2,5,5,8*a*-tetrametil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il)butan-2-iliden)hidrazincarbotioamida **190a**. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.84 (3H, s, H -20); 0.89 (3H, s, H -19); 0.95 (3H, s, H -18); 1.57 (3H, s, H -17); 1.93 (3H, s, H -14); 6.48, 7.25, 8.58 (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 19.0 (C_2); 19.0 (C_6); 19.5 (C_{17}); 20.1 (C_{20}); 21.7 (C_{18}); 24.4 (C_{11}); 33.2 (C_4); 33.3 (C_{19}); 33.6 (C_7); 37.1 (C_1); 39.1 (C_{10}); 39.5 (C_{12}); 41.7 (C_3); 51.9 (C_5); 126.9 (C_8); 139.2 (C_9); 153.5 (C_{13}); 179.1 ($\text{C}=\text{S}$). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 102, 164, 300.

(*Z*)-2-(4-((8*aS*)-2,5,5,8*a*-tetrametil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il)butan-2-iliden)hidrazin carbotioamida **190b**. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.86 (3H, s, H -20); 0.91 (3H, s, H -19); 0.95 (3H, s, H -18); 1.63 (3H, s, H -17); 2.02 (3H, s, H -14); 6.42, 7.22, 8.58 (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ =19.0 (C_2); 18.9 (C_6); 19.8 (C_{17}); 20.3 (C_{20}); 21.7 (C_{18}); 23.1 (C_{11}); 31.1 (C_{12}); 33.2 (C_{19}); 33.3 (C_4); 33.6 (C_7); 37.2 (C_1); 39.0 (C_{10}); 41.6 (C_3); 51.6 (C_5); 128.2 (C_8); 138.5 (C_9); 154.3 (C_{13}); 180.1 ($\text{C}=\text{S}$). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 102, 164, 300.

Amestecul inseparabil de izomeri *E*- și *Z*- (80:20) a tiosemicarbazonei **191a** și **191b** (86%), produs cristalin, p.t. 52-53°C (MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +4.83^\circ$ (c 5.2, CHCl_3). IR, ν : 692, 744, 935, 1043, 1181, 1269, 1354, 1441, 1524, 1594, 2925, 3296 cm^{-1} . Găsit, %: C, 72.90; H, 9.02; N, 10.17. $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{S}$. Calculat, %: C, 72.94; H, 9.06; N, 10.21.

(*E*)-*N*-fenil-2-(4-((8*aS*)-2,5,5,8*a*-tetrametil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il)butan-2-iliden)hidrazincarbotoamida **191a**. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ =0.86 (3H, s, *H*-20); 0.91 (3H, s, *H*-19); 0.98 (3H, s, *H*-18); 1.61 (3H, s, *H*-17); 1.99 (3H, s, *H*-14); 7.24 (1H, t, *J* 7.5, *H*-4'); 7.40 (2H, t, *J* 7.8, *H*-3', 5'); 7.67 (2H, d, *J* 7.8, *H*-2', 6'); 8.56, 9.31 (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 16.0 (C_{14}); 19.0 (C_2); 19.0 (C_6); 19.6 (C_{17}); 20.2 (C_{20}); 21.7 (C_{18}); 24.5 (C_{11}); 33.3 (C_4); 33.3 (C_{19}); 33.6 (C_7); 37.1 (C_{12}); 39.1 (C_{10}); 39.6 (C_1); 41.7 (C_3); 51.9 (C_5); 124.2 ($\text{C}_{3'}$, 5'); 125.9 (C_4'); 127.1 (C_8); 128.7 ($\text{C}_{2'}$, 6'); 139.1 (C_9); 152.8 (C_{13}); 176.1 ($\text{C}=\text{S}$). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 126, 162, 298.

(*Z*)-*N*-fenil-2-(4-((8*aS*)-2,5,5,8*a*-tetrametil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il)butan-2-iliden)hidrazincarbotoamida **191b**. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ =0.87 (3H, s, *H*-20); 0.89 (3H, s, *H*-19); 0.96 (3H, s, *H*-18); 1.65 (3H, s, *H*-17); 2.09 (3H, s, *H*-14); 7.24 (1H, t, *J* 7.5, *H*-4'); 7.40 (2H, t, *J* 7.8, *H*-3', 5'); 7.67 (2H, d, *J* 7.8, *H*-2', 6'); 8.62, 9.31 (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 19.0 (C_2); 19.0 (C_6); 19.9 (C_{17}); 20.3 (C_{20}); 21.9 (C_{18}); 23.2 (C_{14}); 23.7 (C_{11}); 31.3 (C_{12}); 33.3 (C_4); 33.3 (C_{19}); 33.6 (C_7); 38.7 (C_{10}); 39.4 (C_1); 41.6 (C_3); 51.6 (C_5); 124.0 ($\text{C}_{3'}$, 5'); 125.8 (C_4'); 127.4 (C_8); 128.7 ($\text{C}_{2'}$, 6'); 139.8 (C_9); 153.4 (C_{13}); 176.1 ($\text{C}=\text{S}$). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 126, 162, 298.

Amestecul inseparabil de izomeri *E*- și *Z*- (60:40) a tiosemicarbazonei **195a** și **195b** (76%), produs cristalin, p.t. 97-99°C (CH_3OH), $[\alpha]_D^{20} = -126.08^\circ$ (*c* 1.5, CHCl_3). IR, ν : 733, 936, 1082, 1159, 1259, 1387, 1443, 1456, 1506, 1589, 2923, 3260, 3426 cm^{-1} . Găsit, %: C, 63.59; H, 9.73; N, 12.31. $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{OS}$. Calculat, %: C, 63.67; H, 9.80; N, 12.38.

(*Z*)-2-(1-((1*R*,2*R*,8*aS*)-2-hidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametildecahidronaftalen-1-il)propan-2-iliden)hidrazincarbotoamida **195a**. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ =0.75 (3H, s, *H*-18); 0.79 (3H, s, *H*-19); 1.14 (3H, s, *H*-17); 2.00 (3H, s, *H*-13); 3.12 (s, OH); 6.67, 7.21 (s, NH_2); 8.58 (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 15.3 (C_{20}); 16.2 (C_{13}); 18.4 (C_2); 20.3 (C_6); 21.5 (C_{18}); 23.9 (C_{17}); 33.2 (C_4); 33.3 (C_{19}); 34.7 (C_{11}); 38.9 (C_{10}); 40.0 (C_1); 41.6 (C_3); 44.3 (C_7); 56.0 (C_5); 57.2 (C_9); 73.7 (C_8); 156.9 (C_{12}); 178.3 ($\text{C}=\text{S}$). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): δ =103, 164, 302.

(*E*)-2-(1-((1*R*,2*R*,8*aS*)-2-hidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametildecahidronaftalen-1-il)propan-2-iliden)hidrazincarbotoamida **195b**. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ =0.75 (s, 3H, *H*-18); 0.79 (s, 3H, *H*-19); 0.83 (c, 3H, *H*-20); 1.19 (s, 3H, *H*-17); 1.91 (s, 3H, *H*-13); 3.12 (s, OH); 6.39, 7.13 (s, NH_2); 11.45 (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 15.1 (C_{20}); 18.2 (C_2); 20.3 (C_6); 21.3 (C_{18}); 24.3 (C_{17}); 25.7 (C_{13}); 28.2 (C_{11}); 33.1 (C_4); 33.3 (C_{19}); 38.7 (C_{10}); 40.2 (C_1); 41.4 (C_3); 43.8 (C_7); 55.6 (C_5); 57.9 (C_9); 75.1 (C_8); 155.2 (C_{12}); 177.9 ($\text{C}=\text{S}$). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 101, 164, 298.

Amestecul inseparabil de izomeri *E*- și *Z*- (60:40) a tiosemicarbazonei **196a** și **196b** (82%), produs cristalin, p.t. 86-88°C (CH₃OH), $[\alpha]_D^{20} = -105.3^\circ$ (c 0.51, CHCl₃). IR, ν : 692, 744, 934, 1080, 1187, 1158, 1268, 1387, 1443, 1498, 1526, 1594, 2924, 3291 cm⁻¹. Găsit, %: C, 69.32; H, 8.90; N, 10.08. C₂₄H₃₇N₃OS. Calculat, %: C, 69.35; H, 8.97; N, 10.11.

(*E*)-2-(1-((1*R*,2*R*,8*aS*)-2-hidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametildecahidronaftalen-1-il)propan-2-iliden)-*N*-fenilhidrazincarbotioamida **196a**. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.81 (3H, s, *H*-19); 0.86 (3H, s, *H*-20); 0.88 (3H, s, *H*-18); 1.21 (3H, s, *H*-17); 2.12 (3H, s, *H*-13); 7.20 (1H, dd, *J* 16.0, 7.6, *H*-4'); 7.37 (2H, dd, *J* 16.0, 7.1, *H*-3', 5'); 7.65 (2H, t, *J* 8.3, *H*-2', 6'); 9.28, 11.51 (s, NH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 15.4 (C₂₀); 18.3 (C₂); 20.7 (C₆); 21.5 (C₁₈); 24.1 (C₁₇); 28.8 (C₁₃); 33.3 (C₄); 33.3 (C₁₉); 34.8 (C₁₁); 39.0 (C₁₀); 40.3 (C₁); 41.7 (C₃); 44.5 (C₇); 56.1 (C₅); 57.9 (C₉); 75.0 (C₈); 124.2 (C_{2'}, 6'); 125.5 (C_{4'}); 128.7 (C_{3'}, 5'); 138.1 (C_{1'}); 154.5 (C₁₂); 175.7 (C=S). Spectrul ¹⁵N RMN (CDCl₃): δ =124, 168, 298.

(*Z*)-2-(1-((1*R*,2*R*,8*aS*)-2-hidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametildecahidronaftalen-1-il)propan-2-iliden)-*N*-fenilhidrazincarbotioamida **196b**. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.81 (3H, s, *H*-19); 0.84 (3H, s, *H*-20); 0.89 (3H, s, *H*-18); 1.24 (3H, s, *H*-17); 1.97 (3H, s, *H*-13); 7.20 (1H, dd, *J* 16.0, 7.6, *H*-4'); 7.37 (2H, dd, *J* 16.0, 7.1, *H*-3', 5'); 7.65 (2H, t, *J* 8.3, *H*-2', 6'); 8.59, 9.30, (s, NH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 15.2 (C₂₀); 16.1 (C₁₃); 18.5 (C₂); 20.3 (C₆); 21.4 (C₁₈); 24.4 (C₁₇); 28.3 (C₁₁); 33.2 (C₄); 33.4 (C₁₉); 38.8 (C₁₀); 40.1 (C₁); 41.5 (C₃); 43.9 (C₇); 55.6 (C₅); 57.4 (C₉); 73.8 (C₈); 124.0 (C_{2'}, 6'); 125.7 (C_{4'}); 128.6 (C_{3'}, 5'); 138.3 (C_{1'}); 156.2 (C₁₂); 175.6 (C=S). Spectrul ¹⁵N RMN (CDCl₃): δ = 125, 164, 295.

Amestecul inseparabil de izomeri *E*- și *Z*- (70:30) a tiosemicarbazonei **197a** și **197b** (81%), produs cristalin, p.t. 192-193°C (CH₃OH), $[\alpha]_D^{20} = +62.1^\circ$ (c 0.2, CHCl₃). IR, ν : 696, 754, 860, 1027, 1085, 1240, 1354, 1454, 1496, 1550, 1572, 1592, 2919, 3149, 3372 cm⁻¹. Găsit, %: C, 67.21; H, 9.68; N, 13.01. C₁₈H₃₁N₃S. Calculat, %: C, 67.24; H, 9.72; N, 13.07.

(*E*)-2-(1-((8*aS*)-2,5,5,8*a*-tetrametil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il)propan-2-iliden)hidrazincarbotioamida **197a**. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ =0.83 (3H, s, *H*-19); 0.88 (3H, s, *H*-18); 0.91 (3H, s, *H*-20); 0.91 (3H, s, *H*-20); 1.52 (3H, s, *H*-17); 1.84 (3H, s, *H*-13); 3.03 (2H, dd, *J* 47.7, 17.1, *H*-11); 6.47, 7.23 (2H, s, NH₂); 8.60 (s, NH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 14.9 (C₂₀); 18.9 (C₆); 18.9 (C₂); 20.3 (C₁₇); 20.4 (C₁₃); 21.6 (C₁₈); 30.1 (C₁₁); 33.3 (C₇); 33.3 (C₄); 33.6 (C₁₉); 36.9 (C₁); 38.8 (C₁₀); 41.6 (C₃); 51.9 (C₅); 129.7 (C₈); 135.3 (C₉); 178.9 (C₁₂); 178.9 (C=S). Spectrul ¹⁵N RMN (CDCl₃): δ = 102, 163, 301.

(*Z*)-2-(1-((8*aS*)-2,5,5,8*a*-tetrametil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il)propan-2-iliden)hidrazincarbonatamidă **197b**. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ =0.84 (3H, s, *H*-19); 0.88 (3H, s, *H*-18); 0.91 (3H, s, *H*-20); 1.56 (3H, s, *H*-17); 1.85 (3H, s, *H*-13); 3.48 (2H, dd, *J* 21.2, 7.0, *H*-11); 6.47, 7.23 (s, 2H, NH_2); 9.24 (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ =15.2 (C_{20}); 18.8 (C_2); 18.8 (C_6); 20.2 (C_{17}); 20.4 (C_{13}); 23.2 (C_{18}); 30.1 (C_{11}); 33.1 (C_4); 33.1 (C_7); 33.4 (C_{19}); 36.1 (C_1); 38.9 (C_{10}); 41.5 (C_3); 51.4 (C_5); 131.2 (C_8); 135.0 (C_9); 178.7 ($\text{C}=\text{S}$); 178.9 (C_{12}). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 102, 162, 300.

Amestecul inseparabil de izomeri *E*- și *Z*- (75:25) a tiosemicarbazonei **198a** și **198b** (70%), produs cristalin, p.t. 48-50°C (CH_3OH), $[\alpha]_D^{20} = +102.46^\circ$ (*c* 0.65, CHCl_3). IR, ν : 692, 746, 935, 1073, 1175, 1263, 1350, 1442, 1497, 1527, 1593, 2926, 3266 cm^{-1} . Găsit, %: C, 72.47; H, 8.83; N, 10.55. $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{S}$. Calculat, %: C, 72.50; H, 8.87; N, 10.57.

(*E*)-*N*-fenil-2-(1-((8*aS*)-2,5,5,8*a*-tetrametil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il)propan-2-iliden)hidrazincarbonatamidă **198a**. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.86 (3H, s, *H*-19); 0.90 (3H, s, *H*-18); 0.97 (3H, s, *H*-20); 1.57 (3H, s, *H*-17); 1.91 (3H, s, *H*-13); 3.02 (1H, d, *J* 17.4, *H*-11); 3.14 (1H, d, *J* 17.4, *H*-11); 7.22 (1H, d, *J* 7.5, *H*-4'); 7.40 (2H, d, *J* 7.5, *H*-3', 5'); 7.72 (2H, d, *J* 7.8, *H*-2', 6'); 8.54, 9.48, (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 15.4 (C_{20}); 18.8 (C_2); 19.0 (C_6); 20.3 (C_{17}); 20.4 (C_{13}); 21.6 (C_{18}); 33.2 (C_{19}); 33.4 (C_7); 36.3 (C_4); 36.8 (C_{11}); 36.9 (C_1); 38.7 (C_{10}); 41.6 (C_3); 52.2 (C_5); 123.2 ($\text{C}_{2'}$, 6'); 129.6 (C_8); 125.6 ($\text{C}_{4'}$); 128.7 ($\text{C}_{3'}$, 5'); 135.3 (C_9); 138.1 ($\text{C}_{1'}$); 152.0 (C_{12}); 175.7 ($\text{C}=\text{S}$). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 128, 165, 298.

(*Z*)-*N*-fenil-2-(1-((8*aS*)-2,5,5,8*a*-tetrametil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il)propan-2-iliden)hidrazincarbonatamidă **198b**. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.87 (3H, s, *H*-19); 0.93 (3H, s, *H*-18); 1.00 (3H, s, *H*-20); 1.60 (3H, s, *H*-17); 2.00 (3H, s, *H*-13); 7.22 (1H, d, *J* 7.5, *H*-4'); 7.40 (2H, d, *J* 7.5, *H*-3', 5'); 7.72 (2H, d, *J* 7.8, *H*-2', 6'); 9.20, 9.30 (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 15.4 (C_{20}); 18.8 (C_2); 19.0 (C_6); 20.3 (C_{17}); 20.5 (C_{13}); 21.6 (C_{18}); 33.2 (C_4); 33.2 (C_{19}); 33.4 (C_7); 36.2 (C_{11}); 36.9 (C_1); 38.9 (C_{10}); 41.5 (C_3); 51.4 (C_5); 123.9 ($\text{C}_{2'}$, 6'); 125.7 ($\text{C}_{4'}$); 128.6 ($\text{C}_{3'}$, 5'); 131.3 (C_8); 134.9 (C_9); 138.1 ($\text{C}_{1'}$); 152.6 (C_{12}); 180.1 ($\text{C}=\text{S}$). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 126, 165, 296.

Amestecul inseparabil de izomeri *E*- și *Z*- (95:5) a tiosemicarbazonei **199a** și **199b** (69%), produs cristalin, p.t. 70-72°C (CH_3OH), $[\alpha]_D^{20} = +11.2^\circ$ (*c* 0.2, CHCl_3). IR, ν : 729, 863, 1187, 1259, 1365, 1442, 1455, 1505, 1585, 2921, 3140, 3422 cm^{-1} . Găsit, %: C, 67.20; H, 9.70; N, 13.04. $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{S}$ Calculat, %: C, 67.24; H, 9.72; N, 13.07.

(*E*)-2-(1-((8*aS*)-2,5,5,8*a*-tetrametil-1,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il)propan-2-iliden)hidrazincarbotoamida **199a**. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.81 (3H, s, *H*-19), 0.89 (3H, s, *H*-18); 0.91 (3H, s, *H*-20); 1.55 (3H, s, *H*-17); 1.96 (3H, s, *H*-13); 5.46 (1H, s, *H*-7); 6.24, 7.22, (s, NH_2); 8.54 (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 13.7 (C_{20}); 16.0 (C_{13}); 18.8 (C_2); 21.8 (C_{18}); 22.4 (C_{17}); 23.6 (C_6); 33.0 (C_4); 33.1 (C_{19}); 36.4 (C_{10}); 36.9 (C_{11}); 39.6 (C_1); 42.1 (C_3); 50.0 (C_9); 50.0 (C_5); 123.4 (C_7); 134.2 (C_8); 154.0 (C_{12}); 179.1 ($\text{C}=\text{S}$).

Amestecul inseparabil de izomeri *E*- și *Z*- (95:5) a tiosemicarbazonei **200a** și **200b** (65%), produs cristalin, p.t. 43-45°C (CH_3OH), $[\alpha]_D^{20} = -31.8^\circ$ (c 0.1, CHCl_3). IR, ν : 692, 746, 1075, 1266, 1367, 1442, 1525, 1594, 2921, 3293 cm^{-1} . Găsit, %: C, 72.45; H, 8.82; N, 10.53. $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{S}$. Calculat, %: C, 72.50; H, 8.87; N, 10.57.

(*E*)-*N*-fenil-2-(1-((8*aS*)-2,5,5,8*a*-tetrametil-1,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il)propan-2-iliden)hidrazincarbotoamida **200a**. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.83 (3H, s, *H*-19); 0.90 (3H, s, *H*-18); 0.92 (3H, s, *H*-20); 1.60 (3H, s, *H*-17); 2.00 (3H, s, *H*-13); 5.49 (1H, s, *H*-7); 7.26 (1H, t, *J* 7.3, *H*-2', 6'); 7.41 (1H, t, *J* 7.9, *H*-2', 6'); 7.64 (1H, d, *J* 7.6, *H*-2', 6'); 8.58, 9.27 (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ =13.8 (C_{20}); 16.2 (C_{13}); 18.8 (C_2); 21.9 (C_{18}); 22.7 (C_{17}); 23.6 (C_6); 33.0 (C_4); 33.2 (C_{19}); 36.5 (C_{10}); 37.1 (C_{11}); 39.6 (C_1); 43.0 (C_3); 50.0 (C_9); 50.4 (C_5); 123.3 (C_7); 124.2 ($\text{C}_{2'}$, 6'); 126.0 ($\text{C}_{4'}$); 128.7 ($\text{C}_{3'}$, 5'); 134.0 ($\text{C}_{1'}$); 134.0 (C_8); 153.5 (C_{12}); 176.0 ($\text{C}=\text{S}$). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): δ =127, 166, 296.

Methyl-2-((8*aS*,*Z*)-3-(2-carbamothioylhydrazono)-2,5,5,8*a*-tetramethyl-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalen-1-yl)acetat **201** (81%), produs cristalin, p.t. 191-192°C (MeOH), $[\alpha]_D^{26} = +54.9^\circ$ (c 1.5, CHCl_3). IR, ν : 844, 1167, 1242, 1327, 1484, 1556, 1604, 1720, 2959, 3302, 3507 cm^{-1} . Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ =0.90 (3H, s, *H*-14); 0.91 (3H, s, *H*-15); 0.92 (3H, s, *H*-16); 3.67 (3H, s, OMe); 1.80 (3H, s, *H*-13); 3.22 (2H, dd, *J* 34.1, 16.8, *H*-11); 6.62, 7.27, 8.79 (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 13.6 (C_{13}); 18.4 (C_{16}); 18.4 (C_2); 21.2 (C_{14}); 22.7 (C_6); 32.5 (C_{15}); 33.2 (C_4); 33.9 (C_{11}); 35.6 (C_1); 39.0 (C_{10}); 41.3 (C_3); 48.2 (C_5); 52.1 (OMe); 129.0 (C_8); 149.2 (C_9); 150.7 (C_7); 171.6 (C_{12}); 178.7 ($\text{C}=\text{S}$). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 102, 164, 293. Găsit, %: C, 61.47; H, 8.29; N, 11.91. $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Calculat, %: C, 61.50; H, 8.32; N, 11.95.

Methyl-2-((8*aS*,*Z*)-2,5,5,8*a*-tetramethyl-3-(2-(phenylcarbamothioyl)hydrazono)-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalen-1-yl)acetat **202** (74%), produs cristalin, p.t. 80-81°C (CH_3OH), $[\alpha]_D^{26} = +10.64^\circ$ (c 5.8, CHCl_3). IR, ν : 755, 1163, 1258, 1321, 1443, 1516, 1594, 1733, 2928, 3283 cm^{-1} . Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.94 (9H, s, *H*-14, *H*-15, *H*-16); 1.89 (3H, s, *H*-13); 3.70 (3H, s, OMe); 3.28 (2H, dd, *J* 34.2, 16.8, *H*-11); 7.37 (2H, dd, *J* 14.7, 5.7, *H*-3' și

H-5'); 7.66 (2H, d, *J* 7.6, *H*-2', 6'); 8.74, 9.36, (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ =13.7 (C_{13}); 18.5 (C_{16}); 18.5 (C_2); 21.3 (C_{14}); 22.8 (C_6); 32.5 (C_{15}); 33.3 (C_4); 34.0 (C_{11}); 35.6 (C_1); 39.1 (C_{10}); 41.3 (C_3); 48.2 (C_5); 52.1 (OMe); 124.0 ($\text{C}_{2'}$, 6'); 128.9 (C_8); 128.7 ($\text{C}_{3'}$, 5'); 137.9 ($\text{C}_{1'}$); 149.3 (C_9); 149.8 (C_7); 171.5 (C_{12}); 175.8 (C=S). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 101, 164, 296. Găsit, %: C, 67.35; H, 7.70; N, 9.79. $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Calculat, %: C, 67.41; H, 7.78; N, 9.83.

(*Z*)-2-((4*aS*)-3,4,4*a*,8,8-pentamethyl-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-2(1*H*)-ylidene)hydrazinecarbothioamide **203** (83%), produs cristalin, p.t. 92-93°C (MeOH), $[\alpha]_D^{26} = -21.88^\circ$ (*c* 0.3, CHCl_3). IR, ν : 838, 1161, 1418, 1518, 1599, 1733, 2931, 3151, 3417 cm^{-1} . Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.89 (6H, s, *H*-13 și *H*-14), 0.91 (3H, s, *H*-15); 1.77 (3H, s, *H*-12); 1.80 (3H, s, *H*-11); 6.68, 7.26, 8.77 (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 13.2 (C_{11}); 14.3 (C_{12}); 17.8 (C_{15}); 18.6 (C_2); 21.2 (C_{13}); 22.8 (C_6); 32.6 (C_{14}); 33.2 (C_4); 36.4 (C_1); 38.9 (C_{10}); 41.5 (C_1); 48.4 (C_3); 124.5 (C_8); 151.5 (C_9); 154.2 (C_7); 178.4 (C=S). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): δ =129, 165, 289. Găsit, %: C, 65.47; H, 9.24; N, 14.28. $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S}$. Calculat, %: C, 65.48; H, 9.27; N, 14.32.

(*Z*)-2-((4*aS*)-3,4,4*a*,8,8-pentamethyl-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-2(1*H*)-ylidene)-*N*-phenylhydrazinecarbothioamida **204** (71%), produs cristalin, p.t. 80-81°C (MeOH), $[\alpha]_D^{26} = +10.64^\circ$ (*c* 5.8, CHCl_3). IR, ν : 696, 751, 1040, 1186, 1259, 1319, 1419, 1490, 1531, 1594, 2928, 3163, 3282 cm^{-1} . Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.94 (6H, s, *H*-13, *H*-14); 0.95 (3H, s, *H*-15); 1.80 (3H, s, *H*-12); 1.82 (3H, s, *H*-11); 7.21 (1H, t, *J* 7.3, *H*-4'); 7.38 (2H, t, *J* 7.7, *H*-3', 5'); 7.67 (2H, d, *J* 7.7, *H*-2', 6'); 8.1, 9.39 (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ =13.2 (C_{21}); 14.3 (C_{12}); 17.8 (C_{15}); 18.6 (C_2); 21.2 (C_{13}); 22.8 (C_6); 32.6 (C_{14}); 33.2 (C_4); 36.4 (C_1); 38.9 (C_{10}); 41.5 (C_3); 48.4 (C_5); 123.9 ($\text{C}_{2'}$ și $\text{C}_{6'}$); 124.6 (C_8); 125.7 ($\text{C}_{4'}$); 128.7 ($\text{C}_{3'}$ și $\text{C}_{5'}$); 138.1 ($\text{C}_{1'}$); 151.5 (C_9); 154.2 (C_7); 178.4 (C=S). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): δ =127, 165, 294. Găsit, %: C, 71.47; H, 8.39; N, 11.33. $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{S}$. Calculat, %: C, 71.50; H, 8.45; N, 11.37.

Metoda generală de cuplare a acidul 13,14,15,16-tetranorlabd-5(6),8(9)-dien-12-oic **206**

La amestecul reactant format din acidul **206** (248 mg, 1 mmol) în diclorometan (10 mL) s-a adăugat una dintre: tiosemicarbazidă (109 mg, 1.2 mmol), fenil-tiosemicarbazidă (200 mg, 1.2 mmol) sau aliltiosemicarbazidă (157 mg, 1.2 mmol) și EDC (232 mg, 1.5 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 24 ore. După distilarea solventului la presiune redusă, produsul reacției a fost purificat pe coloana cromatografică impregnată cu silicagel, eluent: 2→4%, MeOH/ CH_2Cl_2 , obținându-se produșii **207-209**.

2-(2-((8aS)-2,5,5,8a-tetrametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-1-il)acetil)hidrazincarbonatamida **207** (85%), produs cristalin, p.t. 134-135°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{26} = -89.2^\circ$ (c 0.6, CHCl₃). IR, ν : 729, 1156, 1398, 1472, 1583, 1608, 1653, 2926, 3181, 3282, 3368 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ =0.74 (3H, s, H-20); 0.89 (3H, s, H-18); 0.92 (3H, s, H-19); 1.65 (3H, s, H-17); 2.89 (1H, d, J 15.6, H-11); 3.07 (1H, d, J 16.0, H-11); 5.76 (1H, dd, J 9.6, 2.2, H-6); 5.86 (1H, dd, J 9.6, 2.8, H-7); 7.36, 7.88, 9.25, 9.69 (s, NH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 15.3 (C₂₀); 18.6 (C₁₇); 18.8 (C₂); 23.0 (C₁₈); 32.7 (C₁₉); 31.8 (C₁₁); 34.7 (C₁); 38.6 (C₁₀); 40.7 (C₃); 52.3 (C₅); 127.7 (C₆); 129.7 (C₈); 129.8 (C₇); 137.8 (C₉); 170.7 (C₁₂); 182.3 (C=S). Spectrul ¹⁵N RMN (CDCl₃): δ = 107, 123, 134.

N-alil-2-(2-((8aS)-2,5,5,8a-tetrametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-1-il)acetil)hidrazincarbonatamida **208** (79%), produs cristalin, p.t. 120-121°C (din MeOH); $[\alpha]_D^{26} = -97.2^\circ$ (c 0.1, CHCl₃). IR, ν : 974, 1151, 1398, 1472, 1545, 1608, 1653, 1693, 2926, 3181, 3368 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.84 (3H, s, H-20); 0.97 (6H, s, H-18, H-19); 1.79 (3H, s, H-17); 2.99 (1H, d, J 17.3, H-11); 3.24 (1H, d, J 17.3, H-11); 5.84-5.94 (3H, m, H-6, H-7, H-2'); 4.14-4.25 (2H, m, H-1'); 5.17 (1H, d, J 10.5, H-3'); 5.25 (1H, d, J 17.0, H-3'); 7.27, 9.49, 10.02 (s, NH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 15.2 (C₂₀); 18.5 (C₁₇); 18.8 (C₂); 22.7 (C₁₈); 32.3 (C₁₉); 34.5 (C₁); 33.2 (C₁₁); 38.8 (C₁₀); 40.5 (C₃); 46.8 (C_{1'}); 52.5 (C₅); 116.8 (C_{3'}); 128.7 (C₆); 129.4 (C₇); 130.6 (C₈); 133.4 (C_{2'}); 135.2 (C₉); 167.3 (C₁₂); 179.9 (C=S). Spectrul ¹⁵N RMN (CDCl₃): δ = 109, 145, 179.

N-fenil-2-(2-((8aS)-2,5,5,8a-tetrametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-1-il)acetil)hidrazincarbonatamida **209** (73%), produs cristalin, p.t. 106-107°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{26} = -108.07^\circ$ (c 1.4, CHCl₃). IR, ν : 691, 836, 974, 1030, 1167, 1351, 1447, 1497, 1540, 1676, 2925, 3185 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ =0.86 (3H, s, H-20); 0.95 (3H, s, H-18); 0.97 (3H, s, H-19); 1.81 (3H, s, H-17); 3.06 (1H, d, J 17.4, H-11); 3.30 (1H, d, J 17.4, H-11); 5.89-5.87 (2H, m, H-6, H-7); 7.22 (1H, t, J 7.4, H-4'); 7.38 (2H, t, J 7.8, H-3', H-5'); 7.49 (2H, d, J 7.4, H-2', H-6'); 8.94, 9.73, 10.13 (s, NH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 15.2 (C₂₀); 18.5 (C₁₇); 18.8 (C₂); 22.7 (C₁₈); 32.3 (C₁₉); 34.5 (C₁); 33.3 (C₁₁); 38.8 (C₁₀); 40.5 (C₃); 52.5 (C₅); 124.0 (C_{2'}, C_{6'}); 126.1 (C_{4'}); 128.7 (C₆); 129.2 (C_{3'}, C_{5'}); 129.5 (C₇); 130.8 (C₈); 135.0 (C₉); 137.6 (C_{1'}); 167.1 (C₁₂); 177.2 (C=S). Spectrul ¹⁵N RMN (CDCl₃): δ = 124, 131, 177.

Metoda de sinteză a compușilor coordinativi **214** și **215**

La amestecul reactant format din una dintre tiosemicarbazonele **201** (351 mg, 1 mmol) sau **203** (293 mg, 1 mmol) în MeOH (5 mL), agitată la temperatura de 50°C s-a adăugat sarea de CuCl₂·2H₂O (85 mg, 0.5 mmol) dizolvată în MeOH (1 mL). Amestecul de reacție a fost agitat

timp de o oră, apoi sedimentul format a fost filtrat, spălat cu MeOH și uscat, obținându-se compușii coordinativi **214** și **215**.

(C₁₉H₃₀N₃S)₆(CuCl)₄ **214** (67%), produs cristalin, p.t. 203-204°C (MeOH). IR, ν : 531, 840, 1038, 1163, 1377, 1463, 1519, 1599, 1733, 2924, 3142, 3420 cm⁻¹. *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): δ = 0.92 (3H, s, *H*-16); 0.98 (6H, s, *H*-15, *H*-14); 1.79 (3H, s, *H*-13); 2.48 (1H, dd, *J* 17.9; 13.9, *H*-6); 2.99 (1H, d, *J* 15.53, *H*-6); 3.21 (1H, d, *J* 15.53, *H*-6); 3.29 (1H, d, *J* 15.26, *H*-6); 7.22, 8.67, 10.48 (s, NH). *Spectrul ¹³C RMN* (CDCl₃): δ = 13.9 (C₁₃); 18.6 (C₁₆); 18.6 (C₂); 25.2 (C₆); 25.6 (C₁₅); 32.8 (C₁₄); 33.6 (C₄); 34.1 (C₁₁); 35.7 (C₁); 39.2 (C₁₀); 41.6 (C₃); 48.9 (C₅); 52.0 (OMe); 129.5 (C₈); 150.7 (C₉); 155.8 (C₇); 171.6 (C₁₂); 173.3 (C=S). *Spectrul ¹⁵N RMN* (CDCl₃): δ = 100, 164, 290. Găsit, %: C, 52.45; H, 6.99; N, 9.41; S, 8.23. C₁₆H₂₇N₃S. Calculat, %: C, 52.47; H, 7.02; N, 9.44; S, 8.20.

(C₁₆H₂₇N₃S)₆(CuCl)₄ **215** (70%), produs cristalin, p.t. 216-217°C (MeOH). IR, ν : 531, 842, 1082, 1290, 1376, 1463, 1516, 1583, 1595, 2925, 3219, 3426 cm⁻¹. *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): δ = 0.90 (3H, s, *H*-13); 0.95 (3H, s, *H*-14); 0.99 (3H, s, *H*-15); 1.75 (6H, s, *H*-11, *H*-12); 2.43 (1H, dd, *J* 16.6, 13.9, *H*-6); 3.99 (1H, dd, *J* 17.8, 3.8, *H*-6); 7.08, 8.61, 10.55, (s, NH). *Spectrul ¹³C RMN* (CDCl₃): δ =13.2 (C₁₁); 14.4 (C₁₂); 18.0 (C₁₅); 18.7 (C₂); 21.3 (C₁₃); 25.3 (C₆); 33.5 (C₄); 32.4 (C₁₄); 36.5 (C₁); 39.0 (C₁₀); 41.8 (C₃); 48.8 (C₅); 48.8 (C₅); 124.7 (C₈); 154.8 (C₉); 155.3 (C₇); 173.5 (C=S). *Spectrul ¹⁵N RMN* (CDCl₃): δ = 105, 164, 292. Găsit, %: C, 53.45; H, 7.57; N, 11.68; S, 8.92. C₁₆H₂₇N₃S. Calculat, %: C, 53.46; H, 7.52; N, 11.70; S, 8.95.

Metoda de sinteză a compușilor coordinativi 216-218

La amestecul reactant format din tiosemicarbazona **195a,b** (678 mg, 2.0 mmol) în MeOH (5 mL), agitată la temperatura de 50°C s-a adăugat una dintre sărurile de CuCl₂·2H₂O (170 mg, 1 mmol), Cu(CH₃COO)₂ (181 mg, 1 mmol) sau Ni(CH₃COO)₂ (176 mg, 1 mmol) dizolvate în MeOH (2 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de o oră, apoi a fost filtrat și lăsat la temperatura camerei pentru evaporare lentă, obținându-se compușii coordinativi **216-218**.

[Cu(C₁₈H₃₃N₃OS)₂] **216** (70%), produs cristalin. IR, ν : 778, 937, 1527, 1600, 3162, 3243, 3412 cm⁻¹. Găsit, %: C, 58.05; H, 8.90; N, 11.05. C₃₆H₆₆N₆O₂S₂Cu. Calculat, %: C, 58.22; H, 8.96; N, 11.32.

[Cu(C₁₈H₃₃N₃OS)₂] **217** (62%), produs cristalin. IR, ν : 540, 780, 935, 1530, 1625, 3310, 3205, 3450 cm⁻¹. Găsit, %: C, 58.40; H, 8.76; N, 10.98. C₃₆H₆₆N₆O₂S₂Cu. Calculat, %: C, 58.22; H, 8.96; N, 11.32.

[Ni(C₁₈H₃₃N₃OS)₂] **218** (54%), produs cristalin. IR, ν : 559, 766, 943, 1527, 1628, 3196, 3301, 3387 cm⁻¹. Găsit, %: C, 58.87; H, 9.07; N, 11.20. C₃₆H₆₆N₆O₂S₂Ni. Calculat, %: C, 58.61; H, 9.02; N, 11.39.

2.4. Activitatea antimicrobiană a compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice

Testării activității antimicrobiene au fost supuși 17 compuși di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice, dintre care 8 compuși suplimentar conțin inelul aromatic legat de fragmentul tiosemicarbazonic și un compus conține suplimentar fragmentul alil legat de fragmentul tiosemicarbazonic (Fig. 2.5., Fig. 2.6., Fig. 2.7., Fig. 2.9.).

Studiul activității biologice a compușilor menționați mai sus, a fost realizat *in vitro* pe cinci specii de fungi *Aspergillus niger*, *Fusarium solani*, *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium frequentans*, *Alternaria alternata*) și două tulpini de bacterii, Gram-pozitive și Gram-negative (*Bacillus* sp., *Pseudomonas aeruginosa* la Centrul Mitropolitan de Cercetări T.A.B.O.R. – Mitropolia Moldovei și Bucovinei din Iași, România, de către Dna prof., dr. hab. Nicoleta Vornicu, prin metoda difuziei, cu folosirea mediului nutritiv standard de agar în cutia Petrii.

Soluțiile de probă cu o concentrație de 0.5% au fost preparate prin dizolvarea cantităților corespunzătoare de compuși testați în DMSO. S-a aplicat procedura standard de cultivare pentru pregătirea suspensiei de microorganisme. După 48 ore de incubare la temperatura de 37°C, s-a format o zonă simetrică de inhibiție sub formă de elipsă. Primele observații au fost făcute după 48 ore, iar analiza finală peste 7 zile.

Concentrațiile minime inhibitorii (CMI) au fost determinate în $\mu\text{g/ml}$. În calitate de compus standard antifungic a fost utilizat preparatul *Caspofungina* (strip test), iar de standard antibacterian a fost utilizată *Kanamicina* (strip test), furnizate de firma Liofilchem (Italia).

Valorile concentrației minime inhibitorie se citesc direct pe banda standard în punctul în care marginea elipsei de inhibiție intersectează banda pentru fiecare tip de microorganisme folosind stereomicroscopul Ar-Euromex (Germania), microscopul Olympus SZY 160 (Japonia) și fotografiate.

Valorile testării *in vitro* a activității antifungice și antibacteriene, valorile compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice sunt prezentate în Tabelul

2.4

Tabelul 2.4. Rezultatele testării *in vitro* a activității antifungice și antibacteriene a compuşilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice

Compus	Concentrația minimă inhibitorie (µg/mL)						
	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Fusarium solani</i>	<i>Penicillium chrysogenum</i>	<i>Penicillium frequentans</i>	<i>Alternaria alternata</i>	<i>Bacillus sp.</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
188a,b	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
189a,b	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	4	4
190a,b	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	4	4
191a,b	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
195a,b	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	3	3
196a,b	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
197a,b	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
198a,b	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
199a,b	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
200a,b	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
201	0.2	0.2	0.2	0.2	0.125	0.125	0.125
202	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
203	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
204	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
207	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
208	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
209	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
Caspofungina	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	-	-
Kanamicina	-	-	-	-	-	4	4

Rezultatele testării *in vitro* au demonstrat că compuşii **189a,b** și **190a,b** prezintă activitate antifungică la o concentrație minimă inhibitorie (CMI 0.25=µg/mL), comparativ cu activitatea medicamentului antifungic Caspofungina (CMI=0.25 µg/mL) și prezintă, de asemenea, activitate antibacteriană (CMI=4.0 µg/mL), comparativ cu activitatea antibioticului Kanamicina (CMI=4.0 µg/mL).

Tiosemicarbazona **195a,b** prezintă activitate antifungică bună la o concentrație minimă inhibitorie (CMI=0.19 µg/mL), comparativ cu activitatea medicamentului antifungic Caspofungina (CMI=0.25 µg/mL) și prezintă, de asemenea, activitate antibacteriană (CMI=3 µg/mL), comparativ cu activitatea antibioticului Kanamicina (CMI=4.0 µg/mL) [179, 180].

(*Z/E*)-2-(1-((1*R*,2*R*,8*aS*)-2-hidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametildecahidronaftalen-1-il)propan-2-iliden)hidrazincarbotoioamida **195a,b** și poate fi utilizată în calitate de remediu antifungic, conform brevetului nr. 4780 eliberat de Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală [180].

Invenția menționată a obținut Medalia de Aur la “Expoziția Internațională Specializată INFOINVENT” ediția a XVII-a, pentru compușii terpenici noi cu fragment tiadiazolic/tiosemicarbazonic cu proprietăți antifungice, care s-a desfășurat la data de 17-20 noiembrie 2021, Chișinău, Republica Moldova.

Compusul **201** are activitate antifungică moderată cu concentrație minimă inhibitorie (CMI=0.2 $\mu\text{g/mL}$) comparativ cu activitatea agentului antifungic Caspofungina (CMI=0.25 $\mu\text{g/mL}$) și prezintă, de asemenea, activitate antibacteriană semnificativă (CMI=0.125 $\mu\text{g/mL}$), decât cunoscutul antibiotic Kanamicina (CMI=4.0 $\mu\text{g/mL}$).

2.5. Concluzii la capitoul II

1. A fost demonstrată utilitatea celor trei metode neconvenționale, care aparțin chimiei verzi, în sinteza compușilor norlabdanici polifuncționalizați.
2. A fost elaborată o metodă eficientă de sinteză a esterilor metilici biciclohomofarnesenici **165-167** din sclareolida **116**, prin iradiere cu microunde, ce a condus la accelerarea procesului, mărirea randamentelor, micșorarea cantităților de solvenți și de energie utilizată. A fost realizat un studiu comparativ al reacției de transesterificare-deshidratare asistată de microunde și metoda clasică Stoll și Hinder, ce precedă sinteza cetoesterului **170**, care poate fi utilizat în calitate de materie primă pentru sinteza compușilor norlabdanici cu activitate biologică.
3. A fost studiată detaliat reacția de electrooxidare anodică a amestecului de esteri metilici **165-167**, separați și caracterizați produșii majoritari și produșii minori **173-176** de substituție alilică, dat și explicat mecanismul de formare a acestora. Studiul a demonstrat utilitatea acestei metode în sinteza compușilor tetranorlabdanici.
4. De asemenea, a fost demonstrată eficiența metodei de fotooxidare sensibilizată a amestecului de esteri metilici **165-167** în sinteza compușilor norlabdanici **178-184**.
5. A fost realizată în premieră reacția de cuplare a compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu tiosemicarbazida, 4-fenil-3-tiosemicarbazida și aliltiosemicarbazida cu formarea unei serii din 17 compuși noi cu unitate structurală tiosemicarbazonică.
6. În premieră a fost realizată complexarea compușilor tetra- și pentanorlabdanici cu fragment tiosemicarbazonic în poziția C₇ a ciclului B cu sărurile metalelor de tranziție. Produșii de reacție reprezintă clusteri hexanucleari cu o structură adamantoidală consolidată de patru liganzi terminali Cl- și șase molecule de tiosemicarbazonă în calitate de liganzi de tip bident-punte. În cazul complexării compușilor trinorlabdanici cu fragment tiosemicarbazonic în catena laterală în complexii formați liganzii se manifestă ca baze

monodeprotonate sub formă tioenolică. Ionii de metal posedă o configurație plan-pătrată cu două tiosemicarbazone bidentate. Structurile compușilor coordinativi **214-218** au fost determinate de datele analizei elementale și spectroscopiei în IR, iar în cazul complexului **215** au fost confirmate și de analiza prin difracție cu raze X pe monocristal.

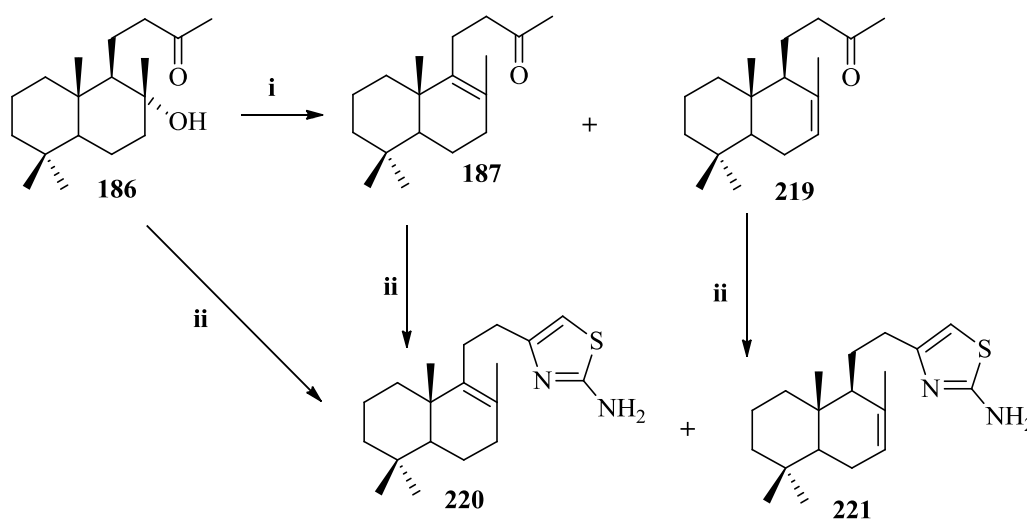
7. Activitatea antimicrobiană a seriei formate din 17 compuși noi sintetizați a fost testată pe tulpini de fungi și specii de bacterii Gram-pozitive și Gram-negative. Doi dintre compușii testați au demonstrat activitate antifungică și antibacteriană pronunțată.

3. SINTEZA ȘI ACTIVITATEA ANTIMICROBIANĂ A COMPUȘILOR DI-, TRI- TETRA- ȘI PENTANORLABDANICI CU FRAGMENTE 1,3-TIAZOLICE, 1,3,4-TIADIAZOLICE ȘI BENZOTIAZOLICE

3.1. Sinteza compușilor di-, tri, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice

1,3-Tiazolul constituie o unitate structurală foarte importantă pentru proiectarea noilor medicamente. Se știe, de asemenea, că compușii cu fragment tiazolic prezintă activitate antivirală, antioxidantă, antimicrobiană, antiinflamatoare, antitumorală și alte efecte biologice importante [181,182]. În continuarea cercetărilor privind sinteza compușilor noi cu schelet combinat, a fost realizată sinteza compușilor norlabdanici cu fragment 1,3-tiazolic.

Pentru prima dată au fost obținuți compușii di- și trinorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice pornind de la cetonele corespunzătoare. În calitate de materie primă, pentru sinteza compușilor menționați, s-au folosit hidroxicetona **186** și cetonele nesaturate **187** și **219** descrise în subcapitolul 2.1.2, Figura 2.5, care au fost supuse reacției de condensare – ciclizare cu tiouree și iod în etanol, cu formarea 2-amino-4-(15,16-dinorlabd-8(9)-en)-1,3-tiazolului **220** și 2-amino-4-(15,16-dinorlabd-7(8)-en)-1,3-tiazolului **221** (Fig. 3.1) [183].



Reagenți și condiții de reacție: i. MeSO₃SiMe₃, MeCN, t.c., 15 min, **187** (80%), **219** (15%);

ii. SC(NH₂)₂, I₂, EtOH, 12 ore, Δ, **220** (52% și 85%), **221** (35% și 80%).

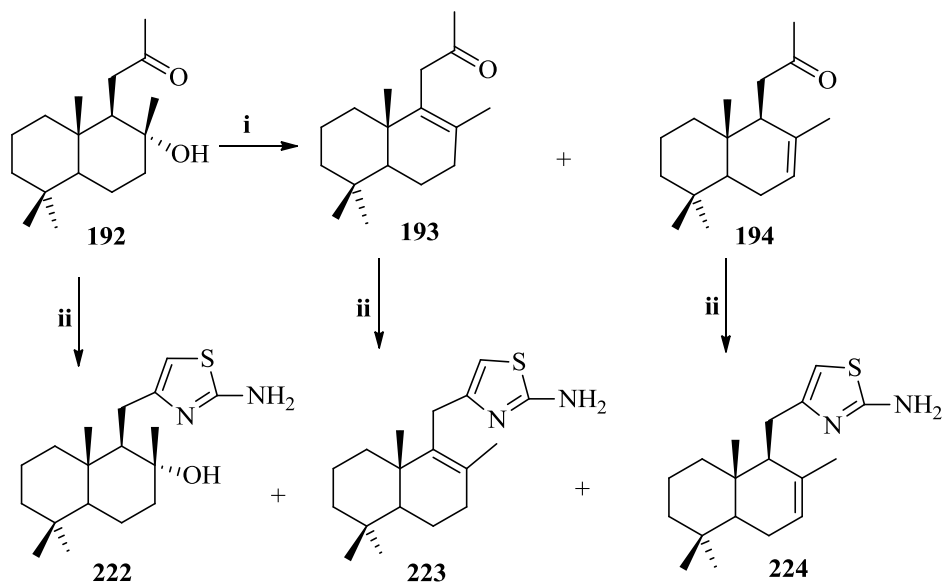
Fig. 3.1. Schema de sinteză a compușilor dinorlabdanici cu unitate structurală 2-amino-1,3-tiazolică **220 și **221** pornind de la cetone**

Hidroxicetona **186**, în condițiile descrise, formează un amestec din doi compuși cu fragment 2-amino-1,3-tiazolic **220** și **221**, raportul lor fiind de 1.5:1, cu un randament total de 87%. Formarea acestui amestec poate fi explicat în felul următor: iodul molecular favorizează

deshidratarea grupei hidroxil din compusul inițial fapt ce duce la formarea tiazolilor **220** și **221** cu randamente de 52% și 35%, respectiv. Cetonele nesaturate **187** și **219** în aceleași condiții au dus la formarea 2-amino-4-(15,16-dinorlabd-8(9)-en)-1,3-tiazolului **220** și 2-amino-4-(15,16-dinorlabd-7(8)-en)-1,3-tiazolului **221** cu randament de 85% și 80%, respectiv [183].

Spectrele IR ale compușilor dinorlabdanici cu fragment 2-amino-1,3-tiazolic **220** și **221** includ benzile de absorbție caracteristice grupării amino ($3284\text{--}3116\text{ cm}^{-1}$), a legăturilor $>\text{C}=\text{N}$ -vibraționale ($1620\text{--}1610\text{ cm}^{-1}$) și a legăturilor duble conjugate din fragmentul tiazolic la 970 cm^{-1} . În *spectrele $^1\text{H RMN}$* se conțin semnalele singlet ale grupărilor metil din pozițiile C_{17} , C_{18} , C_{19} și C_{20} în intervalul 1.81-0.82 ppm, semnalele singlet lărgit al protonilor din grupa amină legată de fragmentul tiazolic la 5.21 și 5.16 ppm, semnalele singlet al protonului de la legătura dublă din fragmentul tiazolic la 6.08 și 6.15 ppm. În cazul tiazolului trisubstituit **221** este prezent semnalul singlet la 5.33 ppm ce confirmă prezența legăturii duble trisubstituite în fragmentul terpenic. *Spectrele $^{13}\text{C RMN}$* ale tiazolilor **220** și **221** conțin semnale în intervalul 139.9-122.1 ppm ce confirmă prezența legăturii duble din fragmentul terpenic. Totodată semnalele în regiunea 167.5-101.6 ppm atestă prezența atomilor de carbon din inelul tiazolic.

Compușii trinorlabdanici cu unitate structurală 2-amino-1,3-tiazolică **222-224** au fost obținuți prin tratarea cetonei **192-194** cu tiouree și iod în etanol (Fig. 3.2). În cazul hidroxicetonei **192** s-a obținut un amestec format din trei tiazoli **222-224** raportul fiind de 1:1.5: 2.5 cu un randament total de 85%.



Reagenți și condiții de reacție: **i.** $\text{MeSO}_3\text{SiMe}_3$, MeCN, t.c., 15 min, **193** (73%), **194** (18%);
ii. $\text{SC}(\text{NH}_2)_2$, I_2 , EtOH, 12 ore, Δ , **222** (17%), **223** (25% și 82%), **224** (43% și 80%).

Fig. 3.2. Schema de sinteză a compușilor trinorlabdanici cu unitate structurală 2-amino-1,3-tiazolică **222-224 pornind de la cetone**

Formarea acestui amestec poate fi explicat în mod analog cu cel al hidroxiketonei **186** (Fig. 3.1), doar că hidroxiketona **192** se deshidratează parțial cu formarea 2-amino-4-(14,15,16-trinorlabd-8(9)-en)-1,3-tiazolului **223** și 2-amino-4-(14,15,16-trinorlabd-7(8)-en)-1,3-tiazolului **224** cu randamente de 25% și 43%, respectiv. Acest fapt este confirmat prin izolarea din amestecul de reacție a hidroxilatului minor 2-amino-4-(8 α -hidroxi-14,15,16-trinorlabd)-1,3-tiazolului **222**, cu un randament de 17%.

Reacția de condensare-ciclizare a cetonelor nesaturate **193** și **194** în condiții identice a dus la formarea tiazolilor tetrasubstituit **223** și trisubstituit **224** cu randamente de 82% și 80%, respectiv (Fig. 3.2) [183, 184].

Spectrele IR ale compușilor **222-224** includ benzile de absorbție caracteristice legăturilor $>C=N$ - vibraționale ($1620-1610\text{ cm}^{-1}$), grupării amino legată de fragmentul tiazolic ($3308-3116\text{ cm}^{-1}$). *Spectrele 1H RMN* ale compușilor **222-224** conțin semnalele singlet ale grupărilor metil din pozițiile C_{17} , C_{18} , C_{19} și C_{20} în $1.54-0.80\text{ ppm}$, semnale singlet lărgite ale grupelor aminer din fragmentul tiazolic în regiunea $5.41-5.05\text{ ppm}$. *Spectrele ^{13}C RMN* confirmă prezența atomilor de carbon din inelul tiazolic în molecula compușilor **222-224** prin semnalele din regiunea $167.7-101.3\text{ ppm}$, iar semnalele de la 128.7 , 122.5 ppm și 137.0 , 135.1 ppm indică prezența legăturii duble din fragmentul terpenic.

Mecanismul propus pentru sinteza compușilor di- și trinorlabdanici cu unitate structurală 2-amino-1,3-tiazolică este redat în Fig. 3.3. Inițial acesta implică formarea derivatului iodurat **225**, iar substituția nucleofilă ulterioară a atomului de iod formează compusul intermediar **227**, care prin adiția intramoleculară a azotului la gruparea carbonil formează compusul intermediar **228**, deshidratarea căruia generează compusul dorit cu unitate structurală 2-amino-1,3-tiazolică [183].

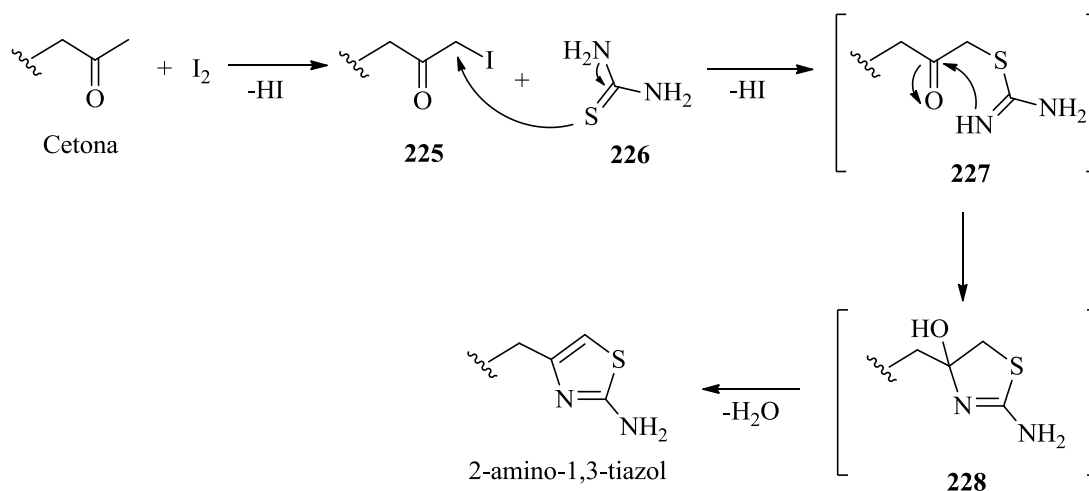
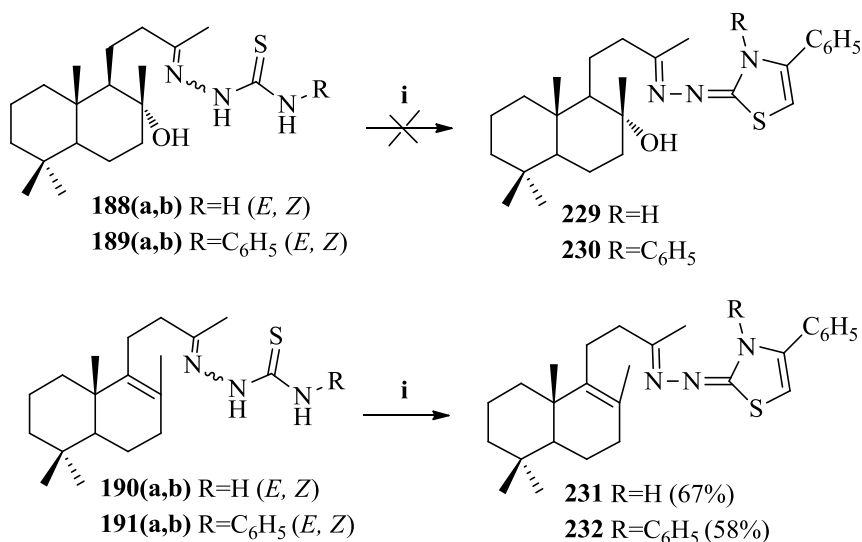


Fig. 3.3. Mecanismul propus de formare a unității structurale 2-amino-1,3-tiazolice

Continuând cercetările privind sinteza compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice, a fost realizată sinteza compușilor menționați reieșind din tiosemicarbazonele acestora. După cum a fost descris în subcapitolul 2.1.2, Fig. 2.5 și Fig. 2.6, tiosemicarbazonele di- și trinorlabdanice se obțin în formă de amestecuri inseparabile de izomeri. Amestecul de tiosemicarbazone izomere menționate, au fost folosite în transformările ulterioare, deoarece este cunoscut faptul că pe durata acestora, izomerul *Z*- se transformă în izomerul *E*- mai stabil. Din acest motiv, tiosemicarbazonele dinorlabdanice **188a,b-191a,b** au fost supuse heterociclizării cu bromoacetofenona, în raport molar de 1:1 în etanol. Din păcate, tentativele de obținere a compușilor **229** și **230** prin heterociclizarea tiosemicarbazonelor **188a,b** și **189a,b** prin această metodă nu s-au soldat cu succes (Fig. 3.4) [158, 160].

Reacția tiosemicarbazonelor **190a,b** și **191a,b** cu 2-bromoacetofenona în alcool (raport molar 1:1) a fost una reușită și a condus la formarea compușilor dinorlabdanici cu fragment 1,3-tiazolic **231** și **232**, cu randamentele de 67% și 58%, respectiv [158, 160].



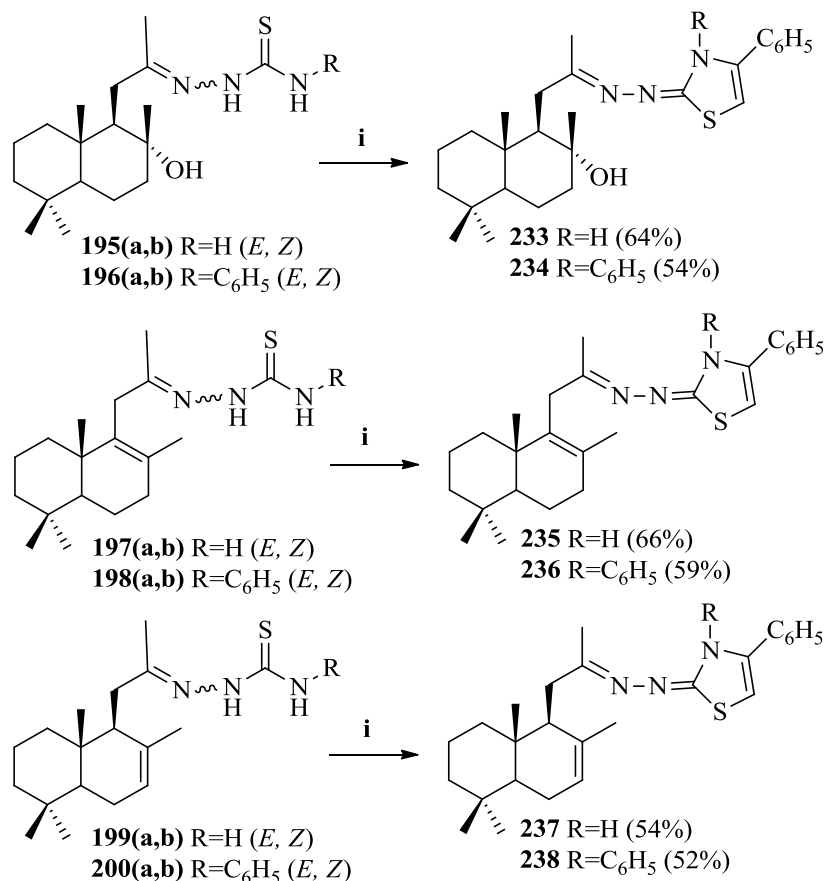
Reagenți și condiții de reacție: i. C₆H₅COCH₂Br, EtOH, t.c., 8-14 ore.

Fig. 3.4. Schema de sinteză a compușilor dinorlabdanici cu unitate structurală 1,3-tiazolică **231 și **232** din tiosemicarbazone**

Spectrele IR ale compușilor **231** și **232** includ benzile caracteristice legăturilor >C=N- vibraționale (1614 și 1613 cm⁻¹), și ale legăturilor C-S din unitatea structurală tiazolică la 754 cm⁻¹. *Spectrele ¹H RMN* conțin semnalele singlet ale grupărilor metil din pozițiile C₁₄, C₁₇, C₁₈, C₁₉ și C₂₀ în regiunea 2.16-0.81 ppm, semnalele multiplu ale protonilor din radicalul fenil în intervalul 7.55-7.05 ppm, semnalele singlet ale protonului din fragmentul tiazolic la 6.73 și 6.52 ppm, iar în spectrul compusului hibrid **231** este prezent și semnalul singlet larg al protonului NH la 12.26 ppm. *Spectrele ¹³C RMN* ale compușilor **231** și **232** includ semnalele în regiunea

169.8-100.9 ppm ce indică prezența atomilor de carbon din fragmentul tiazolic, iar semnalele în regiunea 138.1-126.9 ppm atestă prezența atomilor de carbon din inelul aromatic legat de cel tiazolic.

Totodată și tiosemicarbazonele trinorlabdanice izomere **195a,b-200a,b** descrise în subcapitolul 2.1.2, Fig. 2.6, au fost supuse reacției de heterociclizare cu 2-bromoacetofenona în alcool (raport molar 1:1), care a dus la formarea a șase compuși trinorlabdanici cu unitate structurală 1,3-tiazolică **233-238**, cu randamente de 52-66% (Fig. 3.5) [158, 162, 163].



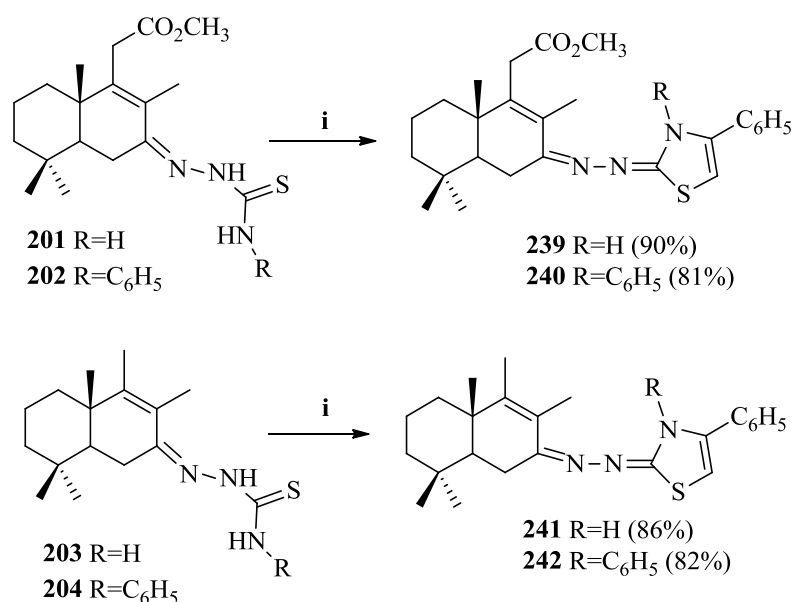
Reagenți și condiții de reacție: **i**. C₆H₅COCH₂Br, EtOH, t.c., 8-24 ore.

Fig. 3.5. Schema de sinteză a compușilor trinorlabdanici cu unitate structurală 1,3-tiazolică **233-238 din tiosemicarbazone**

În spectrele IR ale compușilor **233-238** se găsesc benzile caracteristice grupării >C=N-vibraționale (1679-1602 cm⁻¹), ale legăturilor C-S din unitatea structurală tiazolică în regiunea 754-727 cm⁻¹ și benzile caracteristice grupării fenil legat de unitatea structurală tiazolică în regiunea 696-650 cm⁻¹. Spectrele ¹H RMN ale tiazolilor **233-238** demonstrează structura acestora prin semnalele singlet ale grupărilor metil din pozițiile C₁₇, C₁₈, C₁₉ și C₂₀ în regiunea 1.67-0.66 ppm, semnalele dublet și triplet în regiunea 7.71-7.10 ppm ce atestă prezența protonilor din inelul aromatic, semnalul singlet în regiunea 6.84-6.09 ppm ce atestă prezența protonului legat de

carbonul trisubstituit din unitatea structurală tiazolică. În cazul tiazolilor **233** și **234** sunt prezente semnale singlet ale protonilor din grupa hidroxil la 4.27 ppm, iar în cazul tiazolilor **237** și **238** semnalele de la 5.48 și 5.43 ppm indică prezența legăturii duble trisubstituite. Spectrele ^{13}C RMN ale compușilor **233-238** conțin semnale în regiunea 170.1-169.5 ppm ce indică prezența atomilor de carbon din unitatea structurală tiazolică legat de cel terpenic, semnalele din intervalele 151.0-139.9 și 103.2-100.1 ppm confirmă formarea fragmentului tiazolic, iar semnalele din regiunea 138.2-125.6 ppm confirmă prezența atomilor de carbon din inelul aromatic legat de unitatea structurală tiazolică. În cazul tiazolilor **235** și **236** sunt prezente semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C₈ (129.2 și 128.9 ppm) și C₉ (136.5 și 135.6 ppm), iar în cazul tiazolilor **237** și **238** sunt prezente semnalele atomilor de carbon trisubstituiți din pozițiile C₇ (122.5 și 121.7 ppm) și C₈ (135.8 și 134.9 ppm).

În continuarea cercetărilor noastre privind sinteza compușilor noi care conțin fragmentul terpenic și 1,3-tiazolic a fost realizată sinteza compușilor tetra- și pentanorlabdanici cu unitate structurală 1,3-tiazolică **239-242**. Tiosemicarbazonele tetra- și pentanorlabdanice **201-204**, intermediari importanți (obținute și descrise în subcapitolul 2.1.2, Fig. 2.7) au fost supuse reacției de heterociclizare cu 2-bromoacetofenona, cu formarea compușilor sus-menționați (Fig. 3.6) [158, 160, 164].



Reagenți și condiții de reacție: **i**. C₆H₅COCH₂Br, EtOH, t.c., 4-6 ore.

Fig. 3.6. Schema de sinteză a compușilor tetra- și pentanorlabdanici cu unitate structurală 1,3-tiazolică **239-242 din tiosemicarbazone**

Spectrele IR ale compușilor **239-242** includ benzile de absorbție caracteristice grupării $>C=N$ - vibraționale ($1624-1570\text{ cm}^{-1}$), benzile de absorbție caracteristice inelului aromatic legat de unitatea structurală tiazolică (692 cm^{-1}). În cazul tiazolilor tetranorlabdanici **239** și **240** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupării carbonil din gruparea esterică în regiunea $1733-1730\text{ cm}^{-1}$ și $1162-1159\text{ cm}^{-1}$, iar în cazul tiazolilor **241** și **242** sunt prezente benzile de adsorbție caracteristice grupei $>N-H$ fixat de unitatea structurală 1,3-tiazolică la 3140 și 3113 cm^{-1} . În *spectrele 1H RMN* ale tiazolilor tetranorlabdanici **239** și **240** se pronunțează semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C_{13} , C_{14} , C_{15} și C_{16} în regiunea $1.88-0.83\text{ ppm}$, semnalele singlet din gruparea esterică în intervalul $3.70-3.68\text{ ppm}$, semnalul singlet în regiunea $6.75-6.13\text{ ppm}$ ce confirmă prezența protonului legat de carbonul trisubstituit din unitatea structurală tiazolică, semnalele dublet, triplet și multiplu în regiunea $7.72-7.1\text{ ppm}$ ce confirmă prezența protonilor din inelul aromatic, iar semnalul de la 12.66 ppm confirmă prezența grupei $>N-H$ din unitatea structurală tiazolică a compusului **239**. În *spectrele 1H RMN* ale tiazolilor pentanorlabdanici **241** și **242** se găsesc semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} și C_{15} în regiunea $1.96-0.80\text{ ppm}$, semnalul singlet în regiunea $6.76-6.23\text{ ppm}$ ce confirmă prezența protonului legat de carbonul trisubstituit din unitatea structurală tiazolică, semnalele dublet, triplet și multiplu în regiunea $7.66-7.30\text{ ppm}$ ce confirmă prezența protonilor din inelul aromatic, iar în cazul tiazolului **241** și a grupării $>N-H$ legat de unitatea structurală 1,3-tiazolică prin semnalul de la 8.77 ppm . *Spectrele ^{13}C RMN* ale tiazolilor **239-242** conțin semnalele atomilor de carbon în intervalele $169.5-167.8\text{ ppm}$ și $140.7-140.0\text{ ppm}$ ce indică prezența unității structurale tiazolice, semnalele în regiunea $139.5-127.6\text{ ppm}$ confirmă prezența atomilor de carbon din inelul aromatic legat de unitatea structurală tiazolică, semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C_8 ($130.6-124.1\text{ ppm}$) și C_9 ($162.5-146.1\text{ ppm}$), iar semnalele la $179.2-159.1\text{ ppm}$ indică prezența $>C=N$ - ce leagă fragmentul terpenic de unitate structurală tiazolică. În *spectrele tiazolilor 239 și 240* sunt prezente și semnalele atomilor de carbon din grupele metil ale grupării esterice ($52.1-51.9\text{ ppm}$).

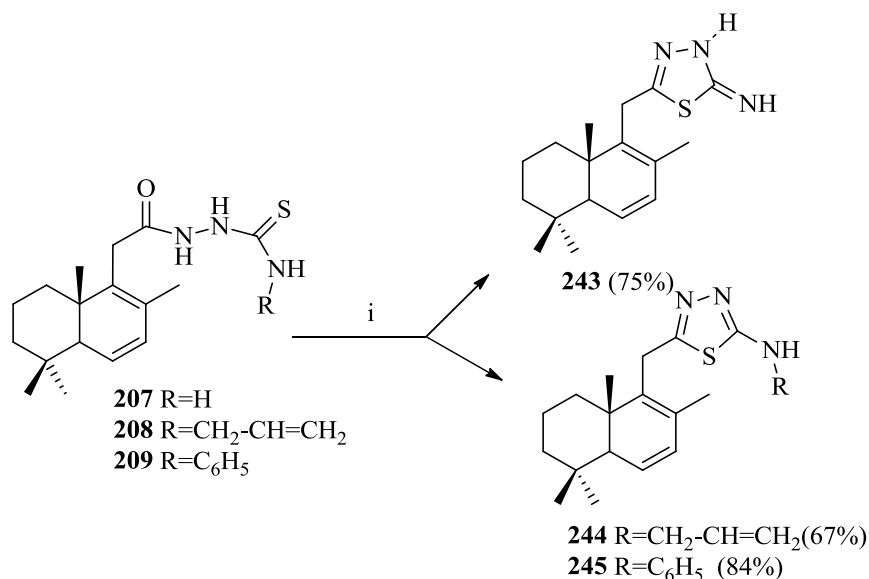
Prin urmare, din tiosemicarbazonele di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanice au fost obținute o serie de compuși norlabdanici cu unitate structurală 1,3-tiazolică. Structura compușilor menționați au fost confirmate prin spectroscopie 1H , ^{13}C , ^{15}N RMN și IR.

3.2. Sinteza compușilor tetranorlabdanici cu unități structurale 1,3,4-tiadiazolice

Tiadiazolii sunt o clasă de compuși heterociclici universali, care continuă să prezinte un interes semnificativ pentru chimia medicinală datorită unei game extinse de activități farmaceutice și biologice pe care le manifestă, precum cea antiinflamatoare, anticonvulsivă și antibacteriană,

antimicotică și de relaxare musculară [25-27]. Acest fapt a servit drept cauză să alegem în calitate de obiectiv de cercetare sinteza compușilor tetranorlabdanici cu unitate structurală 1,3,4-tiadiazolică.

În calitate de materie primă, pentru sinteza compușilor menționați s-au utilizat tiosemicarbazonele tetranorlabdanice **207-209**, care au fost obținute din acidul 13,14,15,16-tetranorlabd-6,8(9)-dien-12-oic **206** și descrise în subcapitolul 2.1.3, Fig. 2.11. Tiosemicarbazonele **207-209** au fost ciclizate în prezența trietilaminei (Et_3N) în mediu apos, conform metodologiei descrise anterior de autorii [185], cu formarea 2-amino-tiadiazolilor **243-245**, cu randamente de 67-84% (Fig. 3.7).



Reagenți și condiții de reacție: i. Et_3N , H_2O , Δ , 18 ore.

Fig. 3.7. Schema de sinteză a compușilor tetranorlabdanici cu unitate structurală 1,3,4-tiadiazolică **243-245 din tiosemicarbazone**

Spectrele IR ale 2-amino-tiadiazolilor **243-245** includ benzile de absorbție caracteristice grupării $>\text{NH}$ ($3094\text{-}3036\text{ cm}^{-1}$), ale legăturilor $>\text{C=N}$ - vibraționale ($1565\text{-}1578\text{ cm}^{-1}$), iar în cazul compușilor **244** și **245** se găsesc benzile caracteristice legăturii duble ale grupării alilice la 1644 cm^{-1} și cea caracteristică inelului aromatic legat de unitatea structurală tiadiazolică la 1053 cm^{-1} . În *spectrele $^1\text{H RMN}$* se găsesc semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C_{17} , C_{18} , C_{19} și C_{20} în intervalul $1.87\text{-}0.74\text{ ppm}$, semnalele dublet de dublete ale protonilor aflați la legătura dublă în poziția C_6 și C_7 în regiunea $5.80\text{-}5.91\text{ ppm}$ și semnalele singlet ale atomilor de hidrogen din grupa $>\text{NH}$ în regiunea $8.82\text{-}13.20\text{ ppm}$. În cazul 2-amino-tiadiazolului **244** se evidențiază semnalele de tip dublet ale grupei metilen din grupa alil la 5.33 și 5.17 ppm . În cazul compusului **245** sunt vizibile semnale de tip dublet și triplet în regiunea $7.46\text{-}7.34\text{ ppm}$ ce atestă

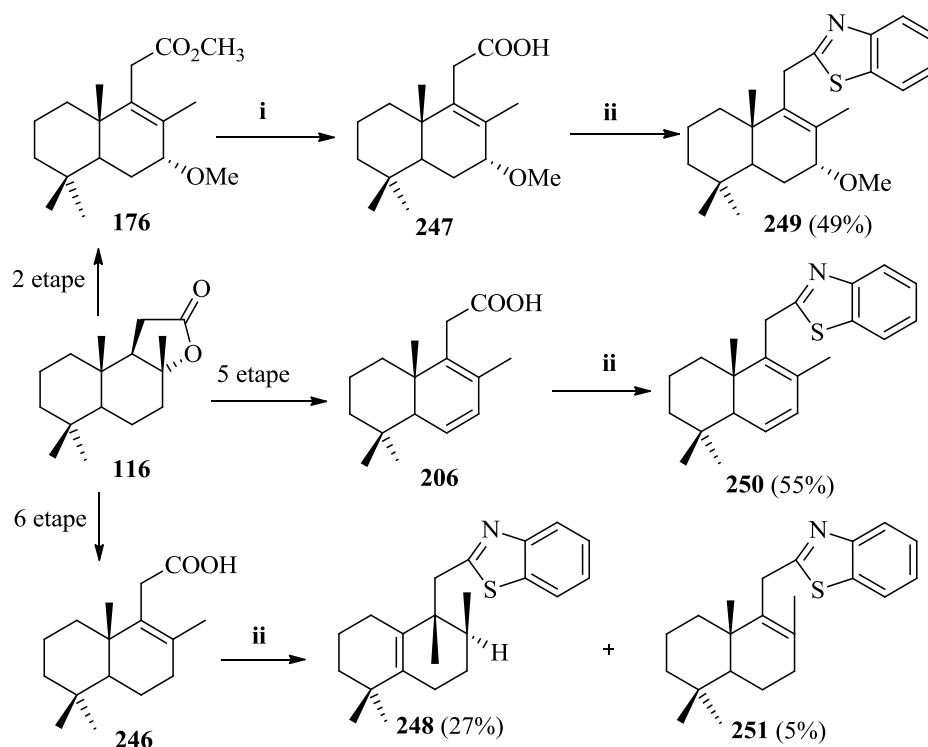
prezența protonilor din inelul aromatic. În *spectrele* ^{13}C RMN ale tiadiazolilor **243-245**, se evidențiază semnalele în intervalul 167.6-159.8 ppm care indică prezența atomilor de carbon cuaternari din fragmentul tiadiazolic. În cazul compusului **244** semnalele la 128.9 și 118.4 ppm atestă prezența unității structurale alilice, iar cele din regiunea 133.1-117.4 ppm dovedește prezența inelului aromatic în structura 2-amino-tiadiazolului **245**.

3.3. Sinteza compușilor tetranorlabdanici cu fragmente benzotiazolice

Chimia 1,3-benzotiazolilor și derivaților săi a devenit un domeniu separat de cercetare datorită diversificării structurale care generează compuși noi cu diferite proprietăți farmacologice și aplicabilitate variată [186-189]. Sunt cunoscute mai multe metode care duc la formarea compușilor 2-substituiți cu unitate structurală 1,3-benzotiazolică. Cea mai utilizabilă metodă de sinteză a acestor compuși este reacția de ciclocondensare a aldehydelor aromatice sau a compușilor carbonilici cum ar fi: acizii carboxilici, esterii, halogenurile de acil cu *orto*-aminofenolul [190] sau cu disulfurile sale [191]. Tioamidele pot fi obținute prin conversia amidelor folosind reagentul Lawesson, iar evoluția reacției și randamentul depinde de structura substratelor utilizate [192].

Sinteza compușilor hibridi terpeno-heterociclici cu potențial biologic cumulativ este o nouă direcție a chimiei organice apărute în ultimul deceniu. Cercetările din acest domeniu au avut mari succese, obținându-se compuși hibridi moleculari care conțin în molecula sa atât fragmentul terpenic, cât și cel diazinic [29, 30], 1,2,4-triazolic, carbazolic [31, 33, 34], azaheterociclic [32, 35], hidrazincarbotiamidic, 1,3,4-triazolic [37], 1,3,4-oxadiazolic, 1,3,4-tiadiazolic [38, 40], tiosemicarbazidic și 1,3-tiazolic [158]. În continuarea cercetărilor orientate spre obținerea compușilor noi hibridi terpeno-heterociclici biologic activi a fost fixat un obiectiv nou, și anume sinteza compușilor tetranorlabdanici cu fragment benzotiazolic.

În calitate de compus inițial, pentru sinteza compușilor menționați, a fost utilizată (+)-sclareolida **116**, comercial accesibilă, care inițial a fost transformată în metoxiesterul **176** în două etape, cu un randament total de 25% (Fig. 2.3, subcapitolul 2.1.1) [148]. Acidul **247** a fost obținut prin saponificarea esterului **176** cu un randament de 89%, iar acizii **247** și **206** au fost obținuți din (+)-sclareolida **116** în 5, și respectiv, 6 etape, cu randamente de 81% și 62%, respectiv [33, 193]. Prima metodă de sinteză a compușilor menționați, implică formarea ciclului benzotiazolic și anume, ciclizarea intramoleculară a acizilor **206**, **246** și **247** cu 2-aminotiofenol în prezența trietilaminei și trifenilfosfinei în CCl_4 , în rezultatul căreia s-au format compușii **248-251**. Este de menționat faptul că în cazul acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomo-farnesenic **246**, un compus cu structura neașteptată **248** a fost izolat ca produs majoritar al reacției cu un randament de 27%, și doar 5% de produsul dorit **251** s-a format (Fig. 3.8) [194]



Reagenți și condiții de reacție: i. KOH, EtOH, t.c., 3 ore, 89%;

ii. 2-Aminotiofenol, Ph₃P, Et₃N, CCl₄, Δ, 4 ore.

Fig. 3.8. Schema de sinteză a compușilor tetranorlabdanici cu unitate structurală 1,3-benzotiazolică 248-251 din acizi

Spectrele IR ale benzotiazolilor **248-251** includ benzile de absorbție caracteristice grupării >C=N- (1508-1505 cm⁻¹) și grupării C-S din fragmentul benzotiazolic (763-757 cm⁻¹) și benzile de absorbție caracteristice inelului aromatic din fragmentul benzotiazolic în regiunea 737-729 cm⁻¹.

În spectrele ¹H RMN ale compușilor **249-251** sunt prezente semnalele singlet ale grupelor CH₃ din pozițiile C₁₇, C₁₈, C₁₉ și C₂₀ în regiunea 1.87-0.88 ppm, semnalele dublet de dublete, triplet și multiplu în regiunea 7.96-7.43 ppm ce confirmă prezența protonilor din fragmentul benzotiazolic, totodată apar semnalele dublet în regiunea 3.96-3.27 ppm care atestă prezența protonilor din poziția C₁₁, iar în cazul compusului **248** semnalul singlet în regiunea 1.05 ppm confirmă prezența protonilor din grupa metil regrupată. Spectrul ¹³C RMN în molecula compușilor **248-251** confirmă prezența atomilor de carbon tetrasubstituiți prin semnalele în regiunea 175.4-169.5 ppm ce indică formarea fragmentului benzotiazolic legat de cel terpenic, semnalele în intervalul 153.8-121.3 ppm atestă prezența atomilor de carbon din inelul aromatic al fragmentului benzotiazolic. În cazul compușilor **250** și **251** sunt prezente semnalele atomilor de carbon C₈ (131.2 și 129.1 ppm) și C₉ (139.8 și 137.6 ppm) ce indică prezența legăturii duble, și a carbonului

din gruparea metinică din pozițiile C₅ (52.9 și 51.8 ppm). În cazul compusului **248** mai sunt prezente semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți la legătura dublă C₅ (139.4 ppm) și C₁₀ (130.8 ppm), totodată se mai evidențiază semnalele atomilor de carbon cuaternari din pozițiile C₈ (34.5 ppm) și C₉ (42.8 ppm).

Formarea benzotiazolului **248** cu schelet regrupat poate fi explicat prin următorul mecanism de reacție (Fig. 3.9). Ca rezultat al substituției nucleofile cauzate de 2-aminotiofenol în grupa carboxil al acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenic **246**, se obține amida intermediară **252**, care datorită atomului de sulf donator de electroni formează intermediarul ciclic instabil **253**. În continuare, formarea compusului **248** este un rezultat al reacției de eliminare, care conduce la 2-homodrimenil 1,3-benzotiazolul dorit **251**, care prin protonare formează carbocationul **254**. Ultimul suferă o regrupare a scheletului carbonic în rezultatul migrării grupei metil atașată la atomul de carbon C₁₀ la atomul de carbon C₉, urmată de deprotonarea atomului C₅ și formarea legăturii duble C₅-C₁₀.

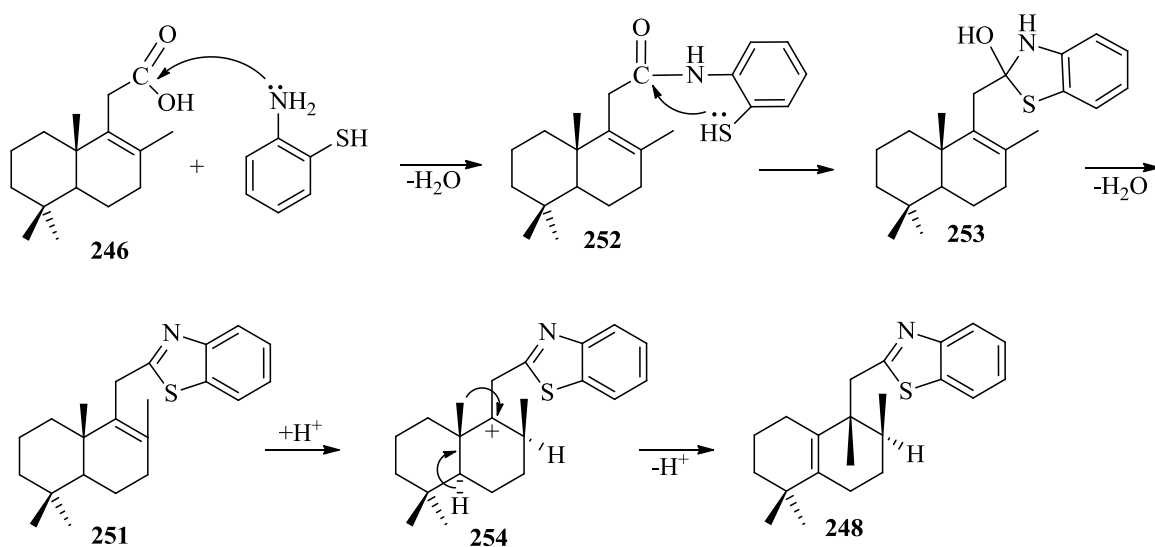
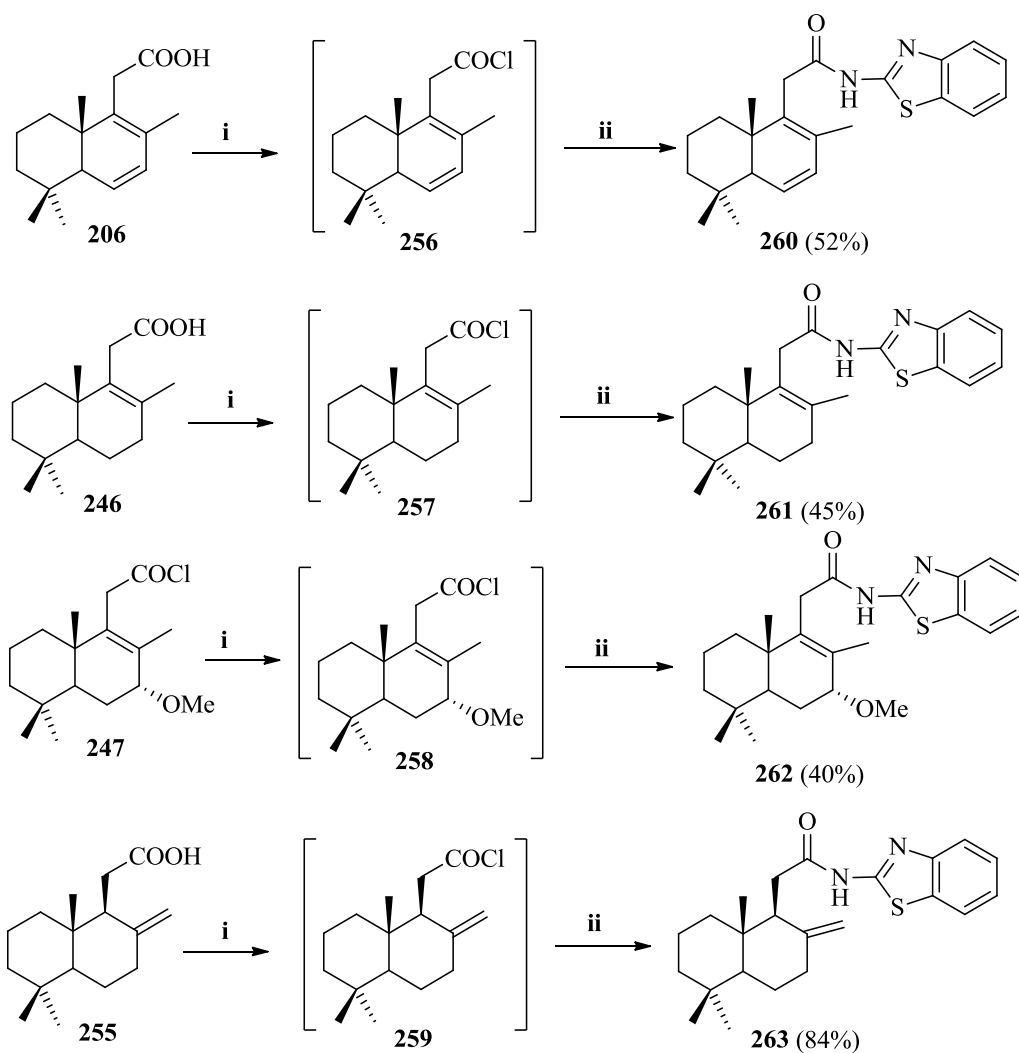


Fig. 3.9. Mecanismul propus de formare a compusului regrupat 248

În continuare, în scopul obținerii compușilor tetranorlabdanici cu unitate structurală 1,3-benzotiazolică, cercetările noastre au continuat aplicând o altă metodă de sinteză, și anume condensarea fragmentului benzotiazolic propriu-zis cu compușii tetranorlabdanici. Acidul $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenic **255** a fost sintetizat din (+)-sclareolida **116** în 6 etape, randamentul total fiind de 60% [29]. Cloranhidridele **256-259**, generate *in situ* prin tratarea acizilor **206**, **246**, **247** și **255** cu clorura de oxalil în benzen anhidru, au fost supuse reacției de cuplare cu 2-aminobenzotiazol în clorura de metilen la agitare, cu formarea benzotiazolilor **260-263**, cu un randament cuprins între 40-84% (Fig. 3.10).



Reagenți și condiții de reacție: i. $(\text{COCl})_2$, C_6H_6 , t.c., o oră, Δ , o oră; ii. 2-Aminobenzotiazol, CH_2Cl_2 , t.c., 3 ore, Δ , 4 ore.

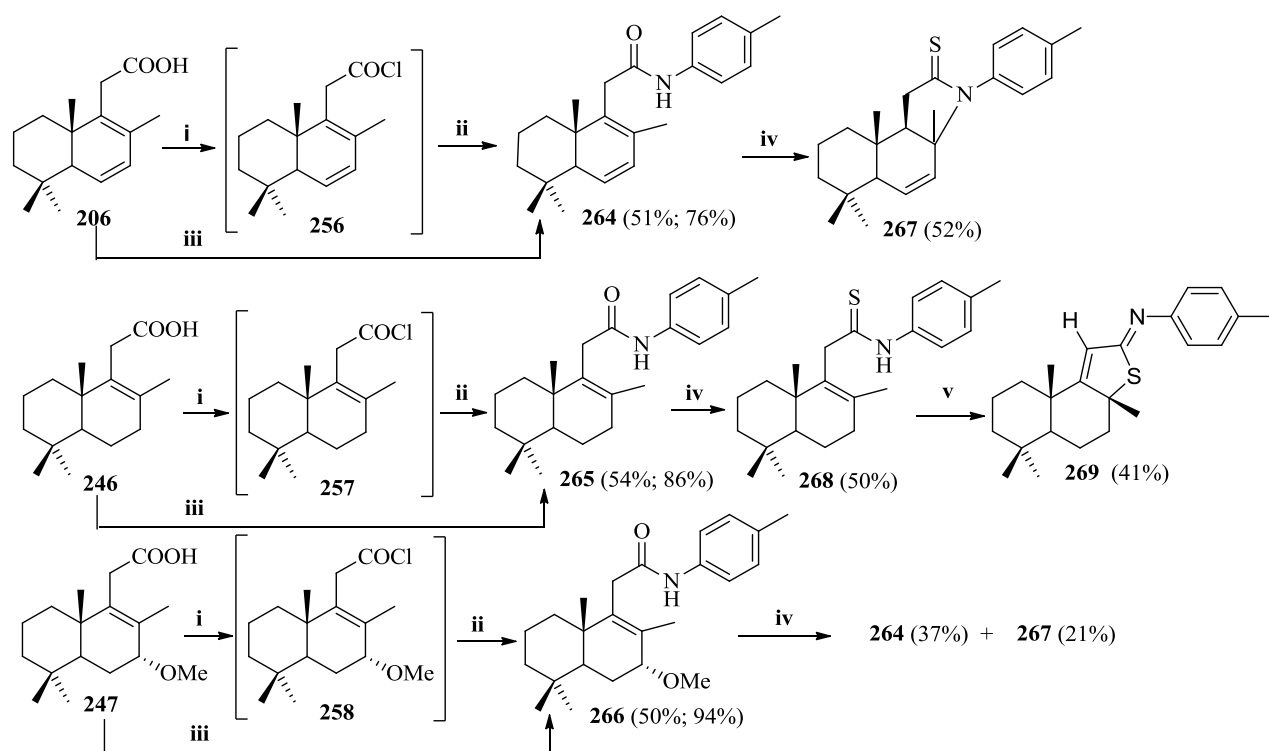
Fig. 3.10. Schema de sinteză a compușilor tetranorlabdanici cu unitate structurală 1,3-benzotiazolică 260-263

Spectrele IR ale benzotiazolilor **260-263** conțin benzile caracteristice grupei amine secundare ($3182\text{-}3175\text{ cm}^{-1}$), grupării carbonil din gruparea amidă ($1704\text{-}1697\text{ cm}^{-1}$), grupării $>\text{C}=\text{N}$ - vibraționale ($1600\text{-}1599\text{ cm}^{-1}$ și $1542\text{-}1533\text{ cm}^{-1}$), grupării C-S din fragmentul benzotiazolic în regiunea $755\text{-}727\text{ cm}^{-1}$, iar în cazul benzotiazolului **263** se evidențiază benzile de absorbție legăturii duble din poziția C_6 la 1644 cm^{-1} .

În spectrele $^1\text{H RMN}$ ale benzotiazolilor **260-263** se găsesc semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C_{17} , C_{18} , C_{19} și C_{20} în regiunea $1.82\text{-}0.84\text{ ppm}$, semnalele singlet în regiunea $11.47\text{-}9.30\text{ ppm}$ ce atestă prezența protonului grupei NH legat de fragmentul benzotiazolic. Semnalele dublet și triplet în regiunea $7.84\text{-}7.30\text{ ppm}$ atestă prezența protonilor din fragmentul benzotiazolic, totodată prezența semnalului dublet ce corespunde grupei metilen din poziția C_{11} în

regiunea 3.42-2.47 ppm. În cazul benzotiazolului **262** apar semnalele singlet în regiunea 3.39 ppm care atestă existența protonilor din gruparea metoxi, iar în cazul compusului **263** două semnale singlet ale grupei metilen exociclice C₁₇ (4.38 și 4.22 ppm). Spectrele ¹³C RMN confirmă prezența în molecula compușilor **260-263** atomilor de carbon tetrasubstituiți prin semnalele în regiunea 159.65-157.9 ppm și în acest fel prezența fragmentului benzotiazolic legat de cel terpenic, semnalele în regiunea 148.02-132.1 ppm și 120.7-120.60 ppm atestă prezența atomilor de carbon cuaternari din fragmentul benzotiazolic, semnalele în regiunea 171.82-169.6 ppm indică prezența grupelor carbonil, semnalele la 138.9-128.8 ppm care atestă prezența atomilor de carbon C₆, C₇, C₈ și C₉ fixați la legătura dublă, iar pentru benzotiazolul **263** sunt caracteristice semnalele de la 106.54 ppm care confirmă prezența atomilor de carbon ale grupei metilen exociclice.

O altă metodă de sinteză a compușilor tetranorlabdanici cu unitate structurală 1,3-benzotiazolică, implică formarea amidelor din acizii carboxilici prin două căi. Prima cale include reacția de cuplare a cloranhidridelor acizilor **256-258** obținute *in situ* cu *p*-toluidina în clorură de metilen, cu formarea amidelor **264-266**, randamentele produșilor finali variind de la 50% până la 54% (Fig. 3.11).



Reagenți și condiții de reacție: **i.** (COCl)₂, C₆H₆, t.c., o oră, Δ, o oră; **ii.** *p*-Toluidina, CH₂Cl₂, t.c., 5 ore, Δ, 10-12 ore; **iii.** *p*-Toluidina, DCC, 4-DMAP, CH₂Cl₂, t.c., 10 ore; **iv.** Toluene, reagentul Lawesson, Δ, 48-50 ore, **v.** K₃[Fe(CN)₆], H₂O, 30% NaOH, EtOH, 85°C, 5 ore.

Fig. 3.11. Schema de sinteză a tioamidelor 267 și 268 prin două căi

A doua cale implică reacția directă de cuplare a acizilor terpenici **246**, **247** și **206** cu *p*-toluidina în prezența *N,N'*-biciclohexilcarbodiimidei (DCC) și 4-dimetilaminopiridinei (4-DMAP), în clorură de metilen, cu formarea amidelor **264-266**. Trebuie menționat faptul, că metoda a doua este mai eficientă deoarece randamentele de obținere a produșilor au crescut considerabil până la 76% și 94%, respectiv [195].

În spectrele IR ale amidelor **264-266** se evidențiază benzile de absorbție caracteristice grupei amine secundare ($3322-3292\text{ cm}^{-1}$), grupării $>\text{C}=\text{N}$ - vibraționale ($1571-1516\text{ cm}^{-1}$), grupării carbonil din gruparea amidică la $1661-1607\text{ cm}^{-1}$ și inelului aromatic în regiunea $817-733\text{ cm}^{-1}$.

În spectrele $^1\text{H RMN}$ ale amidelor **264-266** se evidențiază semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C_{17} , C_{18} , C_{19} și C_{20} în regiunea 1.84-0.85 ppm, semnalele singlet în regiunea 7.70-7.57 ppm ce confirmă prezența protonilor grupei NH legate de inelul aromatic, semnalele dublet în regiunea 7.35-7.11 ppm care confirmă prezența protonilor din inelul aromatic, semnalele dublet ale grupei metilen din poziția C_{11} în regiunea 3.33-3.04 ppm, semnalele singlet ale grupelor metil legate de inelul aromatic în regiunea 2.33-2.30 ppm. În cazul amidei **266** apar semnalele singlet în regiunea 3.39 ppm care atestă prezența protonilor din gruparea metoxil. Spectrele $^{13}\text{C RMN}$ în molecula amidelor **264-266** atestă prezența atomilor de carbon ale grupelor carbonil prin semnalele în regiunea 169.14-168.6 ppm, semnalele în regiunea 140.8-119.9 ppm indică prezența inelului aromatic, semnalele din regiunea 29.9-20.8 ppm indică prezența atomilor de carbon din grupa metil legată de inelul aromatic. În cazul amidei **264** sunt prezente semnalele la 129.0 și 128.0 ppm ce confirmă prezența legăturii duble din poziția C_6 , C_7 , iar în cazul amidei **266** sunt prezente și semnalele atomilor de carbon ale grupei CH_3 din gruparea esterică la 46.0 ppm.

Reacția de tionare a amidei **264** în aceleași condiții a decurs într-un mod inedit, obținându-se tioamida ciclică **267** cu structură neașteptată și un randament de 52% (Fig. 3.11). Cu toate acestea, în cazul amidei **266** au fost izolate și caracterizate aceleași tioamide **264** și **267**, cu randamente de 37% și 21%, respectiv.

În spectrele IR ale tioamidelor **267** și **268** se evidențiază benzile de absorbție caracteristice grupării C-N (1516 și 1502 cm^{-1}), benzile de absorbție caracteristice inelului aromatic (817 și 823 cm^{-1}), în cazul tioamidei ciclice sunt prezente și benzile de absorbție caracteristice legăturii duble din poziția C_6 la 1600 cm^{-1} , totodată spectrul IR a tioamidei **268** include benzile de absorbție caracteristice grupării imine la 1599 cm^{-1} .

În spectrele $^1\text{H RMN}$ ale tioamidelor **267** și **268** se găsesc semnalele singlet ale grupărilor metil din pozițiile C_{18} , C_{19} și C_{20} în regiunea 1.56-0.93 ppm, semnalele dublet în regiunea 7.49-6.75 ppm care atestă prezența protonilor din inelul aromatic, semnalele dublet ale grupei

metilen din poziția C₁₁ în regiunea 3.71-3.07 ppm care leagă fragmentul terpenic de cel al grupării tiocarbonil, mai apar în regiunea 2.36-2.23 ppm semnalele singlet ale grupelor metil legate de inelul aromatic. În cazul compusului **268** sunt prezente semnalul singlet la 9.03 ppm ce confirmă prezența grupei NH. *Spectrele* ¹³C RMN în molecula tioamidelor **267** și **268** confirmă prezența semnalelor atomilor de carbon la 200.8 și 175.8 ppm care indică prezența grupării C=S, semnalele la 21.07 și 20.9 ppm care atestă prezența atomilor de carbon din grupa metil legată de inelul aromatic. Totodată, semnalele atomilor de carbon în regiunea 144.8-119.6 ppm indică prezența inelului aromatic. În cazul tioamidei **267** sunt prezente semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți fixați la legătura dublă C₆ (126.7 ppm), C₇ (130.5 ppm), al atomului de carbon C₈ (59.1 ppm), iar pentru tioamida **268** semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți fixați la legătura dublă C₈ (134.19 ppm) și C₉ (136.80 ppm).

Formarea tioamidei **267** poate fi explicată printr-o consecutivitate de transformări descrise în Fig. 3.12. Mai întâi s-a produs eliminarea grupei metoxil din poziția C₇ a amidei **266** care duce la formarea amidei **264**. Tionarea acesteea cu reagentul Lawesson formează tioamida intermediară **270** care cu contribuția atomului de azot donor formează amida ciclică **267**, similar cu transformarea de mai sus (Fig. 3.12).

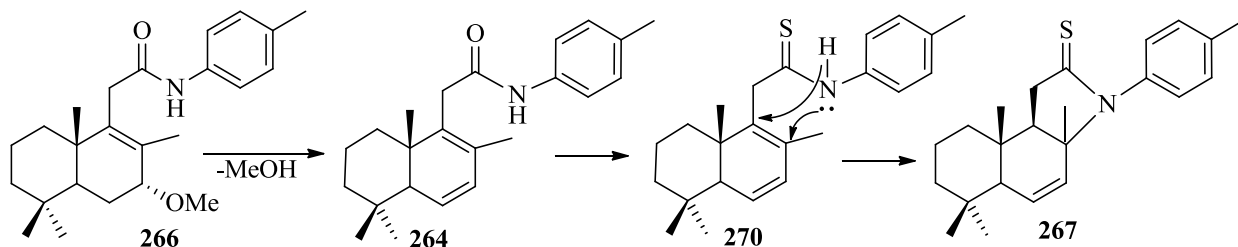


Fig. 3.12. Mecanismul propus de formarea a compusului 267 ciclizat la atomul de azot

Amidele tetranorlabdanice obținute **264-266** au fost supuse reacției de tionare folosind reagentul Lawesson, la reflux în toluen, conform metodologiei citate [192]. În cazul amidei **265** reacția a dus la formarea tioamidei **268**, cu randament de 50%.

În rezultatul ciclizării carbotioamidei **268** cu fericianura de potasiu în mediu bazic, s-a format compusul **269**.

În *spectrul IR* al compusului **269** se evidențiază benzile caracteristice grupării >C=N- vibraționale (1594 cm⁻¹), legăturii duble din fragmentul tiofenic (1618 cm⁻¹), și a grupării fenil la 851 cm⁻¹. În *spectrul* ¹H RMN a compusului **269** se evidențiază semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀ și C_{7'} în regiunea 2.33-0.89 ppm, semnalul dublet din dublet al

protonului din poziția C₅ la 1.07 ppm, semnalul singlet al grupării metilenice din poziția C₁₁ la 6.20 ppm, semnalele singlet din regiunea 7.15-7.0 ppm confirmă prezența protonilor din inelul aromatic. Spectru ¹³C RMN în molecula compusului **269** atestă prezența atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C₄ la 34.03 ppm, C₈ la 62.97 ppm, C₉ la 176.60 ppm, C₁₀ la 41.24 ppm, și C₁₂ la 170.54 ppm, a atomilor de carbon trisubstituiți din poziția C₅ la 55.19 ppm și C₁₁ la 123.61 ppm, semnalele din intervalul 149.03-129.62 ppm și la 120.50 ppm aparțin atomilor de carbon din inelul aromatic, semnalul la 21.0 ppm confirmă prezența atomilor de carbon din grupa metil atașată de inelul aromatic.

Mai multe încercări de a obține compus cu unitate structurală 1,3-benzotiazolică nu s-au soldat cu succes.

În rezultat, folosind în calitate de substrat acizii terpenici **206**, **246**, **247** și **255** au fost sintetizați treisprezece compuși tetranorlabdanici cu unitate structurală 1,3-benzotiazolică și elaborate două metode noi de sinteză. Au fost realizate sinteze scurte, în trei etape, care includ obținerea amidelor intermediare urmată de tionarea acestora cu reagentul Lawesson și ciclizarea tioamidelor în benzotiazoli. Etapa de amidare a fost realizată pe două căi, prin reacția directă între acizii carboxilici cu *p*-toluidina în prezența DCC și 4-DMAP sau prin transformarea *in situ* a acizilor terpenici în cloranhidridele corespunzătoare și reacția de cuplare ulterioară a acestora cu aminele. De asemenea, au fost stabilite mecanismele de formare a compușilor cu structuri ciclice sau regrupate neașteptate.

3.4. Metode de sinteză a compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice, 1,3,4-tiadiazolice și benzotiazolice

Metoda generală de condensare – ciclizare a cetonei **186**, **187**, **192-194** și **219** cu iod și tiouree

La amestecul reactant format din una din cetonele **186** (280 mg, 1 mmol), **187**, **219** (262 mg, 1 mmol), **192** (266 mg, 1 mmol) sau **193**, **194** (248 mg, 1 mmol) în etanol (10 mL) s-a adăugat iodul (279 mg, 1.1 mmol) și tioureea (228 mg, 3.0 mmol), iar amestecul de reacție format a fost refluxat timp de 12 ore. Surplusul de solvent a fost distilat la presiune redusă, iar rămașița tratată cu soluție apoasă de hidroxid de sodiu (80 mg, 2 mmol) și extrasă cu clorura de metilen (3x20 mL). Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat și distilat până la uscat. Reziduul obținut a fost purificat pe coloana cromatografică impregnată cu silicagel, eluent: 1→5%, MeOH/CH₂Cl₂, obținându-se produșii **220-224**.

4-(2-((8*a*S)-2,5,5,8*a*-tetrametil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il)etil)tiazol-2-amină **220** (52% și 85%), produs uleios, [α]_D²⁶ = +49.1° (c 2.5, CHCl₃). IR (ATR, ν, cm⁻¹): 970,

1047, 1336, 1470, 1510, 1527, 1610, 2920, 3116, 3284 cm^{-1} . *Spectrul ^1H RMN* (CDCl_3): δ = 0.82 (3H, s, *H*-19); 0.88 (3H, s, *H*-18); 0.94 (3H, s, *H*-20); 1.59 (3H, s, *H*-17); 5.21 (2H, s.l., NH_2); 6.08 (1H, s, *H*-5'). *Spectrul ^{13}C RMN* (CDCl_3): δ = 19.0 (C_2); 19.0 (C_6); 19.6 (C_{17}); 20.1 (C_{20}); 21.7 (C_{18}); 27.3 (C_{11}); 32.4 (C_{19}); 33.3 (C_4); 33.3 (C_{12}); 33.6 (C_7); 37.0 (C_1); 39.0 (C_{10}); 41.8 (C_3); 51.9 (C_5); 101.6 ($\text{C}_{5'}$); 126.5 (C_8); 139.9 (C_9); 153.7 (C_4'); 167.4 (C_2').

4-(2-((8a*S*)-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)etil)tiazol-2-amină **221** (35% și 80%), produs uleios, $[\alpha]_D^{26} = +26.7^\circ$ (c 2.4, CHCl_3). IR (ATR, ν, cm^{-1}): 970, 1040, 1334, 1375, 1458, 1521, 1620, 2928, 3131, 3308 cm^{-1} . *Spectrul ^1H RMN* (CDCl_3): δ = 0.90 (3H, s, *H*-19); 0.93 (3H, s, *H*-18); 1.10 (3H, s, *H*-20); 1.81 (3H, s, *H*-17); 5.16 (2H, s.l., NH_2); 5.33 (1H, s, *H*-7); 6.15 (1H, s, *H*-5'). *Spectrul ^{13}C RMN* (CDCl_3): 11.5 (C_{17}); 18.6 (C_2); 19.3 (C_6); 18.0 (C_{20}); 21.3 (C_{18}); 28.9 (C_{11}); 32.5 (C_{19}); 33.1 (C_4); 30.8 (C_{12}); 35.9 (C_1); 41.0 (C_{10}); 41.3 (C_3); 50.3 (C_5); 53.9 (C_9); 102.5 ($\text{C}_{5'}$); 122.1 (C_7); 130.3 (C_8); 152.3 (C_4'); 167.5 (C_2').

(1*R*,2*R*,8a*S*)-1-((2-aminotiazol-4-il)metil)-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-2-ol **222** (17%), produs uleios, $[\alpha]_D^{26} = -70.1^\circ$ (c 3.1, CHCl_3). IR (ATR, ν, cm^{-1}): 752, 937, 1084, 1387, 1522, 1618, 2923, 3191, 3305 cm^{-1} . *Spectrul ^1H RMN* (CDCl_3): δ = 0.80 (3H, s, *H*-20); 0.85 (3H, s, *H*-19); 0.86 (3H, s, *H*-18); 1.22 (3H, s, *H*-17); 2.53 (1H, dd, *J* 15.3, 3.0, *H*-11); 2.65 (1H, dd, *J* 15.1, 4.7, *H*-11); 5.41 (2H, s.l., NH_2); 6.02 (1H, s, *H*-5'). *Spectrul ^{13}C RMN* (CDCl_3): δ = 15.4 (C_{20}); 18.4 (C_2); 20.3 (C_6); 21.4 (C_{18}); 24.3 (C_{17}); 26.7 (C_{11}); 33.2 (C_4); 33.3 (C_{19}); 39.4 (C_{10}); 39.4 (C_1); 41.8 (C_3); 44.1 (C_7); 55.9 (C_5); 60.7 (C_9); 72.8 (C_8); 101.3 ($\text{C}_{5'}$); 153.1 (C_4'); 167.4 (C_2').

4-(((8a*S*)-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)metil)tiazol-2-amina **223** (25% și 82%), produs uleios, $[\alpha]_D^{26} = +4.8^\circ$ (c 3.4, CHCl_3). IR (ATR, ν, cm^{-1}): 699, 754, 1087, 1363, 1457, 1519, 1615, 2925, 3136, 3298 cm^{-1} . *Spectrul ^1H RMN* (CDCl_3): δ = 0.82 (3H, s, *H*-19); 0.88 (3H, s, *H*-18); 0.95 (3H, s, *H*-20); 1.54 (3H, s, *H*-17); 3.26 (2H, dd, *J* 31.1, 16.9, *H*-11); 5.05 (2H, s.l., NH_2); 5.92 (1H, s, *H*-5'). *Spectrul ^{13}C RMN* (CDCl_3): δ = 18.9 (C_2); 19.1 (C_6); 19.9 (C_{17}); 20.2 (C_{20}); 21.7 (C_{18}); 29.9 (C_{11}); 33.2 (C_{19}); 33.3 (C_4); 33.5 (C_7); 36.2 (C_1); 38.5 (C_{10}); 41.7 (C_3); 52.1 (C_5); 102.9 ($\text{C}_{5'}$); 128.7 (C_8); 137.0 (C_9); 151.9 (C_4'); 167.1 (C_2').

4-(((8a*S*)-2,5,5,8a-tetrametil-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)metil)tiazol-2-amina **224** (43% și 80%), produs uleios, $[\alpha]_D^{26} = -2.9^\circ$ (c 5.4, CHCl_3). IR (ATR, ν, cm^{-1}): 754, 1365, 1455, 1519, 1615, 2922, 3120, 3299 cm^{-1} . *Spectrul ^1H RMN* (CDCl_3): δ = 0.80 (3H, s, *H*-20); 0.85 (3H, s, *H*-19); 0.87 (3H, s, *H*-18); 1.52 (3H, s, *H*-17); 5.14 (2H, s.l., NH_2); 5.39 (1H, s, *H*-7); 6.05 (1H, s, *H*-5'). *Spectrul ^{13}C RMN* (CDCl_3): δ = 13.7 (C_{20}); 18.8 (C_2); 21.8 (C_{18}); 22.5 (C_{17}); 23.8 (C_6); 29.5 (C_{11}); 33.0 (C_4); 33.2 (C_{19}); 36.6 (C_{10}); 39.2 (C_1); 42.2 (C_3); 50.1 (C_5); 53.1 (C_9); 101.9 ($\text{C}_{5'}$); 122.5 (C_7); 135.1 (C_8); 154.5 (C_4'); 167.7 (C_2').

Metoda generală de heterociclizare a tiosemicarbazonelor 188a,b-191a,b sau 195a,b-204 cu bromoacetofenona

La amestecul reactant format din una din tiosemicarbazonele **188a,b** (353 mg, 1 mmol), **189a,b** (429 mg, 1 mmol), **190a,b** (335 mg, 1 mmol), **191a,b** (411 mg, 1 mmol), **195a,b** (339 mg, 1 mmol), **196a,b** (415 mg, 1 mmol), **197a,b** (321 mg, 1 mmol), **198a,b** (397 mg, 1 mmol), **199a,b** (321 mg, 1 mmol), **200a,b** (397 mg, 1 mmol), **201** (351 mg, 1 mmol), **202** (427 mg, 1 mmol), **203** (293 mg, 1 mmol), **204** (369 mg, 1 mmol) în alcool etilic (5 mL), s-a adăugat bromoacetofenona (199 mg, 1 mmol). Amestecul de reacție rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 8-24 ore, solventul a fost distilat la presiune redusă, după care a fost purificat pe coloana cromatografică impregnată cu silicagel, eluent: eluent: 1→2%, MeOH/CH₂Cl₂, obținându-se produșii **231-242**.

4-fenil-2-((E)-(4-((8aS)-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)butan-2-iliden)hidrazono)-2,3-dihidrotiazol **231** (67%), produs cristalin gălbui, p.t. 182-183°C (din EtOH), $[\alpha]_D^{20} = +18.17^\circ$ (c 1.3, CHCl₃). IR, ν : 754, 1016, 1204, 1364, 1440, 1490, 1614, 2920, 3042 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.81 (3H, s, H-18); 0.86 (3H, s, H-19); 0.93 (3H, s, H-20); 1.55 (3H, s, H-17); 2.16 (3H, s, H-14); 6.73 (1H, s, H-5'); 7.45-7.34 (3H, m, H-3'', H-5'' și H-4''); 7.68 (2H, d, J 7.05, H-2'' și H-6''); 12.26 (s, NH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 18.5 (C₁₄); 18.9 (C₂); 19.0 (C₆); 19.5 (C₁₇); 20.1 (C₂₀); 21.7 (C₁₈); 24.2 (C₁₁); 33.3 (C₁₉); 33.6 (C₇); 37.1 (C₁); 39.0 (C₁₀); 39.2 (C₁₂); 41.7 (C₃); 51.9 (C₅); 100.9 (C_{5'}); 125.6 (C_{2''} și C_{6''}); 127.1 (C₈); 127.4 (C_{1''}); 129.5 (C_{3''} și C_{5''}); 130.3 (C_{4''}); 139.1 (C₉); 140.5 (C_{4'}); 162.5 (C₁₃); 169.8 (C_{2'}). Găsit, %: C, 74.40; H, 8.52; N, 9.59. C₂₇H₃₇N₃S. Calculat, %: C, 74.43; H, 8.56; N, 9.64.

3,4-difenil-2-((E)-(4-((8aS)-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)butan-2-iliden)hidrazono)-2,3-dihidrotiazol **232** (58%), produs cristalin gălbui, p.t. 92-93°C (din CH₃OH), $[\alpha]_D^{20} = +26.87^\circ$ (c 2.5, CHCl₃). IR, ν : 754, 815, 1020, 1360, 1492, 1551, 1613, 2921 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.83 (3H, s, H-18); 0.87 (3H, s, H-19); 0.90 (3H, s, H-20); 1.52 (3H, s, H-17); 2.10 (3H, s, H-14); 6.52 (1H, s, H-5'); 7.55-7.05 (10H, m, 2-Ph). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 18.0 (C₁₄); 18.9 (C₂); 19.2 (C₆); 19.8 (C₁₇); 21.1 (C₂₀); 22.7 (C₁₈); 25.2 (C₁₁); 33.3 (C₁₉); 33.9 (C₇); 38.1 (C₁); 39.0 (C₁₀); 39.6 (C₁₂); 41.8 (C₃); 51.9 (C₅); 101.2 (C_{5'}); 127.1 (C₈); 126.9, 127.9, 128.0, 128.1, 130.2, 138.1 (2-Ph); 138.1 (C₉); 142.5 (C_{4'}); 164.5 (C₁₃); 167.8 (C_{2'}). Găsit, %: C, 77.43; H, 8.06; N, 8.18. C₃₃H₄₁N₃S. Calculat, %: C, 77.45; H, 8.08; N, 8.21.

(1R,2R,8aS)-2,5,5,8a-tetrametil-1-((2E)-2-((4-feniltiazol-2(3H)iliden)hidrazono)propil)decahidronaftalen-2-ol **233** (64%), produs cristalin gălbui, p.t. 142-143°C (MeOH), $[\alpha]_D^{20} = -127.7^\circ$ (c 0.6, CHCl₃). IR, ν : 754, 939, 1085, 1157, 1388, 1491, 1616, 2918, 3436 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.81 (3H, s, H-19); 0.86 (3H, s, H-18); 0.89 (3H, s, H-20); 1.41

(3H, s, *H*-17); 2.17 (3H, s, *H*-13); 4.27 (s.l., OH); 6.65 (1H, s, *H*-5'); 7.50-7.40 (3H, m, *H*-3'', *H*-4'', *H*-5''); 7.71 (1H, d, *J* 7.19, *H*-2'', *H*-6''); 7.90 (1H, d, *J* 7.19, *H*-2'', *H*-6''); 12.31 (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 15.3 (C_{20}); 18.2 (C_2); 20.3 (C_6); 21.4 (C_{19}); 23.4 (C_{17}); 25.7 (C_{13}); 33.2 (C_{18}); 34.5 (C_{11}); 33.4 (C_4); 38.8 (C_{10}); 40.8 (C_1); 41.6 (C_3); 44.7 (C_7); 55.8 (C_5); 57.5 (C_9); 73.5 (C_8); 100.5 (C_5'); 125.6 ($\text{C}_{2''}$ și $\text{C}_{6''}$); 129.1 ($\text{C}_{3''}$ și $\text{C}_{5''}$); 130.1 ($\text{C}_{4''}$); 130.8 ($\text{C}_{1''}$); 163.5 (C_{12}); 169.5 ($\text{C}_{2'}$). Găsit, %: C, 71.00; H, 8.45; N, 9.54. $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{OS}$. Calculat, %: C, 71.03; H, 8.48; N, 9.56.

(1*R*,2*R*,8*aS*)-1-((2*E*)-2-((3,4-difeniltiazol-2(3*H*)-iliden)hidrazono)propil)-2,5,5,8*a*-tetrametildecahidronaftalen-2-ol **234** (54%), produs cristalin gălbui, p.t. 68-70°C (MeOH), $[\alpha]_D^{20} = -160.5^\circ$ (*c* 5.4, CHCl_3). IR, ν : 696, 724, 820, 908, 1071, 1357, 1493, 1541, 1570, 1622, 2922, 3429 cm^{-1} . Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.66 (3H, s, *H*-20); 0.77 (3H, s, *H*-19); 0.83 (3H, s, *H*-17); 0.94 (3H, s, *H*-18); 2.13 (3H, s, *H*-13); 4.27 (s.l., OH); 6.11 (1H, s, *H*-5'); 7.40-7.15 (10H, m, 2-Ph). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 15.1 (C_{20}); 18.6 (C_2); 20.4 (C_6); 21.4 (C_{19}); 23.3 (C_{13}); 24.2 (C_{17}); 27.5 (C_{11}); 33.4 (C_{18}); 33.3 (C_4); 38.8 (C_{10}); 40.2 (C_1); 41.9 (C_3); 42.1 (C_7); 56.1 (C_5); 59.3 (C_9); 72.8 (C_8); 101.0 ($\text{C}_{4'}$); 127.8, 128.1, 128.3, 128.5, 129.1, 131.1, 137.8 (2-Ph); 140.2 ($\text{C}_{4'}$); 164.0 (C_{12}); 169.5 ($\text{C}_{2'}$). Găsit, %: C, 74.47; H, 7.98; N, 8.10. $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{OS}$. Calculat, %: C, 74.52; H, 8.01; N, 8.15.

4-fenil-2-((*E*)-(1-((8*aS*)-2,5,5,8*a*-tetrametil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il)propan-2-iliden)hidrazono)-2,3-dihidrotiazol **235** (66%), produs cristalin gălbui, p.t. 58-59°C (MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +103.7^\circ$ (*c* 1.1, CHCl_3). IR, ν : 727, 905, 1056, 1374, 1444, 1566, 1623, 1702, 2925, 3675 cm^{-1} . Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.86 (3H, s, *H*-18); 0.92 (3H, s, *H*-19); 0.96 (3H, s, *H*-20); 1.59 (3H, s, *H*-17); 1.83 (3H, s, *H*-13); 3.09 (2H, dd, *J* 46.5, 16.8, *H*-11); 6.82 (1H, s, *H*-5'); 7.31 (1H, t, *J* 7.37, *H*-4''); 7.40 (2H, t, *J* 7.28, *H*-3'', *H*-5''); 7.78 (2H, dd, *J* 1.47, 8.28, *H*-2'', *H*-6''). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 15.0 (C_{13}); 18.9 (C_2); 19.1 (C_6); 20.4 (C_{17}); 20.5 (C_{20}); 21.7 (C_{19}); 33.3 (C_4); 33.4 (C_{18}); 33.8 (C_7); 36.6 (C_{11}); 36.6 (C_1); 38.8 (C_{10}); 41.7 (C_3); 51.8 (C_5); 103.2 (C_5'); 125.9 ($\text{C}_{2''}$ și $\text{C}_{6''}$); 127.8 ($\text{C}_{4''}$); 128.6 ($\text{C}_{3''}$ și $\text{C}_{5''}$); 129.2 (C_8); 135.6 (C_9); 150.2 ($\text{C}_{4'}$); 152.4 (C_{12}); 170.1 ($\text{C}_{2'}$). Găsit, %: C, 74.01; H, 8.29; N, 9.96. $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{S}$. Calculat, %: C, 74.06; H, 8.37; N, 9.97.

3,4-difenil-2-((*E*)-(1-((8*aS*)-2,5,5,8*a*-tetrametil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il)propan-2-iliden)hidrazono)-2,3-dihidrotiazol **236** (59%), produs cristalin gălbui, p.t. 90-92°C (MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +64.9^\circ$ (*c* 0.8, CHCl_3). IR, ν : 753, 811, 921, 1026, 1354, 1494, 1549, 1588, 1615, 2917 cm^{-1} . Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.86 (3H, s, *H*-18); 0.91 (3H, s, *H*-19); 0.97 (3H, s, *H*-20); 1.61 (3H, s, *H*-17); 1.87 (3H, s, *H*-13); 6.1 (1H, s, *H*-5'); 7.09-7.31 (10H, m, 2-Ph). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 16.9 (C_{20}); 19.0 (C_2); 19.1 (C_6); 20.3 (C_{17}); 20.5 (C_{13}); 21.7

(C₁₉); 33.3 (C₄); 33.3 (C₁₈); 33.8 (C₁₁); 33.7 (C₇); 36.7 (C₁); 38.9 (C₁₀); 41.8 (C₃); 51.6 (C₅); 101.1 (C_{5'}); 128.9 (C₈); 126.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.4, 130.4, 138.2, (2-Ph); 136.5 (C₉); 139.9 (C_{4'}); 166.3 (C₁₂); 169.9 (C_{2'}). Găsit, %: C, 77.19; H, 7.85; N, 8.40. C₃₂H₃₉N₃S. Calculat, %: C, 77.22; H, 7.90; N, 8.44.

4-fenil-2-((E)-(1-((8aS)-2,5,5,8a-tetrametil-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)propan-2-iliden)hidrazono)-2,3-dihidrotiazol **237** (54%), produs cristalin gălbui, p.t. 56-57°C (MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +9.3^\circ$ (c 0.67, CHCl₃). IR, ν : 730, 771, 907, 1100, 1336, 1442, 1602, 2922, 3156 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.83 (3H, s, H-18); 0.92 (6H, s, H-19, 20); 1.61 (3H, s, H-17); 1.85 (3H, s, H-13); 5.48 (1H, s, H-7); 6.84 (1H, s, H-5'); 7.30 (1H, t, J 7.8, H-4''); 7.39 (1H, t, J 7.0, H-3'', H-5''); 7.79 (1H, d, J 7.8, H-2'', H-6''). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 13.7 (C₁₈); 15.9 (C₁₃); 19.0 (C₂); 21.9 (C₂₀); 22.7 (C₆); 22.7 (C₁₇); 33.0 (C₄); 33.4 (C₁₉); 36.4 (C₁₀); 36.6 (C₁₁); 39.4 (C₁); 42.2 (C₃); 50.1 (C₅); 51.6 (C₉); 103.3 (C_{5'}); 122.5 (C₇); 125.9 (C_{2''} și C_{6''}); 127.6 (C_{4''}); 128.6 (C_{3''} și C_{5''}); 134.87 (C_{1'}); 134.9 (C₈); 151.0 (C_{4'}); 152.2 (C₁₂); 170.0 (C_{2'}). Găsit, %: C, 74.03; H, 8.29; N, 9.93. C₂₆H₃₅N₃S. Calculat, %: C, 74.06; H, 8.37; N, 9.97.

3,4-difenil-2-((E)-(1-((8aS)-2,5,5,8a-tetrametil-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)propan-2-iliden)hidrazono)-2,3-dihidrotiazol **238** (52%), produs cristalin gălbui, p.t. 54-56°C (MeOH), $[\alpha]_D^{20} = -24.25^\circ$ (c 1.08, CHCl₃). IR, ν : 730, 811, 908, 1050, 1354, 1444, 1550, 1572, 1679, 2921 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.83 (3H, s, H-18); 0.90 (3H, s, H-19); 0.92 (3H, s, H-20); 1.67 (3H, s, H-17); 1.95 (3H, s, H-13); 5.43 (1H, s, H-7); 6.09 (1H, s, H-5'); 7.30-7.10 (10H, m, 2-Ph). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 13.7 (C₁₈); 18.0 (C₁₃); 18.9 (C₂); 21.9 (C₂₀); 22.8 (C₁₇); 23.7 (C₆); 33.0 (C₄); 33.3 (C₁₉); 36.4 (C₁₀); 36.7 (C₁₁); 39.3 (C₁); 42.3 (C₃); 49.9 (C₉); 50.1 (C₅); 101.0 (C_{5'}); 121.7 (C₇); 127.0; 128.0; 128.2; 128.3; 128.5; 138.1; 131.6 (2-Ph); 135.8 (C₈); 139.9 (C_{4'}); 166.8 (C₁₂); 171.4 (C_{2'}). Găsit, %: C, 77.18; H, 7.86; N, 8.41. C₃₂H₃₉N₃S. Calculat, %: C, 77.22; H, 7.90; N, 8.44.

Methyl-2-((3Z,8aS)-2,5,5,8a-tetramethyl-3-((4-phenylthiazol-2(3H)-ylidene)hidrazono)-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaphthalen-1-yl)acetat **239** (90%), produs cristalin, p.t. 182-183°C, (EtOH), $[\alpha]_D^{20} = +18.17^\circ$ (c 1.3, CHCl₃). IR, ν : 744, 1162, 1280, 1319, 1447, 1572, 1623, 1692, 1730, 2927, 3140 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.96 (3H, s, H-16); 1.03 (3H, s, H-15); 1.07 (3H, s, H-14); 1.88 (3H, s, H-13); 3.29 (2H, dd, J 34.4, 16.5, H-11); 3.70 (3H, s, OMe); 6.75 (1H, s, H-5'); 7.37 (1H, t, J 7.2, H-4''); 7.44 (2H, t, J 7.2, H-3'', H-5''); 7.72-7.62 (2H, d, J 7.2, H-2'', H-6''); 12.66 (s, NH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 13.3 (C₁₃); 18.5 (C₁₆); 18.6 (C₂); 21.4 (C₁₄); 25.6 (C₆); 32.7 (C₁₄); 33.5 (C₄); 34.0 (C₁₁); 35.7 (C₁); 39.5 (C₁₀); 41.3 (C₃); 48.8 (C₅); 52.1 (OMe); 125.6 (C_{2''} și C_{6''}); 128.5 (C₈); 129.3 (C_{3''} și C_{5''}); 129.4 (C_{4''}); 134.0 (C_{1'}); 140.7 (C_{4'}); 151.6 (C₉); 159.1 (C₇); 169.5 (C_{2'}); 171.4 (C₁₂). Găsit, %: C, 69.11; H, 7.32; N, 9.26. C₂₆H₃₃N₃O₂S. Calculat,

%; C, 69.15; H, 7.36; N, 9.30.

Methyl-2-((3Z,8aS)-3-((3,4-diphenylthiazol-2(3H)-ylidene)hydrazono)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)acetat **240** (81%), produs cristalin, p.t. 69-70°C (EtOH), $[\alpha]_D^{20} = +10.64^\circ$ (c 5.8, CHCl₃). IR, ν : 692, 753, 1159, 1282, 1323, 1444, 1527, 1575, 1733, 2926 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ =0.83 (3H, s, H-14); 0.85 (3H, s, H-15); 0.92 (3H, s, H-16); 1.85 (3H, s, H-13); 3.12 (2H, dd, J 17.9, 3.8, H-6); 3.25 (2H, dd, J 46.6, 16.5, H-11); 3.68 (3H, s, OMe); 6.13 (1H, s, H-5'); 7.27-7.10 (10H, m, 2-Ph). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 13.4 (C₁₃); 18.4 (C₁₆); 18.8 (C₂); 21.4 (C₁₄); 24.4 (C₆); 32.7 (C₁₅); 33.3 (C₄); 34.1 (C₁₁); 35.9 (C₁); 39.5 (C₁₀); 41.5 (C₃); 49.1 (C₅); 51.9 (OMe); 101.6 (C_{3'}); 130.6 (C₈); 127.1; 128.1; 128.2; 128.3; 131.5; 138.2; (2-Ph); 140.0 (C_{4'}); 146.1 (C₉); 160.6 (C₇); 167.8 (C_{2'}); 172.3 (C₁₂). Găsit, %: C, 72.80; H, 7.03; N, 7.91. C₃₂H₃₇N₃O₂S. Calculat, %: C, 72.83; H, 7.07; N, 7.96.

2-((Z)-((4aS)-3,4,4a,8,8-pentamethyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-2(1H)-ylidene)hydrazono)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazol **241** (86%), produs cristalin gălbui, p.t. 195-196°C (MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +13.79^\circ$ (c 1.5, CHCl₃). IR, ν : 748, 1021, 1196, 1387, 1486, 1571, 1605, 1624, 2926, 3113 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.92 (3H, s, H-15); 1.00 (3H, s, H-13); 1.02 (3H, s, H-14); 1.78 (3H, s, H-12); 1.80 (3H, s, H-11); 6.76 (1H, s, H-5'); 7.43-7.33 (3H, m, H-4", H-3", H-5"); 7.66 (2H, d, J 7.05, H-2", H-6"); 8.77 (s, NH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 12.9 (C₁₁); 14.5 (C₁₂); 18.0 (C₁₅); 18.7 (C₂); 21.3 (C₁₃); 25.5 (C₆); 32.8 (C₁₄); 33.4 (C₄); 36.3 (C₁); 39.2 (C₁₀); 41.4 (C₃); 48.7 (C₅); 101.0 (C_{5'}); 124.1 (C₈); 125.4 (C_{2'} și C_{6'}); 127.3 (C_{1'}); 129.5 (C_{3'} și C_{5'}); 130.1 (C_{4'}); 140.2 (C_{4'}); 156.7 (C₉); 159.4 (C₇); 169.1 (C_{2'}). Găsit, %: C, 73.19; H, 7.91; N, 10.65. C₂₄H₃₁N₃S. Calculat, %: C, 73.24; H, 7.94; N, 10.68.

2-((Z)-((4aS)-3,4,4a,8,8-pentamethyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-2(1H)-ylidene)hydrazono)-3,4-diphenyl-2,3-dihydrothiazol **242** (82%), produs cristalin, p.t. 175-176°C (MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +50.60^\circ$ (c 4.3, CHCl₃). IR, ν : 692, 731, 1079, 1346, 1454, 1547, 1570, 1657, 2915 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.83 (3H, s, H-14); 0.87 (3H, s, H-13); 0.94 (3H, s, H-15); 1.78 (3H, s, H-12); 1.96 (3H, s, H-11); 6.23 (1H, s, H-5'); 7.30-7.10 (10H, m, 2-Ph). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 13.5 (C₁₁); 14.3 (C₁₂); 17.9 (C₁₅); 18.8 (C₂); 21.2 (C₁₃); 25.1 (C₆); 32.7 (C₁₄); 33.3 (C₄); 36.6 (C₁); 39.5 (C₁₀); 41.6 (C₃); 49.1 (C₅); 102.2 (C_{5'}); 125.5 (C₈); 127.6; 128.2; 128.3; 128.4; 128.5; 128.6; 139.5; (2-Ph); 140.4 (C_{4'}); 162.5 (C₉); 168.3 (C=N); 179.2 (C₇).

Metoda generală de ciclizare a tiosemicarbazonelor 207-209

La amestecul reactant format din una dintre tiosemicarbazone **207** (321 mg, 1 mmol), **208** (397 mg, 1 mmol) sau **209** (361 mg, 1 mmol) în H₂O (6 mL) s-a adăugat Et₃N (0.5 mL, 4 mmol), iar amestecul de reacție a fost refluxat la fierbere timp de 18 ore. După finisarea reacției, la amestec s-a adăugat H₂O (10 mL), și acesta a fost extras cu CH₂Cl₂ (3x10 mL). Stratul organic a fost spălat

cu apă (10mL), uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat, iar solventul distilat în vid. Reziduul obținut a fost purificat pe coloana cromatografică impregnată cu silicagel, eluent: 2→3%, MeOH/CH₂Cl₂, obținându-se tiazolii **243-245**.

5-(((8a*S*)-2,5,5,8a-tetrametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-1-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2(3*H*)-imina **243** (75%), produs cristalin, p.t. 210-211°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{26} = -5.99^\circ$ (c 2.2, CHCl₃). IR, ν : 759, 994, 1090, 1208, 1385, 1451, 1498, 1578, 2915, 3083 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.74 (3H, s, *H*-20); 0.91 (3H, s, *H*-18); 0.89 (3H, s, *H*-19); 1.69 (3H, s, *H*-17); 1.95 (1H, t, *J* 2.70, *H*-5); 3.25 (1H, d, *J* 16.6, *H*-11); 3.36 (1H, d, *J* 16.2, *H*-11); 5.80 (1H, dd, *J* 9.6, 2.3, *H*-6); 5.89 (1H, dd, *J* 9.6, 2.9, *H*-7); 13.08; 13.20 (s, NH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 15.38 (C₂₀); 18.80 (C₂); 18.50 (C₁₇); 23.21 (C₁₈); 23.51 (C₁₁); 32.61 (C₁₉); 33.08 (C₄); 34.87 (C₁); 38.74 (C₁₀); 40.85 (C₃); 52.57 (C₅); 128.08 (C₆); 128.37 (C₈); 129.72 (C₇); 137.10 (C₉); 152.17 (C₁₂); 166.20 (C=N). Spectrul ¹⁵N RMN (CDCl₃): δ = 177, 208, 277.

N-alil-5-(((8a*S*)-2,5,5,8a-tetrametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-1-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina **244** (76%), produs cristalin, p.t. 106-107°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{26} = -53.78^\circ$ (c 0.1, CHCl₃). IR, ν : 1043, 1121, 1339, 1379, 1407, 1441, 1456, 1657, 1712, 1813, 2843, 2997, 3389 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.85 (3H, s, *H*-20); 0.94 (3H, s, *H*-18); 0.96 (3H, s, *H*-19); 1.67 (3H, s, *H*-17); 3.24 (1H, d, *J* 16.8, *H*-11); 3.40 (1H, d, *J* 16.8, *H*-11); 5.84 (1H, dd, *J* 9.4, 2.5, *H*-7); 5.88 (1H, dd, *J* 9.7, 2.9, *H*-6); 4.66-4.79 (2H, m, *H*-1'); 5.17 (1H, d, *J* 17.6, *H*-3'); 5.33 (1H, d, *J* 9.6, *H*-3'); 11.46 (s, NH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 15.6 (C₂₀); 18.3 (C₁₇); 18.8 (C₂); 22.7 (C₁₈); 23.7 (C₁₁); 32.3 (C₁₉); 34.7 (C₁); 38.7 (C₁₀); 40.6 (C₃); 45.9 (C_{1'}); 52.3 (C₅); 118.4 (C_{3'}); 128.6 (C₆); 130.4 (C₇); 129.4 (C₈); 128.9 (C_{2'}); 134.6 (C₉); 151.8 (C₁₂); 167.6 (C-N). Spectrul ¹⁵N RMN (CDCl₃): δ = 198, 275.

N-fenil-5-(((8a*S*)-2,5,5,8a-tetrametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-1-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina **245** (84%), produs cristalin, p.t. 78-79°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{26} = -41.08^\circ$ (c 0.4, CHCl₃). IR, ν : 1043, 1121, 1339, 1379, 1407, 1441, 1456, 1657, 1712, 1813, 2843, 2997, 3389 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.81 (3H, s, *H*-20); 0.94 (3H, s, *H*-18); 0.97 (3H, s, *H*-19); 1.87 (3H, s, *H*-17); 3.56 (1H, d, *J* 15.4, *H*-11); 3.66 (1H, d, *J* 16.6, *H*-11); 5.85 (1H, dd, *J* 9.7, 2.8, *H*-7); 5.91 (1H, dd, *J* 9.4, 3.0, *H*-6); 7.05 (1H, t, *J* 7.4, *H*-4'); 7.34 (2H, t, *J* 8.3, *H*-3', *H*-5'); 7.46 (2H, d, *J* 7.8, *H*-2', *H*-6'); 8.82 (s, NH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 15.3 (C₂₀); 18.3 (C₁₇); 18.8 (C₂); 22.8 (C₁₈); 32.4 (C₁₉); 35.8 (C₁); 33.9 (C₁₁); 38.9 (C₁₀); 40.7 (C₃); 52.6 (C₅); 117.4 (C_{2'} și C_{6'}); 122.7 (C_{4'}); 128.7 (C₆); 129.3 (C_{3'} și C_{5'}); 129.2 (C₇); 128.7 (C₈); 135.7 (C₉); 138.1 (C_{1'}); 156.9 (C₁₂); 159.8 (C-N). Spectrul ¹⁵N RMN (CDCl₃): δ = 83, 295.

Metoda de sinteză a acidului 7-metoxi-11-homodrim-5(6),8(9)-dien-16-oic 247

La amestecul reactant format din metoxiesterul **176** (294 mg, 1 mmol), s-a adăugat NaOH (615 mg, 11 mmol) în etanol (10 mL). Amestecul obținut a fost agitat timp de 3 ore, la temperatura de 50°C, apoi 2/3 din volumul inițial de EtOH a fost concentrat în vid, și acidulat cu 40% HCl (20 mL), apoi extras cu Et₂O (3x20 mL). Stratul eteric a fost spălat cu H₂O (30 mL), uscat pe Na₂SO₄ anhidru, iar solventul distilat în vid. Obținându-se acidul 2-((3R,8aS)-3-metoxi-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)acetic **247**.

2-((3R,8aS)-3-metoxi-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)acetic acidul **247**, (89%), produs uleios, $[\alpha]_D^{20} = +50.6^\circ$ (c 2.4, CHCl₃). IR, ν : 736, 1070, 1376, 1459, 1626, 1704, 2927 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.84 (3H, s, H-20); 0.89 (3H, s, H-18, H-19); 0.98 (1H, s, H-5); 1.68 (3H, s, H-17); 3.00 (1H, d, J 17.2, H-11) și 3.09 (1H, d, J 16.7, H-11); 3.39 (3H, s, COCH₃); 3.47 (1H, d, J 2.5, H-7). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 17.9 (C₁₇); 17.9 (C₂₀); 18.7 (C₂); 21.6 (C₁₉); 22.4 (C₆); 32.8 (C₁₈); 32.8 (C₁₁); 33.2 (C₄); 35.6 (C₁); 39.4 (C₁₀); 41.1 (C₃); 45.7 (OCH₃); 56.4 (C₅); 79.4 (C₇); 129.9 (C₈); 139.2 (C₉); 176.7 (C=O).

Metoda generală de ciclizare a acizilor 206, 246 și 247

La amestecul reactant format din unul dintre acizi: **206** (248 mg, 1 mmol), **246** (280 mg, 1 mmol), **247** (250 mg, 1 mmol), s-a adăugat trifenilfosfina (Ph₃P) (786 mg, 3 mmol) și trietilamina (Et₃N) (0.16 mL, 1.2 mmol) în tetraclorura de carbon (7 mL). Amestecul obținut a fost agitat la baia de gheață, timp de 10 min., apoi s-a adăugat 2-aminotiofenolul (150 mg, 1.2 mmol) dizolvat în CCl₄ (3 mL), la reflux timp de 4 ore, după care solventul a fost distilat în vid. Reziduul obținut a fost purificat pe coloana cromatografică impregnată cu silicagel, eluent: CH₂Cl₂, obținându-se benzotiazolii **248-251**.

2-(((1R,2S)-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidronaftalen-1-il)metil)benzo[d]tiazol **248** (27%), produs cristalin, p.t. 58-59°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +7.63^\circ$ (c 3.2, CHCl₃). IR, ν : 737, 763, 1122, 1311, 1377, 1433, 1454, 1505, 1713, 2920, 3059 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.92 (3H, s, H-17); 1.05 (3H, s, H-20); 1.01 (3H, s, H-18); 1.02 (3H, s, H-19); 3.27 (1H, d, J 15.0, H-11); 3.32 (1H, d, J 15.0, H-11); 7.32 (1H, td, J 7.8, 1.2, H-6'); 7.43 (1H, td, J 7.0, 1.2, H-7'); 7.83 (1H, dm, J 8.0, H-5'); 7.96 (1H, dm, J 8.0, H-8'). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 16.2 (C₁₇); 20.1 (C₂); 21.4 (C₂₀); 24.9 (C₆); 27.8 (C₁₉); 28.3 (C₁₈); 26.6 (C₁); 27.0 (C₇); 34.5 (C₈); 34.7 (C₄); 39.6 (C₃); 42.1 (C₁₁); 42.8 (C₉); 121.3 (C_{5'}); 122.5 (C_{8'}); 124.5 (C_{6'}); 125.6 (C_{7'}); 130.8 (C₁₀); 135.8 (C_{9'}); 139.4 (C₅); 152.1 (C_{4'}); 169.5 (C_{2'}). Spectrul ¹⁵N RMN (CDCl₃): δ = 303.

2-(((3R,8aS)-3-metoxi-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)metil)benzo[d]tiazol **249** (49%), produs uleios, $[\alpha]_D^{20} = +78.26^\circ$ (c 0.6, CHCl₃). IR, ν : 729, 758, 1080, 1373, 1456, 1509, 1759, 2926 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.86 (3H, s,

H-20), 0.90 (1H, d, *J* 3.7, *H*-5); 0.92 (3H, s, *H*-18); 0.98 (3H, s, *H*-19); 1.82 (3H, s, *H*-17); 3.39 (3H, s, OMe); 3.51 (1H, t, *J* 2.7, *H*-7); 3.88 (2H, t, *J* 17.6, *H*-11); 7.31 (1H, dt, *J* 7.5, *J* 1.0, *H*-6'); 7.42 (1H, dt, *J* 7.7, *J* 1.0, *H*-7'); 7.78 (1H, d, *J* 7.8, *H*-5'); 7.93 (1H, d, *J* 8.0, *H*-8'). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 18.6 (C_{17}); 18.7 (C_2); 21.7 (C_{19}); 22.7 (C_6); 32.8 (C_{18}); 32.8 (C_{11}); 32.9 (C_4); 36.0 (C_1); 39.3 (C_{10}); 41.2 (C_3); 46.0 (OMe); 56.9 (C_5); 79.3 (C_7); 121.4 (C_5'); 122.3 (C_8'); 124.4 (C_6'); 125.7 (C_7'); 131.2 (C_8); 135.3 (C_9); 142.5 (C_4'); 153.4 (C_9'); 173.6 (C_2'). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 301.

2-(((8a*S*)-2,5,5,8a-tetrametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-1-il)metil)benzo[d]tiazol **250** (55%), produs uleios gălbui, $[\alpha]_D^{20} = -260.94^\circ$ (*c* 0.59, CHCl_3). IR, ν : 729, 757, 1369, 1456, 1508, 1726, 2924 cm^{-1} . Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.88 (3H, s, *H*-20); 0.95 (3H, s, *H*-18); 0.97 (3H, s, *H*-19); 1.87 (3H, s, *H*-17); 2.16 (1H, t, *J* 2.9, *H*-5); 3.86 (1H, d, *J* 16.7, *H*-11); 3.96 (1H, d, *J* 16.7, *H*-11); 5.88 (1H, dd, *J* 9.5, 2.5, *H*-6); 5.95 (1H, dd, *J* 9.5, 3.0, *H*-7); 7.33 (1H, ddd, *J* 7.5, 7.2, 1.1, *H*-6'); 7.44 (1H, ddd, *J* 8.1, 7.2, 1.2, *H*-7'); 7.82 (1H, dm, *J* 8.3, *H*-5'); 7.96 (1H, dm, *J* 8.1, *H*-8'). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 15.5 (C_{20}); 18.5 (C_{17}); 18.7 (C_2); 22.6 (C_{19}); 32.3 (C_{18}); 32.9 (C_4); 35.1 (C_1); 32.1 (C_{11}); 39.2 (C_{10}); 40.7 (C_3); 52.9 (C_5); 121.4 (C_5'); 122.4 (C_8'); 124.4 (C_6'); 125.7 (C_7'); 128.7 (C_6); 129.1 (C_7); 129.1 (C_8); 139.8 (C_9); 139.8 (C_9'); 153.6 (C_4'); 174.0 (C_2'). ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 303.

2-(((8a*S*)-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)metil)benzo[d]tiazol **251** (5%), produs cristalin, $[\alpha]_D^{20} = +28.62^\circ$ (*c* 0.2, CHCl_3). IR, ν : 729, 757, 1014, 1124, 1146, 1293, 1376, 1435, 1456, 1506, 1577, 1694, 2865, 2926 cm^{-1} . Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.84 (3H, s, *H*-18); 0.90 (3H, s, *H*-19); 1.02 (3H, s, *H*-20); 1.25 (1H, dd, *J* 12.5, 2.0, *H*-5); 1.70 (3H, s, *H*-17); 3.83 (1H, d, *J* 17.2, *H*-11); 3.90 (1H, d, *J* 17.2, *H*-11); 7.32 (1H, ddd, *J* 7.9, 7.3, 1.1, *H*-6'); 7.43 (1H, ddd, *J* 8.2, 7.3, 1.3, *H*-7'); 7.81 (1H, ddd, *J* 7.9, 1.3, 0.5, *H*-5'); 7.94 (1H, d, *J* 8.2, *H*-8'). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 18.8 (C_6); 18.9 (C_2); 20.3 (C_{20}); 20.7 (C_{17}); 21.6 (C_{19}); 32.8 (C_{11}); 33.1 (C_{18}); 33.1 (C_4); 33.6 (C_7); 36.6 (C_1); 39.1 (C_{10}); 41.6 (C_3); 51.8 (C_5); 121.3 (C_5'); 122.4 (C_8'); 124.3 (C_6'); 125.6 (C_7'); 131.2 (C_8); 135.4 (C_9'); 137.6 (C_9); 153.8 (C_4'); 175.4 (C_2'). ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 299. Spectrul de masă: (EI, 70 eV), *m/z* (*I* rel, %): 339 (M^+ , 59.4), 340 (15.2), 324 (100), 296 (1.98), 268 (2.39), 254 (7.69), 240 (4.14), 228 (4.17), 201 (11.95), 191 (1.23), 186 (6.74), 175 (8.42), 162 (4.11), 149 (29.35), 136 (9.32), 121 (5.43), 119 (8.40), 105 (12.0), 95 (3.93), 91 (11.50), 77 (6.37), 69 (6.73), 55 (7.26), 41 (11.8), 39 (2.1).

Metoda generală de cuplare cu 2-aminobenzotiazol

La amestecul reactant format din $(\text{COCl})_2$ (0.95 mL, 11 mol) în C_6H_6 anhidru (2.5 mL), s-a adăugat soluția alcătuită din unul dintre acizii: **206** (248 mg, 1 mmol), **246** (250 mg, 1 mmol),

247 (280 mg, 1 mmol), **250** (250 mg, 1 mmol) sau **257** (250 mg, 1 mmol) în benzen anhidru (2.5 mL). Produsul de reacție a fost agitat la temperatura camerei, ulterior refluxat timp de o oră. Excesul de benzen și clorură de oxalil a fost distilat la presiune redusă. La produsul format s-a adăugat 2-aminobenzotiazolul (225 mg, 1.5 mmol) în clorură de metilen (10 mL), amestecul obținut a fost agitat la temperatura camerei, timp de 3 ore, și ulterior refluxat timp de 4 ore pentru acizii **206** și **247**, iar pentru acizii **246** și **255** – 10 și 5 ore respectiv. Produsul obținut a fost purificat pe coloana cromatografică impregnată cu silicagel, eluent: 1→2%, MeOH/CH₂Cl₂, cu formarea benzotiazolilor **260-263**.

N-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-((8a*S*)-2,5,5,8a-tetrametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-1-il)acetamida **260** (52%), produs cristalin, p.t. 83-84°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = -172.5^\circ$ (c 0.1, CHCl₃). IR, ν : 728, 755, 908, 1147, 1267, 1343, 1442, 1536, 1599, 1702, 2925, 3178. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.84 (3H, s, H-20); 0.95 (3H, s, H-19); 0.95 (3H, s, H-18); 1.82 (3H, s, H-17); 2.09 (1H, t, *J* 2.2, H-5); 3.21 (1H, d, *J* 17.3, H-11); 3.42 (1H, d, *J* 17.0, H-11); 5.96-5.89 (2H, m, H-6, H-7); 7.31 (1H, dt, *J* 1.0, 0.8, H-6'); 7.44 (1H, dt, *J* 1.2, 1.0, H-7'); 7.75 (1H, d, *J* 8.2, H-5'); 7.82 (1H, dd, *J* 7.87, 0.47, H-8'); 9.58 (1H, s.l., NH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 15.0 (C₂₀); 18.7 (C₂); 18.4 (C₁₇); 22.8 (C₁₉); 32.2 (C₁₈); 33.0 (C₄); 35.0 (C₁); 35.3 (C₁₁); 39.1 (C₁₀); 40.5 (C₃); 52.9 (C₅); 120.7 (C_{5'}); 121.4 (C_{8'}); 124.0 (C_{6'}); 126.3 (C_{7'}); 128.8 (C₆); 129.5 (C₇); 130.9 (C₉); 135.7 (C₈); 132.1 (C_{4'}); 148.0 (C_{9'}); 157.9 (C_{2'}); 169.9 (C₁₂). ¹⁵N RMN (CDCl₃): δ = 139, 254.

N-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-((8a*S*)-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)acetamida **261** (45%), produs cristalin, p.t. 84-85°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +102.5^\circ$ (c 2.0, CHCl₃). IR, ν : 727, 755, 883, 907, 975, 1018, 1152, 1267, 1334, 1379, 1443, 1533, 1600, 1704, 1773, 2927, 3175, 3365 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.84 (3H, s, H-19); 0.91 (3H, s, H-18); 0.94 (3H, s, H-20); 1.25 (1H, dd, *J* 12.6, 1.9, H-5); 1.69 (3H, s, H-17); 2.12 (1H, dd, *J* 18.0, 6.4, H-7); 2.25 (1H, ddd, *J* 18.4, 11.2, 7.4, H-7); 3.18 (1H, d, *J* 17.6, H-11); 3.35 (1H, d, *J* 17.6, H-11); 7.32 (1H, ddd, *J* 8.0, 7.3, 1.0, H-7'); 7.44 (1H, ddd, *J* 8.0, 7.3, 1.2, H-6'); 7.78 (1H, d, *J* 8.0, H-5'); 7.82 (1H, ddd, *J* 8.0, 1.2, 0.6, H-8'); 9.30 (1H, s.l., NH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 18.72 (C₆); 18.78 (C₂); 19.71 (C₂₀); 20.36 (C₁₇); 21.60 (C₁₉); 33.07 (C₁₈); 33.26 (C₄); 33.49 (C₇); 35.85 (C₁₁); 36.31 (C₁); 38.79 (C₁₀); 41.27 (C₃); 51.53 (C₅); 120.68 (C_{5'}); 121.49 (C_{8'}); 124.01 (C_{7'}); 126.34 (C_{6'}); 132.12 (C_{9'}); 133.03 (C₉); 134.23 (C₈); 148.02 (C_{4'}); 158.37 (C_{2'}); 170.43 (C₁₂). ¹⁵N RMN (CDCl₃): δ = 137 (NH); 257 (C=N). Spectrul de masă: (EI, 70 eV), *m/z* (I rel, %): 382 (M⁺, 18.5), 232 (100), 217 (9.84), 207 (3.09), 189 (4.78), 177 (32.5), 161 (4.90), 151 (56.4), 135 (5.40), 12 (5.88), 119 (8.32), 105 (13.8), 91 (13.2), 81 (5.34), 79 (8.30), 69 (10.0), 55 (9.78), 41 (10.6).

N-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-((3*R*,8*aS*)-3-metoxi-2,5,5,8*a*-tetrametil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il)acetamida **262** (40%), produs cristalin, p.t. 78-79°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +99.96^\circ$ (c 2.0, CHCl₃). IR, ν : 728, 755, 1076, 1264, 1341, 1441, 1538, 1600, 1697, 2926, 3182 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.85 (3H, s, *H*-20); 0.91 (3H, s, *H*-18); 0.97 (3H, s, *H*-19); 1.77 (3H, s, *H*-17); 3.22 (1H, d, *J* 17.4, *H*-11); 3.32 (1H, d, *J* 17.4, *H*-11); 3.39 (3H, s, OMe); 3.50 (1H, d, *J* 5.6, *H*-7); 7.30 (1H, dt, *J* 7.5, 0.9, *H*-6'); 7.42 (1H, dt, *J* 7.6, 1.0, *H*-7'); 7.77 (1H, d, *J* 8.0, *H*-5'); 7.80 (1H, d, *J* 7.7, *H*-8'); 9.91 (1H, s.l., NH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 18.2 (C₂₀); 18.3 (C₁₇); 18.7 (C₂); 21.7 (C₁₉); 22.4 (C₆); 32.7 (C₁₈); 32.8 (C₄); 35.7 (C₁₁); 35.8 (C₁); 39.6 (C₁₀); 40.9 (C₃); 45.5 (OMe); 56.8 (C₅); 78.9 (C₇); 120.8 (C_{5'}); 121.4 (C_{8'}); 123.9 (C_{6'}); 126.2 (C_{7'}); 132.7 (C₈); 138.9 (C₉); 132.1 (C_{4'}); 148.1 (C_{9'}); 158.2 (C_{2'}); 169.6 (C₁₂). ¹⁵N RMN (CDCl₃): δ = 140, 259.

N-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-((1*S*,8*aS*)-5,5,8*a*-trimetil-2-metilenedecahidronaftalen-1-il)acetamida **263** (84%), produs cristalin, p.t. 99-100°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = -34.2^\circ$ (c 2.0, CHCl₃). IR, ν : 750, 884, 998, 1018, 1135, 1157, 1215, 1270, 1292, 1324, 1332, 1365, 1383, 1457, 1542, 1599, 1644, 1697, 2932, 3063, 3178 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.45 (3H, s, *H*-20); 0.75 (3H, s, *H*-19); 0.84 (3H, s, *H*-18); 1.08 (1H, dd, *J* 12.6, 2.5, *H*-5); 1.25 (1H, dd, *J* 13.0, 4.4, *H*-6); 1.68 (1H, dm, *J* 13.0, *H*-6); 2.05 (1H, td, *J* 13.0, 5.1, *H*-7); 2.34 (1H, ddd, *J* 13.0, 4.0, 2.1, *H*-7); 2.45 (1H, dd, *J* 11.2, 10.3, *H*-9); 2.47 (1H, dd, *J* 26.2, 10.3, *H*-11); 2.63 (1H, dd, *J* 26.2, 11.2, *H*-11); 4.22 (1H, s, *H*-13); 4.38 (1H, s, *H*-13); 7.32 (1H, ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.0, *H*-7'); 7.44 (1H, ddd, *J* 8.2, 7.1, 1.1, *H*-6'); 7.81 (1H, dd, *J* 8.2, 1.0, *H*-5'); 7.84 (1H, dd, *J* 8.1, 1.1, *H*-8'); 11.47 (1H, s.l., NH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 14.29 (C₂₀); 19.18 (C₂); 21.63 (C₁₉); 23.90 (C₆); 32.80 (C₁₁); 33.43 (C₄); 33.46 (C₁₈); 37.48 (C₇); 38.91 (C₁); 41.83 (C₃); 52.15 (C₉); 55.03 (C₅); 106.54 (C₁₇); 120.60 (C_{5'}); 121.66 (C_{8'}); 123.97 (C_{7'}); 126.31 (C_{6'}); 132.05 (C_{9'}); 147.82 (C_{4'}); 148.71 (C₈); 159.65 (C_{2'}); 171.82 (C₁₂). ¹⁵N RMN (CDCl₃): δ = 251 (C=N).

Metoda generală de cuplare cu *p*-toluidina (Metoda I)

La amestecul reactant format din (COCl)₂ (0.95 mL, 11 mmol) în C₆H₆ anhidru (5 mL), s-a adăugat soluția formată din unul dintre acizii: **206** (248 mg, 1 mmol), **246** (250 mg, 1 mmol) sau **247** (280 mg, 1 mmol) în benzen anhidru (2.5 mL), s-a agitat timp de o oră, urmând refluxul pe aceeași durată. Excesul de benzen și clorură de oxalil a fost distilat în vid. La produsul format s-a adăugat *p*-toluidina (160 mg, 1.5 mmol) în clorură de metilen (10 mL), amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei, timp de 5 ore, și refluxat timp de 10-12 ore. Sedimentul format se filtrează, se spală cu CH₂Cl₂ și se usucă în vid. Produsul obținut a fost cromatografiat pe coloană cu silicagel, eluent: 2% MeOH/CH₂Cl₂, obținându-se amidele **264-266**.

Metoda generală de cuplare cu *p*-toluidina (Metoda II)

La amestecul reactant format din unul dintre acizii: **206** (248 mg, 1 mmol) sau **247** (280 mg, 1 mmol), s-a adăugat biciclocarbodiimida (DCC) (412 mg, 2 mmol) și 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP) (244 mg, 2 mmol) în clorura de metilen (8 mL), urmând agitarea timp de zece ore. După care sedimentul format s-a filtrat, iar solventul a fost distilat la presiune redusă. Reziduul obținut purificat pe coloana cromatografică impregnată cu silicagel, eluent: CH₂Cl₂, obținându-se amidele **264** și **266**.

*2-((8a*S*)-2,5,5,8a-tetrametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-1-il)-N-(*p*-tolil)acetamida* **264** (76%), produs cristalin, p.t. 69-70°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = -155.56^\circ$ (*c* 0.69, CHCl₃). IR, ν : 817, 1177, 1245, 1351, 1454, 1513, 1542, 1607, 1653, 2927, 3292 cm⁻¹. *Spectrul* ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.88 (3H, s, *H*-20); 0.98 (3H, s, *H*-19); 1.0 (3H, s, *H*-18); 1.84 (3H, s, *H*-17); 2.05 (1H, t, *J* 2.5, *H*-5); 2.33 (3H, s, *H*-7'); 3.10 (1H, d, *J* 16.9, *H*-11); 3.33 (1H, d, *J* 16.9, *H*-11); 5.92 (1H, dd, *J* 9.4, 2.4, *H*-6); 5.98 (1H, dd, *J* 9.5, 2.7, *H*-7); 7.14 (2H, d, *J* 8.2, *H*-2', *H*-6'); 7.34 (2H, d, *J* 8.4, *H*-3', *H*-5'). *Spectrul* ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 15.10 (C₁₇); 18.74 (C₂); 20.88 (C₇); 21.72 (C₁₉); 32.49 (C₁₈); 33.07 (C₄); 18.35 (C₂₀); 34.85 (C₁); 36.52 (C₁₁); 39.20 (C₁₀); 40.80 (C₃); 53.59 (C₅); 129.04 (C₇); 119.9 (C₂' și C₆'); 128.99 (C₆); 129.51 (C₃' și C₅'); 138.18 (C₁'); 129.96 (C₈); 135.18 (C₉); 169.14 (C₁₂). ¹⁵N RMN (CDCl₃): δ = 125.

*2-((8a*S*)-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)-N-*p*-tolilacetamida* **265** (54%), produs cristalin, p.t. 152-153°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +132.64^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃). IR, ν : 733, 818, 908, 1171, 1248, 1346, 1405, 1458, 1516, 1603, 1661, 2867, 2927, 3293 cm⁻¹. *Spectrul* ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.85 (3H, s, *H*-19); 0.92 (3H, s, *H*-18); 0.99 (3H, s, *H*-20); 1.17 (1H, dd, *J* 12.6, 1.9, *H*-5); 1.68 (3H, s, *H*-17); 2.31 (3H, s, *H*-7'); 3.04 (1H, d, *J* 17.5, *H*-11); 3.22 (1H, d, *J* 17.5, *H*-11); 7.13 (2H, d, *J* 8.2, *H*-3', *H*-5'); 7.35 (2H, d, *J* 8.3, *H*-2', *H*-6'); 7.57 (1H, s.l., NH). *Spectrul* ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 18.82 (C₆); 18.90 (C₂); 20.08 (C₂₀); 20.31 (C₁₇); 29.92 (C₇); 21.71 (C₁₉); 33.30 (C₁₈); 33.44 (C₄); 33.71 (C₇); 36.26 (C₁); 37.18 (C₁₁); 39.00 (C₁₀); 41.59 (C₃); 52.41 (C₅); 119.99 (C₂' și C₆'); 129.53 (C₃' și C₅'); 132.06 (C₈); 133.97 (C₄); 135.30 (C₁); 136.43 (C₉); 169.57 (C₁₂). ¹⁵N RMN (CDCl₃): δ = 127 (NH). *Spectrul* de masă (EI, 70 eV), *m/z* (*I* rel, %): 339 (M⁺, 20.6), 324 (7.09), 296 (0.45), 254 (20.4), 232 (6.47), 217 (6.76), 191 (9.06), 190 (12.8), 175 (18.3), 163 (12.5), 149 (37.8), 135 (6.14), 133 (8.00), 131 (1.74), 121 (11.5), 119 (11.2), 107 (100), 91 (23.4), 79 (14.3), 69 (10.5), 65 (5.84), 55 (13.2), 41 (15.0).

*2-((3*R*,8a*S*)-3-metoxi-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)-N-*p*-tolilacetamida* **266** (94%), produs cristalin, p.t. 153-154°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +70.2^\circ$ (*c* 0.39, CHCl₃). IR, ν : 816, 1086, 1243, 1310, 1448, 1536, 1571, 1624, 2928, 3322 cm⁻¹. *Spectrul* ¹H RMN

(CDCl₃): δ = 0.86 (3H, s, H-20); 0.92 (3H, s, H-19); 0.95 (3H, s, H-18); 1.78 (3H, s, H-17); 2.30 (3H, s, H-7'); 3.05 (1H, d, J 18.1, H-11); 3.22 (1H, J 18.1, H-11); 3.39 (3H, s, OMe); 3.48 (1H, d, J 2.6, H-7); 7.11 (2H, d, J 8.2, H-2', H-6'); 7.35 (2H, d, J 8.4, H-3', H-5'); 7.70 (1H, s, NH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 18.2 (C₂₀); 18.7 (C₁₇); 18.6 (C₂); 20.8 (C₇); 21.7 (C₁₉); 22.4 (C₆); 32.8 (C₁₈); 32.9 (C₄); 35.5 (C₁); 37.0 (C₁₁); 39.7 (C₁₀); 41.2 (C₃); 46.0 (OMe); 56.8 (C₅); 79.0 (C₇); 120.2 (C₂' și C₆'); 129.3 (C₃' și C₅'); 132.0 (C₈); 133.3 (C₄'); 135.2 (C₉); 140.8 (C₁'); 168.6 (C₁₂). ¹⁵N RMN (CDCl₃): δ = 128.

Metoda generală de tionare a amidelor 264-266

La amestecul reactant format din amida **264** (337 mg, 1 mmol), **265** (339 mg, 1 mmol) sau **266** (369 mg, 1 mmol), s-a adăugat reagentul Lawesson (203 mg, 0.5 mmol) în toluen (8 mL). Amestecul reactant a fost refluxat timp de 48-50 ore, solventul distilat în vid. Produsul obținut a fost purificat pe coloana cromatografică impregnată cu silicagel, eluent: 2→4% MeOH/CH₂Cl₂. În cazul amidei **266** s-a obținut compusul ciclic **267**, iar în cazul amidei **266** s-a format un amestec din amida **264** și **267**, și tioamida **268**.

(9a*S*)-6,6,9a-trimetil-3-(*p*-tolil)-3,3a,5a,6,7,8,9,9a-octahidro-1*H*-benzo[*e*]indol-2(9*bH*)-tiona **267** (52%), produs cristalin, p.t. 103-104°C, $[\alpha]_D^{20}$ = +155.73° (*c* 0.83, CHCl₃). IR, ν : 817, 1033, 1097, 1365, 1454, 1502, 1600, 1625, 2917 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.91 (3H, s, H-19); 0.95 (3H, s, H-18); 1.02 (3H, s, H-17); 1.63 (3H, s, H-20); 1.73 (1H, s, H-5); 1.96 (1H, d, J 8.2, H-9); 2.33 (3H, s, H-7'); 3.14 (1H, d, J 17.5) și 3.25 (1H, dd, J 17.5, J 8.2, H-11); 5.72 (1H, d, J 2.1 H-6); 5.74 (1H, d, J 1.1 H-7); 6.85 (2H, d, J 8.2, H-2' și H-6'); 7.13 (2H, d, J 8.0, H-3' și H-5'). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): 14.4 (C₁₇); 18.1 (C₂); 20.9 (C₇); 21.6 (C₁₉); 32.4 (C₄); 33.8 (C₁₈); 33.9 (C₂₀); 37.6 (C₁ și C₁₀); 40.7 (C₁₁); 40.9 (C₃); 51.8 (C₅); 58.2 (C₉); 59.1 (C₈); 119.9 (C₂' și C₆'); 126.7 (C₆); 129.5 (C₃' și C₅'); 130.5 (C₇); 144.8 (C₁'); 175.8 (C=O). Spectrul ¹⁵N RMN (CDCl₃): δ = 293.

2-((8a*S*)-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)-*N-p*-toliletantioamida **268** (50%), produs cristalin, p.t. 104-105°C, $[\alpha]_D^{20}$ = +45.63° (*c* 0.5, CHCl₃). IR, ν : 730, 826, 852, 908, 998, 1056, 1066, 1267, 1395, 1406, 1453, 1516, 1599, 2052, 2214, 2972, 2987, 3147, 3246 cm⁻¹. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.86 (3H, s, H-19); 0.91 (3H, s, H-18); 1.00 (3H, s, H-20); 1.15 (1H, dd, J 12.6, 2.0, H-5); 1.67 (3H, s, H-17); 2.36 (3H, s, H-7'); 7.22 (2H, d, J 8.4, H-3', H-5'); 3.71 (2H, s, H-11); 7.49 (2H, d, J 8.4, H-2', H-6'); 9.03 (1H, s, HN). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 18.73 (C₂); 18.79 (C₆); 20.08 (C₂₀); 20.23 (C₁₇); 21.07 (C₇); 21.62 (C₁₉); 33.22 (C₁₈); 33.39 (C₄); 33.58 (C₇); 36.23 (C₁); 39.19 (C₁₀); 41.65 (C₃); 47.82 (C₁₁); 52.51 (C₅); 123.83 (C₂' și C₆'); 129.47 (C₃' și C₅'); 134.19 (C₈); 136.17 (C₄); 136.80 (C₉); 136.91 (C₁'); 200.86 (C=S). Spectrul de masă (EI, 70 eV), *m/z* (I rel, %): 355 (M⁺, 16.6), 340 (19.4), 322 (100), 306

(2.42), 281 (5.91), 270 (1.84), 249 (2.49), 232 (2.36), 216 (6.24), 207 (11.1), 202 (3.02), 191 (4.67), 175 (6.37), 165 (5.85), 149 (12.1), 143 (3.33), 132 (6.93), 129 (4.01), 123 (6.49), 121 (7.73), 119 (9.77), 107 (29.2), 105 (13.9), 95 (6.73), 91 (23.6), 79 (5.44), 77 (8.74), 69 (6.73), 65 (5.69), 55 (8.70), 41 (10.59).

Metoda de ciclizare a carbotioamidei 268 cu fericianura de potasiu

La amestecul reactant format din carbotioamida **268** (355 mg, 1 mmol), într-o cantitate minimă de etanol (9 mL), s-a adăugat soluția de 30% NaOH (1.0 mL, 7.5 mmol), apoi diluată cu etanol (20 mL) până la obținerea soluției de 10% NaOH, la agitare timp de 5 min. Amestecul obținut a fost adăugat porționat la soluția formată din $K_3[Fe(CN)_6]$ (1.301 g, 3.96 mmol) în H_2O (1.65 mL) la agitare, la temperatura de 85°C timp de 5 ore. După finisarea reacției solventul a fost distilat în vid și reziduul format a fost extras cu CH_2Cl_2 (2x20 mL). Extractul organic a fost spălat cu H_2O (2x20 mL), uscat pe $MgSO_4$ iar solventul înlăturat, cu formarea produsului solid portocaliu. Produsul obținut a fost cromatografiat pe coloană cu silicagel, eluent: CH_2Cl_2 , obținându-se compusul **269**.

(Z)-4-metil-N-((3aR,9aS)-3a,6,6,9a-tetrametil-4,5,5a,6,7,8,9,9a-octahidronafto[2,1-b]tiofen-2(3aH)-iliden)anilina **269** (41%), produs uleios gălbui, $[\alpha]_D^{20} = -92.68^\circ$ (c 2.0, $CHCl_3$). IR, ν : 730, 824, 851, 909, 1004, 1127, 1147, 1169, 1201, 1249, 1306, 1379, 1451, 1504, 1594, 1618, 2868, 2927 cm^{-1} . Spectrul 1H RMN ($CDCl_3$): $\delta = 0.89$ (3H, s, H-19); 0.91 (3H, s, H-18); 1.07 (1H, dd, J 12.5, 2.5, H-5); 1.23 (3H, s, H-20); 1.72 (3H, s, H-17); 2.33 (3H, s, H-7'); 6.20 (1H, s, H-11), 7.0 (2H, d, J 8.0, H-3', H-5'); 7.15 (2H, d, $J=8.0$, H-2', H-6'). Spectrul ^{13}C RMN ($CDCl_3$): $\delta = 18.65$ (C_6); 19.67 (C_{20}); 19.93 (C_2); 21.0 ($C_{7'}$); 21.57 (C_{18}); 29.43 (C_{17}); 33.31 (C_{19}); 34.03 (C_4); 39.06 (C_1); 41.24 (C_{10}); 41.75 (C_3); 43.26 (C_7); 55.19 (C_5); 62.97 (C_8); 120.50 (C_2 și C_6); 123.61 (C_{11}); 129.62 (C_3 și C_5); 134.06 (C_4); 149.03 ($C_{1'}$); 170.54 (C_{12}); 176.60 (C_9). ^{15}N RMN ($CDCl_3$): $\delta = 191$. Spectrul de masă (EI, 70 eV), m/z (I rel, %): 353 (M^+ , 100).

3.5. Activitatea antimicrobiană a compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale 1,3- tiazolice, 1,3,4-tiadiazolice și benzotiazolice

A fost testată activitatea antimicrobiană a unei serii din 33 compuși di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice, 1,3,4-tiadiazolice și benzotiazolice, dintre care 4 sunt compuși dinorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice (Fig. 3.1, Fig. 3.4), 9 compuși trinorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice (Fig. 3.2, Fig. 3.5), 2 compuși tetranorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice (Fig. 3.6), 2 compuși pentanorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice (Fig. 3.6), 3 compuși tetranorlabdanici cu unități structurale 1,3,4-tiadiazolice (Fig. 3.7) și 13 compuși tetranorlabdanici cu unități structurale benzotiazolice (Fig. 3.8, Fig. 3.10, Fig. 3.11). Compușii noi sintetizați, descriși în subcapitolul 3.1, 3.2 și 3.3 au

fost testați *in vitro* pe cinci tulpini de fungi (*Aspergillus niger*, *Fusarium solani*, *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium frequentans*, *Alternaria alternata*) și două specii de bacterii, Gram-pozitive și Gram-negative (*Bacillus sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*) [196]. Rezultatele testării *in vitro* a activității antimicrobiene a compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice, 1,3,4-tiadiazolice și benzotiazolice sunt redată în Tabelul 3.1. și Tabelul 3.2.

Tabelul 3.1. Rezultatele testării *in vitro* a activității antifungice și antibacteriene a compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice, 1,3,4-tiadiazolice și benzotiazolice

Compus	Concentrația minimă inhibitorie (μg/mL)						
	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Fusarium solani</i>	<i>Penicillium chrysogenum</i>	<i>Penicillium frequentans</i>	<i>Alternaria alternata</i>	<i>Bacillus sp.</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
220	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
221	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
222	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
223	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
224	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
231	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
232	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
233	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
234	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
235	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
236	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
237	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
238	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
239	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
240	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
241	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
242	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
243	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125	2.5	2.5
244	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
245	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
248	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
249	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
250	2	2	2	2	2	32	32
251	32	32	32	32	32	192	192
260	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	3	3

261	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
262	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
263	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
264	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
265	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
266	>32	>32	>32	>32	>32	>256	>256
267	1	1	1	1	1	24	24
268	16	16	16	16	16	128	128
Caspofungina	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	-	-
Kanamicina	-	-	-	-	-	4	4

Dintre compușii testați di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice numai 2-amino-tiadiazolul **243**, obținut în premieră, a demonstrat cea mai înaltă activitate antimicrobiană și a fost brevetat în calitate de compus ce posedă proprietăți antifungice pronunțate [197].

Invenția *5-(Homodrim-6,8-dien-11-il)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-imina* **243** cu proprietăți antifungice a obținut două Medalii de Aur, una la Salonul Internațional de Invenții și Inovații „TRAIAN VUIA” Timișoara, ediția a VII-a, care și-a desfășurat lucrările în perioada 06-08 octombrie 2021, alta la “Expoziția Internațională Specializată INFOINVENT” ediția a XVII-a, 17-20 noiembrie 2021, (Chișinău, Republica Moldova).

Compusul **260** a demonstrat activitate antifungică bună cu valorile concentrației minime inhibitorie (CMI) egale cu 0.25 μg/mL, valorile fiind comparabile cu compusul de referință Caspofungina (0.25 μg/mL), și activitate antibacteriană bună cu valorile CMI egale cu 3 μg/mL, comparabile cu compusul de referință Kanamicina (4 μg/mL).

3.6. Concluzii la capitolul III

1. În premieră a fost elaborată metoda de condensare-ciclizare pentru 5 compuși di- și trinorlabdanici folosind tiouree și iod, structura căroră a fost determinată în baza datelor spectrale, cu stabilirea mecanismului de formare a unității structurale 2-amino-1,3-tiazolice.
2. A fost realizată sinteza a 8 compuși noi, pornind de la tiosemicarbazonele di- și trinorlabdanice intermediare importante obținute din cetone, care prin reacția de heterociclizare au fost transformate în compuși di- și trinorlabdanici cu unitate structurală 1,3-tiazolică.

3. Pornind de la acidul 13,14,15,16-tetranorlabd-6(7),8(9)-dien-12-oic **206**, au fost sintetizate tiosemicarbazonele intermediare importante, din care au fost obținuți 3 compuși tetranorlabdanici cu unitate structurală 1,3,4-tiadiazolică.
4. Au fost elaborate metode noi de sinteză a compușilor tetranorlabdanici cu unitate structurală 1,3-benzotiazolică, folosind în calitate de substrat acizii norlabdanici. Prima metodă implică formarea ciclului benzotiazolic prin ciclizarea intramoleculară a acizilor cu 2-aminotiofenolul. În cazul acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomo-farnesenic **246** un compus cu schelet regrupat **248** a fost izolat ca produs majoritar și a fost stabilit mecanismul de formare a acestuia. Cea de-a doua metodă de sinteză implică condensarea fragmentului benzotiazolic propriu-zis cu acizii tetranorlabdanici, prin intermediul cloranhidridele respective, obținute *in situ*.
5. O altă metodă de sinteză constă în formarea amidelor din acizii carboxilici prin două căi. Prima cale include reacția de cuplare a cloranhidridelor acizilor cu *p*-toluidina cu formarea amidelor respective, a doua cale implică reacția directă de cuplare a acizilor terpenici cu *p*-toluidina, cu formarea amidelor respective, urmată de tionarea amidelor cu reagentul Lawesson și ciclizarea ulterioară a tioamidelor. Reacția de tionare a amidei **264** a decurs într-un mod inedit, obținându-se tioamida ciclică **267** cu structură neordinară.
6. A fost testată activitatea antimicrobiană a 33 compuși noi pe cinci tulpini de fungi (*Aspergillus niger*, *Fusarium solani*, *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium frequentans*, *Alternaria alternata*) și două specii de bacterii, Gram-pozitive și Gram-negative (*Bacillus* sp. și *Pseudomonas aeruginosa*). Dintre compușii testați s-a evidențiat 2-amino-tiadiazolul **243**, obținut în premieră, care a fost brevetat în calitate de compus ce posedă proprietate antifungică înaltă.

CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI

1. A fost demonstrată utilitatea celor trei metode neconvenționale (iradierea cu microunde, electrooxidarea și fotooxidarea sensibilizată), care aparțin chimiei verzi, în sinteza compușilor norlabdanici polifuncționalizați și elaborată o metodă nouă de sinteză a esterilor metilici biciclohomofarnesenici din sclareolidă, prin iradiere cu microunde, fapt ce a condus la accelerarea procesului, mărirea randamentului, micșorarea cantităților de solvenți și a energiei utilizată. Totodată această reacție are un impact benefic asupra mediului ambiant.
2. A fost studiată detaliat reacția de oxidare anodică a amestecului de esteri metilici, izolați și caracterizați produșii de reacție, dar și propus un mecanism de formare a produșilor de substituție alilică, demonstrându-se importanța acestei reacții în sinteza compușilor tetranorlabdanici. De asemenea, a fost demonstrată și eficiența metodei de fotooxidare sensibilizată a amestecului de esteri metilici în sinteza compușilor norlabdanici.
3. Au fost realizate reacțiile de cuplare a compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu tiosemicarbazida, 4-feniltiosemicarbazida și 4-aliltiosemicarbazidă, care au condus la formarea a 17 compuși norlabdanici noi cu unitate structurală tiosemicarbazonică.
4. În premieră a fost realizată reacția de complexare a compușilor tetra- și pentanorlabdanici cu fragment tiosemicarbazonic în poziția C₇ a ciclului B și a compușilor trinorlabdanici cu fragment tiosemicarbazonic în catena laterală la interacțiunea cu sărurile metalelor de tranziție. Structurile compușilor coordinativi obținuți au fost confirmate de datele analizei elementale și spectroscopiei în IR, iar în cazul complexului (C₁₆H₂₇N₃S)₆(CuCl)₄ și de analiza prin difracție cu raze X pe monocristal.
5. Prin intermediul reacției de condensare-ciclizare, în premieră au fost obținuți compușii di- și trinorlabdanici cu unități structurale 2-amino-1,3-tiazolice și stabilit mecanismul de formare a acestora.
6. Pornind de la acidul 13,14,15,16-tetranorlabd-6(7),8(9)-dien-12-oic au fost obținute tiosemicarbazonele intermediare importante, din care ulterior au fost sintetizați trei compuși tetranorlabdanici cu unitate structurală 1,3,4-tiadiazolică.
7. Au fost elaborate metode noi de sinteză a compușilor tetranorlabdanici cu unitate structurală 1,3-benzotiazolică, folosind în calitate de substrat acizii norlabdanici. Prima metodă implică formarea ciclului benzotiazolic prin ciclizarea intramoleculară a acizilor cu 2-aminotiofenolul. În cazul acidului Δ^{8,9}-biciclohomofarnesenic un compus cu schelet regrupat a fost izolat ca produs majoritar și a fost stabilit mecanismul de formare a acestuia. Cea de-a doua metodă implică condensarea fragmentului benzotiazolic propriu-zis cu acizii tetranorlabdanici sau cloranhidridele acestora.

8. Utilizarea *p*-toluidinei și a reactivului Lawesson pentru prepararea compușilor tetranorlabdanici cu unitate structurală 1,3-benzotiazolică a condus la carboamidele și tioamidele corespunzătoare, dar nu la benzotiazolii doriți. Reacția de tionare a amidei a decurs într-un mod inedit, obținându-se tioamida ciclică cu structură neordinară.
9. A fost testată activitatea antimicrobiană a unei serii ce include 50 de compuși norlabdanici noi. Testările biologice s-au efectuat *in vitro* pe cinci tulpini de fungi (*Aspergillus niger*, *Fusarium solani*, *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium frequentans*, *Alternaria alternata*) și două specii de bacterii Gram-pozitive și Gram-negative (*Bacillus sp.* și *Pseudomonas aeruginosa*). Patru dintre compușii raportați au prezentat o activitate antimicrobiană pronunțată.

În baza concluziilor prezentate se recomandă următoarele:

- 5-(Homodrim-6,8-dien-11-il)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-imina și (Z/E)-2-(1-((1R,2R,8aS)-2-hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il)propan-2-iliden)hidrazincarbonat tioamida obținute în premieră, brevetate și testate în calitate de compuși ce posedă proprietăți antifungice pot fi utilizate pe larg în industria farmaceutică.
- Compușii noi di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice, 1,3-tiazolice, 1,3,4-tiadiazolice și benzotiazolice, ce manifestă activitate antimicrobiană, pot deveni în continuare obiectul cercetărilor mai detaliate, în scopul implementării în practică la tratarea bolilor provocate de fungi și bacterii.

BIBLIOGRAFIE

1. GRAHMAN, P. L. An Introduction to Medicinal Chemistry. 2nd Edition. New York: Oxford University Press, 2001, 646 p. ISBN-10 9780198505334, ISBN-13 978-0198505334.
2. GREENWOOD, D., FINCH, R., DAVEY, P., WILCOX, M. Antimicrobial Chemotherapy. 5th Edition. New York: Oxford University Press, 2007, 504 p. ISBN-10 0198570163, ISBN-13 978-0198570165.
3. FRAGA, B. M. Natural sesquiterpenoids. In: *Natural Product Reports*. 2013, nr. 30(9), p. 1226-1264. ISSN 0265-0568.
4. JANSEN, B. J. M., DE GROOT, A. Occurrence, biological activity and synthesis of drimane sesquiterpenoids. In: *Natural Product Reports*. 2004, nr. 21(4), p. 449-447. ISSN 0265-0568.
5. ALLOUCHE, N., APEL, C., MARTIN, M. -T., DUMONTET, V., GUÉRITTE, F., LITAUDON, M. Cytotoxic sesquiterpenoids from Winteraceae of Caledonian rainforest. In: *Phytochemistry*. 2009, nr. 70(4), p. 546-553. ISSN 0031-9422.
6. ZHOU, H., ZHU, T., CAI, S., GU, Q., LI, D. Drimane sesquiterpenoids from the mangrove-derived Fungus *Aspergillus ustus*. In: *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 2011, nr. 59(6), pp. 762-766. ISSN 0009-2363.
7. LHINHATRAKOOL, T., PRABPAI, S., KONGSAEREE, P., SUTTHIVAIYAKIT, S. Antiplasmodial sesquiterpene alkaloids from the roots of *Maytenus mekongensis*. In: *Journal of Natural Products*. 2011, nr. 74(6), pp. 1386-1391. ISSN 0163-3864.
8. ZHAO, G., LI, X., CHEN, W., XI, Z., SUN, L. Three new sesquiterpenes from *Tithonia diversifolia* and their anti-hyperglycemic activity. In: *Fitoterapia*. 2012. nr. 83(8), pp. 1590-1597. ISSN 0367-326X.
9. KOMALA, I., ITO, T., NAGASHIMA, F., YAGI, Y., ASAKAWA, Y. Cytotoxic, radical scavenging and antimicrobial activities of sesquiterpenoids from the Tahitian liverwort *Mastigophora diclados* (Brid.) Nees (Mastigophoraceae). In: *Journal of Natural Medicines*. 2010, nr. 64(4), pp. 417-422. ISSN 0163-3864.
10. UNGUREANU, M., MOLDOVEANU, C. -C., POEATA, A., DROCHIOIU, G., PETROVANU, M., MANGALAGIU, I. New pyrimidine compounds with *in vitro* antimicrobial or antifungal activity. In: *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2006, nr. 64(4), pp. 287-288. ISSN 0003-4509.
11. AMR, A. E. -G. E., SABRY, N. M., ABDULLA, M. M. Synthesis, reactions, and anti-inflammatory activity of heterocyclic systems fused to a thiophene moiety using citrazinic acid as synthon. In: *Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly*. 2007, nr. 138(7), pp. 699-707. ISSN 0026-9247.

12. BALAN, A. M., FLOREA, O., MOLDOVEANU, C., ZBANCIOC, G., IUREA, D., MANGALAGIU, I. I. Diazinium salts with dihydroxyacetophenone skeleton: Syntheses and antimicrobial activity. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2009, nr. 44(5), pp. 2275–2279. ISSN 0009-4374.
13. BALLELL, L., FIELD, R. A., CHUNG, G. A. C., YOUNG, R. J. New thiopyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives as anti-mycobacterial agents. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2007, nr. 17(6), pp. 1736–1740. ISSN 0960-894X.
14. DA SILVA, Y. K. C., AUGUSTO, C. V., BARBOSA, M. L. de C., MELO, G. M. DE QUEIROZ, A. C. DE DIAS, T. de L. M. F., ALEXANDRE-MOREIRA, M. S. Synthesis and pharmacological evaluation of pyrazine N-acylhydrazone derivatives designed as novel analgesic and anti-inflammatory drug candidates. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2010, nr. 18(14), pp. 5007–5015. ISSN 0968-0896.
15. DE CASTRO, S., FAMILIAR, O., ANDREI, G., SNOECK, R., BALZARINI, J., CAMARASA, M. -J., VELÁZQUEZ, S. From β -amino- γ -sultone to unusual bicyclic pyridine and pyrazine heterocyclic systems: Synthesis and cytostatic and antiviral Activities. In: *ChemMedChem*. 2011, nr. 6(4), pp. 686–697. ISSN 1860-7179.
16. FUJIWARA, N., NAKAJIMA, T., UEDA, Y., FUJITA, H., KAWAKAMI, H. Novel piperidinylpyrimidine derivatives as inhibitors of HIV-1 LTR activation. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2008, nr. 16(22), pp. 9804–9816. ISSN 0968-0896.
17. KHARB, R., SHARMA, P. S., YAR, M. S. J. Pharmacological significance of triazole scaffold. In: *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2011, nr. 26(1), pp. 1–21. ISSN 1475-6366.
18. GUPTA, D., JAIN, D. K. J. Synthesis, antifungal and antibacterial activity of novel 1,2,4-triazole derivatives. In: *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2015, nr. 6(3), pp. 141-146. ISSN 01105558.
19. SHEN, Q. -K., LIU, C. -F., ZHANG, H. -J., TIAN, Y. -S., QUAN, Z. -S. Design and synthesis of new triazoles linked to xanthotoxin for potent and highly selective anti-gastric cancer agents. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2017, nr. 27(21), pp. 4871–4875. ISSN 0960-894X.
20. SILVA-ORTIZ, A. V., BRATOEFF, E., RAMÍREZ-APAN, T., HEUZE, Y., SÁNCHEZ, A., SORIANO, J., CABEZA, M. Synthesis and activity of novel 16-dehydropregnenolone acetate derivatives as inhibitors of type 1 5α -reductase and on cancer cell line SK-LU-1. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2015, nr. 23(24), pp. 7535–7542. ISSN 0968-0896.
21. PATEL, N. B., PATEL, J. C. Synthesis and antimicrobial activity of 3-(1,3,4-oxadiazol-2-

- yl)quinazolin-4(3h)-ones. In: *Scientia Pharmaceutica*. 2010, nr. 78(2), pp. 171–193. ISSN 0036-8709.
22. XU, J., WANG, D. -L., IMAFUKU, K. Microwave-assisted synthesis and antifungal activity of 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles containing azulene moiety. In: *Synthetic Communications*. 2009, nr. 39(12), pp. 2196–2204. ISSN 0039-7911.
 23. KASHAW, S. K., GUPTA, V., KASHAW, V., MISHRA, P., STABLES, J. P., JAIN, N. K. Anticonvulsant and sedative-hypnotic activity of some novel 3-[5-(4-substituted) phenyl]-1,3,4-oxadiazole-2yl]-2-styrylquinazoline-4(3H)-ones. In: *Medicinal Chemistry Research*. 2010, nr. 19(3), pp. 250–261. ISSN 1054-2523.
 24. BONDOCK, S., ADEL, S., ETMAN, H. A., BADRIA, F. A. Synthesis and antitumor evaluation of some new 1,3,4-oxadiazole-based heterocycles. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2012, nr. 48, pp. 192–199. ISSN 0009-4374.
 25. SALGIN-GÖKŞEN, U., GÖKHAN-KELEKÇİ, N., GÖKTAŞ, Ö., KÖYSAL, Y., KILIÇ, E., IŞIK, Ş., ÖZALP, M. 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: Synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2007, nr. 15(17), pp. 5738–5751. ISSN 0968-0896.
 26. HU, Y., LI, C. -Y., WANG, X. -M., YANG, Y. -H., ZHU, H. -L. 1,3,4-Thiadiazole: Synthesis, reactions, and applications in medicinal, agricultural, and materials chemistry. In: *Chemical Reviews*. 2014, nr. 114(10), pp. 5572–5610. ISSN 0009-2665.
 27. SOARES DE OLIVEIRA, C. S., LIRA, B. F., BARBOSA-FILHO, J. M., LORENZO, J. G. F., FILGUEIRAS DE ATHAYDE-FILHO, P. Synthetic approaches and pharmacological activity of 1,3,4-oxadiazoles: A review of the literature from 2000–2012. In: *Molecules*. 2012, nr. 17(9), pp. 10192–10231. ISSN 1420-3049.
 28. VIEGAS-JUNIOR, C., DANUELLO, A. DA SILVA BOLZANI, V., BARREIRO, E. J., FRAGA C. A. M. Molecular hybridization: A useful tool in the design of new drug prototypes. In: *Current Medicinal Chemistry*. 2007, nr. 14(17), pp. 1829–1852. ISSN 0929-8673.
 29. KUCHKOVA, K., ARICU, A., SECARA, E., BARBA, A., VLAD, P., UNGUR, N., MANGALAGIU, I. I. Design, synthesis, and antimicrobial activity of some novel homodrimane sesquiterpenoids with diazine skeleton. In: *Medicinal Chemistry Research*. 2014, nr. 23(3), pp. 1559–1568. ISSN 1054-2523.
 30. KUCHKOVA, K., ARICU, A., BARBA, A., VLAD, P., SHOVA, S., SECARA, E., UNGUR, N., ZBANCIOC, Gh., MANGALAGIU, I. I. An efficient and straightforward method to new organic compounds: homodrimane sesquiterpenoids with diazine units. In: *Synlett*. 2013,

- nr. 24, pp. 697-700. ISSN 0936-5214.
31. KUCHKOVA, K., ARICU, A., SECARA, E., BARBA, A., VLAD, P., MACAEV, F., MELNIC, E., KRAVTOV, V. Synthesis and structure of homodrimanic sesquiterpenoids containing 1,2,4-triazole and carbazole rings. In: *Chemistry of Natural Compounds*. 2015, nr. 51(14), pp. 684-688. ISSN 0009-3130.
 32. CIOCARLAN, A., ARICU, A., LUNGU, L., EDU, C., BARBA, A., SHOVA, S., MANGALAGIU, I. I., D'AMBROSIO, M., NICOLESCU, A., DELEANU, C., VORNICU, N. Synthesis of novel tetranorlabdane derivatives with unprecedented carbon skeleton. In: *Synlett*. 2017, nr. 28(5), pp. 565-571. ISSN 0936-5214.
 33. DUCA, Gh., ARICU, A., LUNGU, L., TENU, N., CIOCARLAN, A., GUTU, Y., DRAGALIN, I., BARBA, A. Synthesis of new homodrimane sesquiterpenoids containing diazine, 1,2,4-triazole and carbazole rings. In: *Chemistry Journal of Moldova*. 2018, nr. 13(1), pp. 69-73. ISSN 1857-1727.
 34. ARICU. A. N., KUCHKOVA. K. I., SEKARA. E. S., BARBA. A. N., DRAGALIN. I. P., UNGUR. N. D., MELNIC. E., KRAVTSOV, V. Kh. Synthesis and structure of drimane sesquiterpenoids containing diazine, 1,2,4-triazole and carbazole rings. In: *Chemistry of Natural Compounds*. 2018, nr. 54(3), pp. 455-460. ISSN 0009-3130.
 35. ARICU, A., CIOCARLAN, A., LUNGU, L., BARBA, A., SHOVA, S., ZBANCIOC, G., MANGALAGIU, I. I., D'AMBROSIO, M., VORNICU, N. Synthesis, antibacterial, and antifungal activities of new drimane sesquiterpenoids with azaheterocyclic units. In: *Medicinal Chemistry Research*. 2016. nr. 25(10), pp. 2316-2323. ISSN 1054-2523.
 36. ARICU, A., MANGALAGIU, I., CIOCARLAN, A., LUNGU, L., ZBANCIOC, Gh., VORNICU, N. *11,12-Bis-p-tolil-piridazonil-drim-5(6),8(9)-diene-7-ona cu proprietăți antifungice și antibacteriene*. Brevet de invenție 4370, B1, Institutul de Chimie al Academiei de Științe a Moldovei, Publicat 30.09.2015. In: BOPI. 2015, nr. 9.
 37. LUNGU, L., CIOCARLAN, A., BARBA, A., SHOVA, S., POGREBNOI, S., MANGALAGIU, I., MOLDOVEANU, C., VORNICU, N., AMBROSIO, M., BABAK, M. V., ARION, V., ARICU, A. Synthesis and evaluation of biological activity of homodrimane sesquiterpenoids bearing hydrazinecarbothioamide or 1,2,4-triazole unit. In: *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2019. nr. 55(8), pp. 716-724. ISSN 0009-3122.
 38. LUNGU, L., CIOCARLAN, A., SMIGON, C., OZER, I., SHOVA, S., GUTU, I., VORNICU, N., MANGALAGIU, I., D'AMBROSIO, M., ARICU, A.. Synthesis and evaluation of biological activity of homodrimane sesquiterpenoids bearing 1,3,4-oxadiazole or 1,3,4-thiadiazole units. In: *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2020. nr. 56(5), pp. 578-585.

ISSN 0009-3122.

39. ARÎCU, A., LUNGU, L., CIOCARLAN, A., VORNICU, N. *Compus (1R,2R,8aS)-1-((5-mercapto-1,3,4-thiadiazol-2-il)metil)-2,5,5,8a-tetrametildecahidro naftalen-2-ol cu proprietăți antifungice și antibacteriene*. Brevet de invenție 4580. Institutul de Chimie al Academiei de Științe a Moldovei, Publicat 31.07.2018. In: BOPI. 2018, nr.7.
40. ARICU, A. N., KUCHKOVA, K. I., SECARA-CUSHNIR, E. S., BARBA, A. N., UNGUR, N. D. Synthesis and antimicrobial activity of new drimane and homodrimane sesquiterpenoids with oxadiazole and thiadiazole fragments. In: *Chemistry of Natural Compounds*. 2020, nr. 56(4), pp. 656-662. ISSN 0009-3130.
41. SHARSHIRA, E. M., HAMADA, N. M. M. Synthesis, characterization and antimicrobial activities of some thiazole derivatives. In: *American Journal of Organic Chemistry*. 2012, nr. 2(3), pp. 69-73. ISSN 2163-1271.
42. PRAJAPATI, N. P., VEKARIYA, R. H., BORAD, M. A., PATEL, H. D. Recent advances in the synthesis of 2-substituted benzothiazoles: a review. In: *RSC Advances*. 2014, nr. 4(104), pp. 60176–60208. ISSN 2046-2069.
43. METWALLY, M. A., BONDOCK, S., EL-AZAP, H., KANDEEL, E. -E. M. Thiosemicarbazides: synthesis and reactions. In: *Journal of Sulfur Chemistry*. 2011, nr. 32(5), pp. 489–519. ISSN 1741-5993.
44. DZIDUCH, K., KOŁODZIEJ, P., PANETH, A., BOGUĆKA-KOCKA, A., WUJEC, M. Synthesis and anthelmintic activity of new thiosemicarbazide derivatives—A preliminary study. *Molecules*, 2020, nr. 25(12), p. 2770. ISSN 1420-3049.
45. AHMED, M. F. ALMALKI, A. H. Design, synthesis, antiproliferative activity, and cell cycle analysis of new thiosemicarbazone derivatives targeting ribonucleotide reductase. In: *Arabian Journal of Chemistry*. 2021, nr. 14(3), pp. 102989-103006. ISSN 1878-5352.
46. DE OLIVEIRA, J. F., LIMA, T. S., VENDRAMINI-COSTA, D. B., DE LACERDA PEDROSA, S. C. B., LAFAYETTE, E. A., DA SILVA, R. M. F., DE LIMA, M. do C. A. Thiosemicarbazones and 4-thiazolidinones indole-based derivatives: Synthesis, evaluation of antiproliferative activity, cell death mechanisms and topoisomerase inhibition assay. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017, nr. 136, pp. 305–314. ISSN 0009-4374.
47. ALTINTOP, M. D., ATLI, Ö., ILGIN, S., DEMIREL, R., ÖZDEMİR, A., KAPLANCIKLI, Z. A. Synthesis and biological evaluation of new naphthalene substituted thiosemicarbazone derivatives as potent antifungal and anticancer agents. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016, nr. 108, pp. 406–414. ISSN 0009-4374.
48. KHAN, S. A., KUMAR, P., JOSHI, R., IQBAL, P. F., SALEEM, K. Synthesis and *in vitro*

- antibacterial activity of new steroidal thiosemicarbazone derivatives. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2008, nr. 43(9), pp. 2029–2034. ISSN 0009-4374.
49. SARDARI, S., FEIZI, S., REZAYAN, A. H., AZERANG, P., SHAHCHERAGH, S., GHAVAMI, G., HABIBI A. Synthesis and biological evaluation of thiosemicarbazide derivatives endowed with high activity toward *Mycobacterium Bovis*. In: *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2017, nr. 16(3), pp. 1128-1140. ISSN 1726-6890.
 50. YU, Y., KALINOWSKI, D. S., KOVACEVIC, Z., SIAFAKAS, A. R., JANSSEN, P. J., Stefani, C., Richardson, D. R. Thiosemicarbazones from the Old to New: Iron Chelators That Are More Than Just Ribonucleotide Reductase Inhibitors. In: *Journal of Medicinal Chemistry*. 2009, nr. 52(17), pp. 5271–5294. ISSN 0009-4374.
 51. HARAGUCHI, S., SILVA, A., VIDOTTI, G., DOS SANTOS, P., GARCIA, F., PEDROSO, R., DA SILVA, C. Antitrypanosomal activity of novel benzaldehyde-thiosemicarbazone derivatives from kaurenoic acid. In: *Molecules*. 2011, nr. 16(2), pp. 1166–1180. ISSN 1420-3049.
 52. SAKIRIGUI, A., KPOVIESSI, S. D. S., GBAGUIDI, F., KOSSOUOH, C., BERO, J., QUETIN-LECLERCQ, J., MOUDACHIROU, M., POUPAERT, J., ACCROMBESSI, G.C. Selective trypanocide activity of some substituted thiosemicarbazones of citral from benin *Cymbopogon citratus* essential oil and their toxicity against *Artemiasalina* leach. In: *International Journal of Research and Reviews in Applied Sciences*. 2012, nr. 12,(3), pp. 454-462. ISSN 2349-4891.
 53. VANDRESEN, F., FALZIROLLI, H., ALMEIDA BATISTA, S. A., DA SILVA-GIARDINI, A. P. B., DE OLIVEIRA, D. N., CATHARINO, R. R., DA SILVA, C. C. Novel R-(+)-limonene-based thiosemicarbazones and their antitumor activity against human tumor cell lines. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014, nr. 79, pp. 110–116. ISSN 0009-4374.
 54. ALMEIDA BATISTA, S. A., VANDRESEN, F., FALZIROLLI, H., BRITTA, E., DE OLIVEIRA, D. N., CATHARINO, R. R., DA SILVA, C. C. Synthesis and comparison of antileishmanial and cytotoxic activities of S-(–)-limonene benzaldehyde thiosemicarbazones with their R-(+)-analogues. In: *Journal of Molecular Structure*. 2018, nr. 1179, pp. 252-262. ISSN 0022-2860.
 55. YAMAGUCHI, M. U., BARBOSA DA SILVA, A. P., UEDA-NAKAMURA, T., DIAS FILHO, B. P., CONCEIÇÃO DA SILVA, C., NAKAMURA, C. V. Effects of a thiosemicarbazide camphene derivative on *Trichophyton mentagrophytes*. In: *Molecules*. 2009, nr. 14(5), pp. 1796–1807. ISSN 1420-3049.

56. IDOUHLI, R., N'AIT OUSIDI, A., KOUMYA, Y., ABOUELFIDA, A., BENYAICH, A., AUHMANI, A., AIT ITTO, M. Y. Electrochemical studies of monoterpenic thiosemicarbazones as corrosion inhibitor for steel in 1 M HCl. In: *Hindawi, International Journal of Corrosion*. 2018, pp. 1–15. ISSN 1687-9325.
57. NETALKAR, P. P., NETALKAR, S. P., REVANKAR, V. K. Transition metal complexes of thiosemicarbazone: Synthesis, structures and invitro antimicrobial studies. In: *Polyhedron*. 2015, nr. 100, pp. 215–222. ISSN 0277-5387.
58. SINGH, S., MANDAL, P.K., SINGH, N., MISRA, A.K., SINGH, S., CHATURVEDI, V., SAXENA, A.K. Substituted hydrazinecarbothioamide as potent antitubercular agents: Synthesis and quantitative structure–activity relationship (QSAR). In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2010, nr. 20(8), pp. 2597–2600. ISSN 0960-894X.
59. PELOSI, G., BISCEGLIE, F., BIGNAMI, F., RONZI, P., SCHIAVONE, P., Re, M.C., PILOTTI, E. Antiretroviral Activity of Thiosemicarbazone Metal Complexes. In: *Journal of Medicinal Chemistry*. 2010, nr. 53(24), pp. 8765–8769. ISSN 0022-2623.
60. BACHER, F., DÖMÖTÖR, O., CHUGUNOVA, A., NAGY, N. V., FILIPOVIĆ, L., RADULOVIĆ, S., ARION, V.B. Strong effect of copper(ii) coordination on antiproliferative activity of thiosemicarbazone–piperazine and thiosemicarbazone–morpholine hybrids. In: *Dalton Transactions*. 2015, nr. 44(19), pp. 9071–9090. ISSN 1477-9226.
61. BALAN, G., BURDUNIUC, O., USATAIA, I., GRAUR, V., CHUMAKOV, Y., PETRENKO, P.A., GUDUMAC, V., GULEA, A., PAHONTU, E.M. Novel 2-formylpyridine 4-allyl-S-methylisothiosemicarbazone and Zn(II), Cu(II), Ni(II) and Co(III) complexes: Synthesis, characterization, crystal structure, antioxidant, antimicrobial and antiproliferative activity. In: *Applied Organometallic Chemistry*. 2020, nr. 3(34), p. 0. ISSN 0268-2605.
62. SÎRBU, A., PALAMARCIUC, O. Studiul formării compusului coordinativ al nichelului(II) cu 4-etiltiosemicarbazona aldehidei 5-sulfosalicilice în soluții apoase. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii)*. 2020, nr. 6(136), pp.144-149. ISSN 1814-3237.
63. GULEA, A. P., GRAUR, V. O., CHUMAKOV, Y. M., PETRENKO, P. A., GARBUZ, O. S., TSAPKOV, V. I., GUDUMAC, V. S. Nickel(II) Complexes with pentane-2,4-dione bis(4-allylthiosemicarbazone). In: *Russian Journal of General Chemistry*. 2020, nr. 90(1), pp. 111–117. ISSN 1070-3632.
64. ULCHINA, I., TSAPCOV, V., GRAUR, V., GULEA, A. Synthesis and biological activity of copper(ii) coordination compounds with 2-hydroxy-1-naphthaldehyde n(4)-allyl-3-thiosemicarbazone. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii)*.

2020, nr. 6(136), pp.113-118. ISSN 1814-3237.

65. KOKINA, T. E., SHELUDYAKOVA, L. A., EREMINA, Yu. A., VORONTSOVA, E. V., GLINSKAYA, L. A., PIRYAZEV, D. A., LIDER E. V., TKACHEV A. V., LARIONOV S. V. Complexes of Cu(I) and Pd(II) with (+)-Camphor and (–)-Cavrone Thiosemicarbazones: Synthesis, Structure, and Cytotoxicity of the Pd(II) Complex. In: *Russian Journal of General Chemistry*. 2017, nr. 87(10), pp. 2332–2342. ISSN 1070-3632.
66. KOKINA, T. E., GORSHKOV, N. B., GLINSKAYA, L. A., KURAT'eva, N. V., SHELUDYAKOVA, L. A., TKACHEV, A. V., LARIONOV, S. V. Synthesis of optically active Zn(II) complexes with thiosemicarbazones of (+)-camphor (L) and (–)-carvone (L1). The crystal structures of L and [Zn(L)2Cl2]. In: *Russian Journal of Coordination Chemistry*. 2013, nr. 39(6), pp. 442–449. ISSN 10703284.
67. KOKINA, T. E., GLINSKAYA, L. A., SHELUDYAKOVA, L. A., EREMINA, Y. A., KLYUSHOVA, L. S., KOMAROV, V. Y., LARIONOV, S. V. Synthesis, structure, and cytotoxicity of complexes of zinc(II), palladium(II), and copper(I) chlorides with (–)-camphor thiosemicarbazone. *Polyhedron*. 2019, nr. 163, pp. 121-130. ISSN 0277-5387.
68. KOKINA, T. E., KOMAROV, V. Y., GLINSKAYA, L. A., BIZYAEV, S. N., SHELUDYAKOVA, L. A., EREMINA, Y. A., TKACHEV, A. V. Synthesis, Structure, and Cytotoxicity of Pd(II) and Cu(II) Complexes with 1-Terpenyl-3-Thiosemicarbazides of Pinane and para-Menthane Series. In: *Journal of Structural Chemistry*. 2020, nr. 61(1), pp. 44–56. ISSN 1040-0400.
69. RAKESH, T., NAIMISH, C., MANISH K. S. Synthesis and characterization of some new thiosemicarbazide derivatives and their transition metal complexes. In: *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2011, nr. 3(2), pp. 290-297. ISSN 0975-7384.
70. PAHONTU, E., FALA, V., GULEA, A., POIRIER, D., TAPCOV, V., ROSU, T. Synthesis and characterization of some new Cu(II), Ni(II) and Zn(II) complexes with salicylidene thiosemicarbazones: Antibacterial, antifungal and *in vitro* antileukemia activity. In: *Molecules*. 2013, nr. 18(8), pp. 8812–8836. ISSN 1420-3049.
71. RUSNAC, R., BÎRCĂ, M., ȘOVA, S., COTOVAIA, A., GULEA, A., BALAN, G., BURDUNIUC, O. Sinteza și proprietățile antibacteriene și antifungice ale compușilor coordinativi ai Fe(III) cu 4-ciclohexiltiosemicarbazona 4-benzoil-3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-onă. In: *Studia Universitatis Moldaviae* (Seria Științe Reale și ale Naturii). 2020, nr. 1(131), pp. 32-37. ISSN 1814-3237.
72. GOMHA, S. M., ABDELHADY, H. A., HASSAIN, D. Z. H., ABDELMONSEF, A. H., EL-NAGGAR, M., ELAASSER, M. M., MAHMOUD, H. K. Thiazole-based

- thiosemicarbazones: Synthesis, cytotoxicity evaluation and molecular docking study. In: *Drug Design, Development and Therapy*. 2021, nr. 15, pp. 659–677. ISSN 1177-8881.
73. SANTOSH, L.G., SWARNAGOWRI, N. A review on recent synthetic strategies and pharmacological importance of 1,3-thiazole derivatives. In: *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 2019, nr. 19(3), pp. 215-238. ISSN 1875-5607.
 74. ALI, S. H., SAYED, A. R. Review of the synthesis and biological activity of thiazoles. In: *Synthetic Communications*. 2020, nr. 50(5), pp. 670-700. ISSN 0039-7911.
 75. KRISHNAN, P. G., PRAKASH, K. G., SEKHAR, K. B. C. Synthesis, characterization and antiinflammatory activity of certain novel 2, 4-disubstituted 1,3-thiazole derivatives. In: *Rasāyan Journal of Chemistry*. 2019, nr. 12(1), pp. 366-371. ISSN 0974-1496.
 76. KOUATLY, O., GERONIKAKI, A., KAMOUTSIS, C., HADJIPAVLOU-LITINA, D., ELEFTHERIOU, P. Adamantane derivatives of thiazolyl-N-substituted amide, as possible non-steroidal anti-inflammatory agents. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2009, nr. 44(3), pp. 1198–1204. ISSN 0009-4374.
 77. PRICOPIE, A. I., IONUȚ, I., MARC, G., ARSENIU, A. M., VLASE, L., GROZAV, A., ONIGA, O. Design and synthesis of novel 1,3-thiazole and 2-hydrazinyl-1,3-thiazole derivatives as anti-candida agents: In vitro antifungal screening, molecular docking study, and spectroscopic investigation of their binding interaction with bovine serum albumin. In: *Molecules*. 2019, nr. 24(19), p. 3435. ISSN 1420-3049.
 78. HUSSEIN, W., ZITOUNI, T. G. Synthesis of new thiazole and thiazolyl derivatives of medicinal significant-a short review. In: *MOJ Bioorganic & Organic Chemistry*. 2018, nr. 2(2), pp. 52-55. ISSN 2574-819X.
 79. KAUR, H., KAUR, H., CHAWLA, A., BAGHEL U. S., DHAWAN, R. K. A review: Synthesis schemes of antimicrobial and anticancer thiazole derivatives. In: *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences*. 2014, nr. 5(2), pp. 1684-1691. ISSN 2230-7346.
 80. MOHAREB, R. M., WARDAKHAN, W. W., ELMEGEED, G. A., ASHOUR, R. M. S. Heterocyclizations of pregnenolone: Novel synthesis of thiosemicarbazone, thiophene, thiazole, thieno[2,3-b]pyridine derivatives and their cytotoxicity evaluations. In: *Steroids*. 2012, nr. 77(14), pp. 1560–1569. ISSN 0039-128X.
 81. MOHAREB, R. M., ZAKI, M. Y., ABBAS, N. S. Synthesis, anti-inflammatory and anti-ulcer evaluations of thiazole, thiophene, pyridine and pyran derivatives derived from androstenedione. In: *Steroids*. 2015, nr. 98, pp. 80–91. ISSN 0039-128X.
 82. FAN, N.-J., HE, Q.-R., DUAN, M., BAI, Y. -B., TANG, J. -J. Synthesis and antiproliferative activity of D-ring substituted steroidal benzamidothiazoles. In: *Steroids*. 2016, nr. 112,

pp. 103–108. ISSN 0039-128X.

83. ASIF, M., ALI, A., ZAFAR, A., FARHAN, M., KHANAM, H., HADI, S. M., SHAMSUZZAMAN. Microwave-assisted one pot synthesis, characterization, biological evaluation and molecular docking studies of steroidal thiazoles. In: *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2017, nr. 166, pp. 104–115. ISSN 1011-1344.
84. TENÓRIO, R. P., CARVALHO, C. S., PESSANHA, C. S., DE LIMA, J. G., DE FARIA, A. R., ALVES, A. J., GÓES, A. J. S. Synthesis of thiosemicarbazone and 4-thiazolidinone derivatives and their in vitro anti-*Toxoplasma gondii* activity. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2005, nr. 15(10), pp. 2575–2578. ISSN 0960-894X.
85. TSAI, C.-Y., KAPOOR, M., HUANG, Y.-P., LIN, H.-H., LIANG, Y.-C., LIN, Y.-L., HSU, M.-H. Synthesis and evaluation of aminothiazole-paeonol derivatives as potential anticancer agents. In: *Molecules*. 2016, nr. 21(2), p. 145. ISSN 1420-3049.
86. TANG, X., ZHU, Z., QI, C., WU, W., JIANG, H. Copper-catalyzed coupling of oxime acetates with isothiocyanates: A strategy for 2-aminothiazoles. In: *Organic Letter*. 2016, nr. 18(2), pp. 180–183. ISSN 1523-7060.
87. NOOLVI, M., PATEL, H., KAMBOJ, S., CAMEOTRA, S. Synthesis and antimicrobial evaluation of novel 1,3,4-thiadiazole derivatives of 2-(4-formyl-2-methoxyphenoxy) acetic acid. In: *Arabian Journal of Chemistry*. 2016, nr. 9, pp. S1283–S1289. ISSN 1878-5352.
88. BHAT, A. R., TAZEEM, AZAM, A., CHOI, I., ATHAR, F. 3-(1,3,4-Thiadiazole-2-yl)quinoline derivatives: Synthesis, characterization and anti-microbial activity. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2011, nr. 46(7), pp. 3158–3166. ISSN 0009-4374.
89. MADDILA, S., GORLE, S., SAMPATH, C., LAVANYA, P. Synthesis and anti-inflammatory activity of some new 1,3,4-thiadiazoles containing pyrazole and pyrrole nucleus. In: *Journal of Saudi Chemical Society*. 2016, nr. 20, pp. S306–S312. ISSN 1319-6103.
90. SUN, J., YANG, Y.-S., LI, W., ZHANG, Y.-B., WANG, X.-L., TANG, J.-F., ZHU, H.-L. Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of 1,3,4-thiadiazole derivatives containing 1,4-benzodioxan as potential antitumor agents. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2011, nr. 21(20), pp. 6116–6121. ISSN 0960-894X.
91. CHARITOS, G., TRAFALIS, D. T., DALEZIS, P., POTAMITIS, C., SARLI, V., ZOUMPOULAKIS, P., CAMOUTSIS, C. Synthesis and anticancer activity of novel 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole derivatives. In: *Arabian Journal of Chemistry*. 2019, nr. 12(8), pp. 4784-4794. ISSN 1878-5352.
92. KADI, A. A., AL-ABDULLAH, E. S., SHEHATA, I. A., HABIB, E. E., IBRAHIM, T. M.,

- EL-EMAM, A. A. Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activities of novel 5-(1-adamantyl)-1,3,4-thiadiazole derivatives. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010, nr. 45(11), pp. 5006–5011. ISSN 0009-4374.
93. ZAREI, M. One-pot synthesis of 1,3,4-thiadiazoles using Vilsmeier reagent as a versatile cyclodehydration agent. In: *Tetrahedron*. 2017, nr. 73(14), pp. 1867–1872. ISSN 0040-4020.
 94. POLSHETTIWAR, V., VARMA, R. S. Greener and rapid access to bio-active heterocycles: one-pot solvent-free synthesis of 1,3,4-oxadiazoles and 1,3,4-thiadiazoles. In: *Tetrahedron Letters*. 2008, nr. 49(5), pp. 879–883. ISSN 0040-4039.
 95. GÜR, M., ŞENER, N., MUĞLU, H., ÇAVUŞ, M. S., ÖZKAN, O. E., KANDEMIRLI, F., ŞENER, İ. New 1,3,4-thiadiazole compounds including pyrazine moiety: Synthesis, structural properties and antimicrobial features. In: *Journal of Molecular Structure*. 2017, nr. 1139, pp. 111–118. ISSN 0022-2860.
 96. MARTINS, S. C., DESOTI, V. C., LAZARIN-BIDÓIA, D., VANDRESEN, F., DA SILVA, C. C., UEDA-NAKAMURA, T., NAKAMURA, C. V. Synthesis and evaluation of the trypanocidal activity of a series of 1,3,4-thiadiazoles derivatives of R-(+)-limonene benzaldehyde-thiosemicarbazones. In: *Medicinal Chemistry Research*. 2016, nr. 25(6), pp. 1193–1203. ISSN 1054-2523.
 97. IRFAN, A., BATOOL, F., ZAHRA NAQVI, S. A., ISLAM, A., OSMAN, S. M., NOCENTINI, A., SUPURAN, C. T. Benzothiazole derivatives as anticancer agents. In: *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2019, nr. 35(1), pp. 265–279. ISSN 1475-6366.
 98. KUMARI, B., CHAUHAN, K., TRIVEDI, J., JAISWAL, V., KANWAR, S. S., POKHAREL, Y. R. Benzothiazole-Based-Bioconjugates with Improved Antimicrobial, Anticancer and Antioxidant Potential. In: *ChemistrySelect*. 2018, nr. 3(40), pp. 11326–11332. ISSN 2365-6549.
 99. AZZAM, R. A., OSMAN, R. R., ELGEMEIE, G. H. Efficient synthesis and docking studies of novel benzothiazole-based pyrimidinesulfonamide Scaffolds as new antiviral agents and Hsp90α inhibitors. In: *ACS Omega*. 2020, nr. 5(3), pp. 1640–1655. ISSN 2470-1343.
 100. UGWU, D. I., OKORO, U. C., UKOHA, P. O., GUPTA, A., OKAFOR, S. N. Novel anti-inflammatory and analgesic agents: synthesis, molecular docking and *in vivo* studies. In: *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2018, nr. 33(1), pp. 405–415. ISSN 1475-6366.
 101. ABDELGAWAD, M. A., BAKR, R. B., OMAR, H. A. Design, synthesis and biological evaluation of some novel benzothiazole/benzoxazole and/or benzimidazole derivatives

- incorporating a pyrazole scaffold as antiproliferative agents. In: *Bioorganic Chemistry*. 2017, nr. 74, pp. 82–90. ISSN 0045-2068.
- 102.BABA, H., YAOITA, Y., KIKUCHI, M. Sesquiterpenoids and Lactone Derivatives from *Ligularia dentata*. In: *Helvetica Chimica Acta*. 2007, nr. 90(5), pp. 1028–1037. ISSN 1522-2675.
- 103.SANDARGO, B., THONGBAI, B., STADLER, M., SURUP, F. Cysteine-Derived Pleurotin Congeners from the Nematode-Trapping Basidiomycete *Hohenbuehelia grisea*. In: *Journal of Natural Products*. 2018, nr. 81(2), pp. 286–291. ISSN 0163-3864.
- 104.HU, Y., MACMILLAN, J. B. Erythrazoles A–B, Cytotoxic Benzothiazoles from a Marine-Derived *Erythrobacter* sp. In: *Organic Letters*. 2011, nr. 13(24), pp. 6580–6583. ISSN 1523-7060.
- 105.BLAKEMORE, P., KOCIENSKI, P., MARZCAK, S., WICHA, J. The modified Julia olefination in vitamin D₂ synthesis. In: *Synthesis*. 1999, nr. 31 (7), pp. 1209-1215. ISSN 0039-7881.
- 106.HUANG, H., J., YANG, W.-B. Synthesis of moenocinol and its analogs using BT-sulfone in Julia-Kocienski olefination. In: *Tetrahedron Letters*. 2007, nr. 48(8), pp. 1429-1433. ISSN 0040-4039.
- 107.ARORA, A., TEEGARDIN, K., WEAVER, J. Reductive alkylation of 2-bromoazoles via photoinduced electron transfer: A versatile strategy to Csp²–Csp³ coupled products. *Organic Letters*. 2015, nr.17(15), pp. 3722-3725. ISSN 1523-7060.
- 108.RAUF, A., GANGAL, S., SHARMA, S., ZAHIN M. A simple, rapid and efficient one-pot protocol for the synthesis of 2-substituted benzothiazole derivatives and their antimicrobial screening. In: *South African Journal of Chemistry*. 2008, nr. 61, pp. 63–67. ISSN 0379-4350.
- 109.NALAGE, S. V., BHOSALE, S. V., BHOSALE, D. S., JADHAV, W. N. P₂O₅ mediated rapid condensation of 2-aminothiophenol with aromatic aldehydes at ambient temperature. In: *Chinese Chemical Letters*. 2010, nr. 21(7), pp. 790–793. ISSN 1001-8417.
- 110.CHANDRACHOOD, P. S., GARUD, D. R., GADAKARI, T. V., TORANE, R. C., DESHPANDE N. R., KASHALKAR R. V. A cobalt nitrate/hydrogen peroxide system as an efficient reagent for the synthesis of 2-aryl benzimidazoles and benzothiazoles. In: *Acta Chimica Slovenica*. 2011, nr. 58, pp. 367–371. ISSN 1318-0207.
- 111.MATLOUBI MOGHADDAM, F., REZANEJADE BARDAJEE, G., ISMAILI, H., MARYAM DOKHT TAIMOORY, S. Facile and efficient one-pot protocol for the synthesis of benzoxazole and benzothiazole derivatives using molecular iodine as catalyst. In: *Synthetic Communications*. 2006, nr. 36(17), pp. 2543–2548. ISSN 0039-7911.

112. WEEKES, A. A., DIX, M. C., BAGLEY, M. C., WESTWELL, A. D. Rapid and convenient thermal or microwave-assisted synthesis of substituted 2-phenylbenzothiazoles. In: *Synthetic Communications*. 2010, nr. 40(20), pp. 3027–3032. ISSN 0039-7911.
113. BLACKER, A. J., FARAH, M. M., HALL, M. I., MARSDEN, S. P., SAIDI, O., WILLIAMS, J. M. J. Synthesis of benzazoles by hydrogen-transfer catalysis. In: *Organic Letters*. 2009, nr. 11(9), pp. 2039–2042. ISSN 1523-7060.
114. MALEKI, B., SALEHABADI, H. Ammonium chloride; as a mild and efficient catalyst for the synthesis of some 2-arylbenzothiazoles and bisbenzothiazole derivatives. In: *European Journal of Chemistry*. 2010, nr. 1(4), pp. 377–380. ISSN 2153-2249.
115. LIAO, Y., Qi, H., CHEN, S., JIANG, P., ZHOU, W., DENG, G.-J. Efficient 2-aryl benzothiazole formation from aryl ketones and 2-aminobenzenethiols under metal-free conditions. In: *Organic Letters*. 2012, nr. 14(23), pp. 6004–6007. ISSN 1523-7060.
116. SUN, Y., JIANG, H., WU, W., ZENG, W., WU, X. Copper-catalyzed synthesis of substituted benzothiazoles via condensation of 2-aminobenzenethiols with nitriles. In: *Organic Letters*. 2013, nr. 15(7), pp. 1598–1601. ISSN 1523-7060.
117. EL-SHARIEF, A. M. S., AMMAR, Y. A., ZAHRAN, M. A., SABET, H. K. 1,4-phenylenediisothiocyanate in the synthesis of bis-(thiourea, benzothiazole, quinazoline, 1,3-benzoxazine and imidazolidineiminothiones) derivatives. In: *Phosphorus, sulfur, and silicon and the related elements*. 2004, nr. 179(2), pp. 267–275. ISSN 10426507.
118. DESHMUKH, R., THAKUR, A., JHA, A. Synthesis and biological evaluation of some 1, 3-benzthiazoles derivatives. In: *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*. 2011, nr. 1(3), pp. 329-333. ISSN 2231-2781.
119. SHI, D.-F., BRADSHAW, T. D., WRIGLEY, S., MCCALL, C. J., LELIEVELD, P., FICHTNER, I., STEVENS, M. F. G. Antitumor benzothiazoles. 3.1 synthesis of 2-(4-aminophenyl)benzothiazoles and evaluation of their activities against breast cancer cell lines *in vitro* and *in vivo*. In: *Journal of Medicinal Chemistry*. 1996, nr. 39(17), pp. 3375–3384. ISSN 0022-2623.
120. BOSE, D., IDREES, M. Convenient access to substituted benzothiazole scaffolds via intramolecular cyclization of thioformanilides. In: *Tetrahedron Letters*. 2007, nr. 48(4), pp. 669–672. ISSN 0040-4039.
121. MU, X.-J., ZOU, J.-P., ZENG, R. -S., WU, J.-C. Mn(III)-promoted cyclization of substituted thioformanilides under microwave irradiation: a new reagent for 2-substituted benzothiazoles. In: *Tetrahedron Letters*. 2005, nr. 46(25), pp. 4345–4347. ISSN 0040-4039.
122. PHAM, H. T., HO T. H., DO D. Q., NGUYEN, K. L. H., NGUYEN, T. T. Synthesis of 2-

- Arylbenzothiazol-5-amines from N,N-Dialkyl-3-nitroanilines. In: *Synlett*. 2020, nr. 31, pp. A–D. ISSN 0936-5214.
- 123.HANSON, J. R. Diterpenoids of terrestrial origin. In: *Natural Product Reports*. 2012, nr. 29(8), p. 890. ISSN 0265-0568.
- 124.HANSON, J. R. Diterpenoids. In: *Natural Product Reports*. 2004, nr. 21(2), p. 312. ISSN 0265-0568.
- 125.CHINOI, I. Labdanes of Natural Origin-Biological Activities (1981-2004). In: *Current Medicinal Chemistry*, 2005, nr. 12(11), pp. 1295–1317. ISSN 0929-8673.
- 126.SINGH, M., PAL, M., SHARMA, R. P. Biological activity of the labdane diterpenes*. In: *Planta Medica*, 1999, nr. 65(1), pp. 002–008. ISSN 0032-0943.
- 127.SHARIPOVA, R. R., ANDREEVA, O. V., GARIFULLIN, B. F., STROBYKINA, I. Y., STROBYKINA, A. S., VOLOSHINA, A. D., KATAEV, V. E. Synthesis and antimicrobial and antituberculosis activity of the first conjugates of the diterpenoid isosteviol and D-Arabinofuranose. In: *Chemistry of Natural Compounds*, 2018, nr. 54(1), pp. 92–97. ISSN 0009-3130.
- 128.CATALÁN, L., MATURANA, E., MARÍN, K., OLIVARES, M., ALTAMIRANO, H., FRITIS, M., GARCÍA, J. Synthesis and antitumor activity of diterpenylhydroquinone derivatives of natural *ent*-labdanes. In: *Molecules*. 2010, nr. 15(9), pp. 6502–6511. ISSN 1420-3049.
- 129.FU, X., PALOMAR, A., HONG, E., SCHMITZ, F., VALERIOTE, F. Cytotoxic lissoclimide-type diterpenes from the molluscs *Pleurobranchus albiguttatus* and *Pleurobranchus forskalii*. In: *Journal of Natural Products*. 2004, nr. 67(8), pp. 1415–1418. ISSN 0163-3864.
- 130.BERALDO, H., GAMBINO, D. The wide pharmacological versatility of semicarbazones, thiosemicarbazones and their metal complexes. In: *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2004, nr. 4(1), pp. 31–39. ISSN 1389-5575.
- 131.MATESANZ, A. I., LEITAO, I., SOUZA, P. Palladium (II) and platinum (II) bis(thiosemicarbazone) complexes of the 2,6-diacetylpyridine series with high cytotoxic activity in cisplatin resistant A2780cisR tumor cells and reduced toxicity. In: *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2013, nr. 125, pp. 26–31. ISSN 0162-0134.
- 132.RAJASEKARAN, A., MURUGESAN, S. Synthesis and antimicrobial evaluation of thiosemicarbazones. In: *Indian Chemical Society*. 2002, nr. 79(6), pp. 544–545. ISSN 0019-4522.
- 133.MOLDOVEANU, C. C., MANGALAGIU I. I. 4-Methyl- and 4-(halophenyl)pyrimidinium (4-halobenzoyl)methylides. correlation of structure, stability, reactivity, and biological

- activity. In: *Helvetica Chimica Acta*. 2005, nr. 88(10), pp. 2747-2756. ISSN 1522-2675.
- 134.BUTNARIU, R. M., MANGALAGIU, I. I. New pyridazine derivatives: Synthesis, chemistry and biological activity. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2009, nr. 17(7), pp. 2823–2829. ISSN 0960-894X.
- 135.MOLDOVEANU, C. C., JONES P. G., MANGALAGIU I. I. Spiroheterocyclic compounds: old stories with new outcomes. In: *Tetrahedron Letters*. 2009, nr. 50(51), pp. 7205–7208. ISSN 0040-4039.
- 136.BEJAN, V., MOLDOVEANU, C., MANGALAGIU I.I. Ultrasound assisted reactions of steroid analogous of anticipated biological activities. In: *Ultrasonics Sonochemistry*. 2009, nr.16(3), pp. 312–315. ISSN 1350-4177.
- 137.MANTU, D., MOLDOVEANU C., NICOLESCU A., DELEANU C., MANGALAGIU I.I. A facile synthesis of pyridazinone derivatives under ultrasonic irradiation. In: *Ultrasonics Sonochemistry*. 2009, nr. 16(4), pp. 452–454. ISSN 1350-4177.
- 138.ZBANCIOC, Gh., BEJAN V., RISCA M., MOLDOVEANU, C., MANGALAGIU I. I. Microwave assisted reactions of some azaheterocyclic compounds. *Molecules*. 2009, nr. 14(1), pp. 403-411. ISSN 1420-3049.
- 139.ZBANCIOC, Gh., MANGALAGIU I. I. Pyrrolopyridazine derivatives as blue organic luminophores: synthesis and properties. Part 2. In: *Tetrahedron*. 2010, nr. 66(1), pp. 278–282. ISSN 0040-4020.
- 140.VLAD, P. F., COLTSA, M. N., ARICU, A. N., CIOCARLAN, A. G., GORINCIOI, E. C., EDU, C. G., DELEANU, C. Photooxidative dehydrogenation of Δ^8 -drimen- and Δ^8 -11-homodrimen-7-ones into α,α' -dienones. In: *Russian Chemical Bulletin*. 2006, nr. 55(4), pp. 703-707. ISSN 1066-5285.
- 141.VLAD, P. F., ARYKU, A. N., CIOCARLAN, A. G. Synthesis of (+)-drim-9(11)-en-8 α -ol from sclareol. In: *Russian Chemical Bulletin*. 2004, nr. 53(2), pp. 443-446. ISSN 1066-5285.
- 142.VLAD, P. F., CIOCARLAN, A. G., COLTSA, M. N., DELEANU, C., COSTAN, O., SIMONOV, YU. A., KRAVTSOV, V. CH., LIPKOWSKI, J., LIS, T., DE GROOT, A. Photodegradation of some 14,15-bisnorlabdene-13-ones, derived from larixol. Synthesis of drimanic dienes with functional groups at C-6. In: *Tetrahedron*. 2006, nr. 62(36), pp. 8489-8497. ISSN 0040-4020.
- 143.MIRONOV, G., COLTA, M., VLAD, P., CIOCARLAN, A. Electrochemical process for obtaining 7 β ,11-diacetoxy-drim-8-ene. MD Patent, 3967 B1, 2009.10.30.
- 144.KOLTSA, M. N., MIRONOV, G. N., MALINOVSKII, S. T., VLAD, P. F. Synthesis of drim-

- 8(9)-en-7-one, drim-5,8(9)-dien-7-one and their 11,12-dibromo derivatives from norambreinolide. In: *Russian Chemical Bulletin*. 1996, nr. 45(1), pp. 208–214. ISSN 1066-5285.
- 145.STOLL, M., HINDER, M. Etude de la transesterification-deshydratation de la lactone de l'acide tetramethyl-1,1,6,10-hydroxy-6-decalyl-5-acetique. In: *Helvetica Chimica Acta*. 1954, nr. 37(6), pp. 1859-1866. ISSN 1522-2675.
- 146.D'AMBROSIO, M., GUERRIERO, A., DEHARO, E., DEBITUS, C., MUNOZ, V., PIETRA, F. New types of potentially antimalarial agents: epidioxy-substituted norditerpene and norsesterpenes from the marine sponge *Diacarnus levii*. In: *Helvetica Chimica Acta*, 1998, nr. 81(5), pp. 1285-1292. ISSN 1522-2675.
- 147.DRAGALIN, I., DRAGALIN, A., BUNESCU, A., VLAD, P. Sulfocationit-catalyzed transformation of sclareolide. Abstracts of communications: The IInd International Conference of the Chemical Society of the Republic of Moldova “Achievements and perspectives of modern chemistry”, October 1-3, 2007, Chisinau, Moldova.
- 148.CIOCARLAN, A., LUNGU, L., **BLAJA, S.**, DRAGALIN, I., ARICU, A. The use of some non-conventional methods in chemistry of bicyclohomofarnesenic methyl esters. In: *Chemistry Journal of Moldova*. 2020, nr. 2(15), pp. 69-77. ISSN 1857-1727.
- 149.VLAD, P.F., VOROB'EVA, E.A. Synthesis of drim-8-en-7-one. In: *Chemistry of Natural Compounds*. 1983, nr. 19, pp. 139-141. ISSN 0009-3130.
- 150.AASEN, A. J., VOGT, C. H. G., ENZEL, C. R. Tabaco chemistry. 28. Structure and synthesis of drim-8-en-7-one, a new tabacco constituent. In: *Acta Chemica Scandinavica*. 1975, nr. B29, pp. 51-55. ISSN 0904-213X.
- 151.SHONO, T., IKEDA, A. Electroorganic chemistry. X. Anodic allylic substitution. In: *Journal of the American Chemical Society*. 1972, nr. 94(22), pp. 7892-7898. ISSN 0002-7863.
- 152.SHONO, T., IKEDA, A., HAYASHI, J., HAKOZAKI, S. Electroorganic chemistry. XIX. Oxidation of nonconjugated dienes. In: *Journal of the American Chemical Society*. 1975, nr. 97(15), pp. 4261-4264. ISSN 0002-7863.
- 153.MONTIEL, V., LOPEZ-SEGURA, M., ALDAZ, A. Electrooxidation of terpenes. I. Synthesis of dihydrocarvone and 1-hydroxyneodihydrocarveol by anodic oxidation of limonene. In: *Electrochimica Acta*. 1984, nr. 29(8), pp. 1123-1126. ISSN 0013-4686.
- 154.UJVARI, M., LANG, G.G. On the stability of perchlorate ions against reductive attacks in electrochemical system and in environment. In: *Journal of Electrochemical Science and Engineering*. 2011, nr. 1(1), pp. 1-26. ISSN 1847-9286.

- 155.VLAD, P. F., CIOCARLAN, A., EDU, C., ARICU, A., BIRIAC, A., COLTSA, M., D'AMBROSIO, M., DELEANU, C., NICOLESCU, A., SHOVA, S., VORNICU, N., DE GROOT, A. Regio- and stereoselective synthesis of (+)-6-ketoeuryfuran, (+)-6-ketowinterin, and (-)-7-ketoeuryfuran from accessible labdane diterpenoids (+)-larixol and (-)-sclareol. In: *Tetrahedron*. 2013, nr. 69(2), pp. 918-926. ISSN 0040-4020.
- 156.HUA, S. K., WANG, J., CHEN, X.-B., XU, Z.-Y., ZENG, B.-B. Scalable synthesis of methyl *ent*-isocopalate and its derivatives. In: *Tetrahedron*. 2011, nr. 67(6), pp. 1142–1144. ISSN 0040-4020.
- 157.CUCICOVA, C., ARICU, A., SECARA, E., VLAD P., UNGUR, N. *Process for producing 14,15-bisnorlabdane-8(9)-en-13-one*. MD Patent, 2013, Nr. 8, 22.
- 158.**BLAJA, S. P.**, LUNGU, L. V., KUCHKOVA, K. I., CIOCARLAN, A. G., BARBA, A. N., VORNICU, N., ARICU, A. N. Norlabdane compounds containing thiosemicarbazone or 1,3-thiazole fragments: Synthesis and antimicrobial activity. In: *Chemistry of Natural Compounds*. 2021, nr. 1(57), pp. 101-110. ISSN 0009-3130.
- 159.**BLAJA, S.**, LUNGU, L. Sinteza compușilor bisnorlabdanici cu fragmente 1,3- tiazolice, cu potențială activitate biologică. In: *Tendențe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători*. Ediția 6, Vol.1, 15 iunie 2017, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: Universitatea Academiei de Științe a Moldovei, 2017, pp. 107-110.
- 160.ARÎCU, A., LUNGU, L., **BLAJA, S.**, CUCICOVA, C., CIOCÂRLAN, A. Sinteza și studiul activității antimicrobiene a compușilor norlabdanici cu unități structurale heterociclice. Conferința Științifică Națională cu participare Internațională. Dedicată aniversării a 75-a de la nașterea academicianului Aurelian Gulea și de la fondarea Universității de Stat din Moldova. Culegeri de articole. 26 mai 2021, Chișinău, pp. 10-34.
- 161.KUCHKOVA, K. I., CHUMAKOV, Y. M., SIMONOV, Y. A., BOCELLI, G., PANASENKO, A. A., Vlad, P. F. Efficient synthesis of 11-monoacetate of drimane-8 α ,11-diol from norambreinolide. In: *Synthesis*. 1997, nr. 9, pp. 1045–1048. ISSN 0039-7881.
- 162.**BLAJA, S.** Sinteza compușilor trinorlabdanici cu fragment tiosemicarbazonic și 1,3-tiazolic cu potențială activitate biologică. In: *Tendențe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători*. Ediția 8, Vol.1, 15 iunie 2018, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: Tipogr. „Biotehdesign”, 2019, pp. 34-37. ISBN 978-9975-108-66-9.
- 163.**BLAJA, S.**, LUNGU, L., ARICU, A., CIOCARLAN, A. Synthesis of new potential active trinorlabdane compounds with 1,3- thiazole units. In: *Romanian Chemistry Conference*. Ediția a XXXV-a, 2-5 octombrie 2018, Călimănești-Căciulata, Vâlcea. Călimănești-Căciulata, Vâlcea, România: Centrul de Cercetare Oltchim, 2018, p. 158.

- 164.LUNGU, L., ARICU, A., **BLAJA**, S., CIOCARLAN, A., BARBA, A. Synthesis of new potential biologically active tetra- and pentanorlabdane compounds with 1,3-thiazole Units. In: *Conference on Chemistry and Chemical Engineering RICCCE 2017*. Ediția a 20-a, 6-9 septembrie 2017, Poiana Brasov. Poiana Brasov, Romania: Universitatea Politehnica din Bucuresti, 2017, p. 4.
- 165.PIATNITSKI CHEKLER, E. L., ELOKDAH, H. M., BUTERA, J. Efficient one-pot synthesis of substituted 2-amino-1,3,4-oxadiazoles. In: *Tetrahedron Letters*. 2008, nr. 49(47), pp. 6709–6711. ISSN 0040-4039.
- 166.MARET, W., Li, Y. Coordination dynamics of zinc in proteins. In: *Chemical Reviews*, nr. 2009, 109(10), pp. 4682–4707. ISSN 0009-2665.
- 167.ZHANG, Y., GLADYSHEV, V. N. Comparative genomics of trace elements: Emerging dynamic View of trace element utilization and function. In: *Chemical Reviews*, 2009, nr. 109(10), pp. 4828–4861. ISSN 0009-2665.
- 168.FRAUSTO DA SILVA J. J. R., WILLIAMS R. J. P. The Biological Chemistry of the Elements: The Inorganic Chemistry of Life. Oxford University Press. 2001, 650 p.
- 169.REDDY, K. H. Coordination compounds in biology. In: *Resonance*. 1999, nr. 4(6), pp. 67–77. ISSN 0971-8044.
- 170.WEST, D. X., SWEARINGEN, J. K., VALDÉS-MARTÍNEZ, J., HERNÁNDEZ-ORTEGA, S., EL-SAWAF, A. K., VAN MEURS, F., Bermejo, E. Spectral and structural studies of iron(III), cobalt(II,III) and nickel(II) complexes of 2-pyridineformamide N(4)-methylthiosemicarbazone. In: *Polyhedron*. 1999, nr. 18(22), 2919–2929. ISSN 0277-5387.
- 171.TARASCONI, P., CAPACCHI, S., PELOSI, G., CORNIA, M., ALBERTINI, R., BONATI, A., PINELLI, S. Synthesis, spectroscopic characterization and biological properties of new natural aldehydes thiosemicarbazones. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2000, nr. 8(1), pp. 157–162. ISSN 0960-894X.
- 172.ACKERMAN, L. J., FANWICK, P. E., GREEN, M. A., JOHN, E., RUNNING, W. E., SWEARINGEN, J. K., WEST, D. X. Structural and spectral studies of copper(II) and nickel(II) complexes of pyruvaldehyde mixed bis{N(4)-substituted thiosemicarbazones}. In: *Polyhedron*. 1999, nr. 18(21), pp. 2759–2767. ISSN 0277-5387.
- 173.JOUAD, E. Synthesis, structure and biological activity of nickel(II) complexes of 5-methyl 2-furfural thiosemicarbazone. In: *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2001, nr. 86(2-3), pp. 565–571. ISSN 0162-0134.
- 174.BERMEJO, E., CARBALLO, R., CASTIÑEIRAS, A., DOMÍNGUEZ, R., MAICHLE-MÖSSMER, C., STRÄHLE, J., WEST, D. X. Synthesis, characterization and antifungal

- activity of group 12 metal complexes of 2-acetylpyridine-4N-ethylthiosemicarbazone (H4EL) and 2-acetylpyridine-N-oxide-4N-ethylthiosemicarbazone (H4ELO). In: *Polyhedron*. 1999, nr. 18(27), pp. 3695–3702. ISSN 0277-5387.
175. ABRAM, S., MAICHLE-MÖSSMER, C., ABRAM, U. Synthesis and characterization of indium(III) complexes with tri- and pentadentate thiosemicarbazones. Crystal and molecular structure of $[\text{InCl}_2(\text{HDAPTSC})] \cdot 2 \text{ DMSO}$, $\{\text{O}[\text{In}(\text{HDAPTSC})(\text{OH})]_2\} \cdot 5\text{MeOH}$, $[\text{InCl}_2(\text{APTSC})(\text{MeOH})]$, $[\text{In}(\text{APTSC})_2]\text{PF}_6$ and $(\text{H}_2\text{APTSC})[[\text{InCl}(\text{APTSC})(\text{mnt})] \cdot 0.5 \text{ H}_2\text{O}$ (H_2DAPTSC = 2,6-diacetylpyridine-bis(thiosemicarbazone), HAPTSC = 2-acetylpyridine-thiosemicarbazone, mnt_2 = 1,2-dicyanoethene-1,2-dithiolate). In: *Polyhedron*. 1998, nr. 17(1), pp. 131–143. ISSN 0277-5387.
176. GULEA, A., POIRIER, D., ROY, J., STAVILA, V., BULIMESTRU, I., TAPCOV, V., POPOVSKI, L. In vitro antileukemia, antibacterial and antifungal activities of some 3d metal complexes: Chemical synthesis and structure – activity relationships. In: *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2008, nr. 23(6), pp. 806–818. ISSN 1475-6366.
177. ILIES, D.-C., PAHONTU, E., SHOVA, S., GEORGESCU, R., STANICA, N., OLAR, R., ROSU, T. Synthesis, characterization, crystal structure and antimicrobial activity of copper(II) complexes with a thiosemicarbazone derived from 3-formyl-6-methylchromone. In: *Polyhedron*. 2014, nr. 81, pp. 123–131. ISSN 0277-5387.
178. **BLAJA**, S., LUNGU, L., CIOCARLAN, A., SHOVA, S., ARICU, A. Synthesis and characterization of new copper(II) complex with drimane thiosemicarbazone ligands. In: *Achievements and perspectives of modern chemistry*. 9-11 octombrie 2019, Chişinău. Chisinau, Republic of Moldova: Tipografia Academiei de Ştiinţe a Moldovei, 2019, p. 209. ISBN 978-9975-62-428-2.
179. LUNGU, L., **BLAJA**, S., CIOCARLAN, A., ILKER, O., ARICU, A., VORNICU, N. Synthesis of new active nitrogen and sulfur containing norlabdanic compounds. In: *Achievements and perspectives of modern chemistry*. 9-11 octombrie 2019, Chişinău. Chisinau, Republic of Moldova: Tipografia Academiei de Ştiinţe a Moldovei, 2019, p. 226. ISBN 978-9975-62-428-2.
180. ARÎCU, A., CIOCARLAN, A., LUNGU, L., **BLAJA**, S., VORNICU, N. (Z/E)-2-(1-((1R,2R,8aS)-2-hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il)propan-2-iliden)hidrazincarbonatamidă pentru utilizare în calitate de remediu antifungic. Brevet de invenţie nr. 4769. B1, Institutul de Chimie. Nr. depozit a2020 0010. Data depozit 14.02.2020.
181. JAISHREE, V., RAMDAS, N., SACHIN, J., RAMESH, B. In vitro antioxidant properties of new thiazole derivatives. In: *Journal of Saudi Chemical Society*. 2012, nr. 16(4),

- pp. 371–376. ISSN 13196103.
- 182.ABHALE, Y. K., SHINDE, A., DESHMUKH, K. K., NAWALE, L., SARKAR, D., MHASKE, P. C. Synthesis, antitubercular and antimicrobial potential of some new thiazole substituted thiosemicarbazide derivatives. In: *Medicinal Chemistry Research*. 2017, nr. 26(10), pp. 2557–2567.
 - 183.BLAJA, S. Synthesis of new di- and tri-norlabdane compounds with 2-amino-1,3-thiazole units. In: *Chemistry Journal of Moldova*. 2019, nr. 2(14), pp. 72-78. ISSN 1857-1727.
 - 184.BLAJA, S. Sinteza compușilor trinorlabdanici cu fragment 1,3-tiazolic și potențială activitate biologică. In: *Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători*. Ediția 7, Vol.1, 15 iunie 2018, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: Tipogr. „Biotehdesign”, 2018, pp. 95-99. ISBN 978-9975-108-45-4.
 - 185.ARYANASAB, F., HALIMEHJANI, A. Z., SAIDI, M.R. Dithiocarbamate as an efficient intermediate for the synthesis of 2-amino-1,3,4-thiadiazoles in water. In: *Tetrahedron Letters*. 2010, nr. 51(3), pp. 790-792. ISSN 0040-4039.
 - 186.KERI, R. S., PATIL, M. R., PATIL, S. A., Budagumpi, S. A comprehensive review in current developments of benzothiazole-based molecules in medicinal chemistry. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015, nr. 89, pp. 207–251. ISSN 0009-4374.
 - 187.KUMAR, S. A., MISHRA, A. K. Advancement in pharmacological activities of benzothiazole and its derivatives: An up to date review. In: *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 2021, nr. 21(3), pp. 314-335. ISSN 1389-5575.
 - 188.BANERJEE, S., PAYRA, S., SAHA, A. A Review on synthesis of benzothiazole derivatives. In: *Current Organocatalysis*. 2018, nr. 4(3), pp. 164-181. ISSN 2213-3372.
 - 189.LIU, X., DONG, Z.-B. A Review on domino condensation/cyclization reactions for the Synthesis of 2-substituted 1,3-benzothiazole derivatives. In: *European Journal of Organic Chemistry*. 2020, nr. 2020(4), pp. 408-419. ISSN 1434-193X.
 - 190.GAO, X., LIU, J., ZUO, X., FENG, X., GAO, Y. Recent advances in synthesis of benzothiazole compounds related to green chemistry. In: *Molecules*. 2020, nr. 25(7), p. 1675. ISSN 1420-3049.
 - 191.COELHO, F. L., CAMPO, L. F. Synthesis of 2-arylbenzothiazoles via direct condensation between in situ generated 2-aminothiophenol from disulfide cleavage and carboxylic acids. In: *Tetrahedron Letters*. 2017, nr. 58(24), pp. 2330–2333. ISSN 0040-4039.
 - 192.JESBERGER, M., DAVIS, T. P., BARNER, L. Applications of Lawesson’s reagent in organic and organometallic syntheses. In: *Synthesis*. 2003, nr. 13, pp. 1929–1958. ISSN 0039-7881.

193. ARICU, A. N., KUCHKOVA, K. I., BARBA, A. N., DRAGALIN, I. P., SHOVA, S. G., ORNICU, N., VLAD, P. F. Synthesis from norambreinolide, structure, and antimicrobial activity of dihomodrimane sesquiterpenoids with azine, hydrazide, and dihydrazide fragments. In: *Chemistry of Natural Compounds*. 2016, nr. 52(6), pp. 1029–1036. ISSN 0009-3130.
194. **BLAJA, S.**, ARICU, A., KUCHKOVA, K., BARBA, A. Synthesis of some new homodrimane derivatives of benzothiazole from norambreinolide. In: *New frontiers in natural product chemistry. A destiny on the altar of research. Dedicated to academician Pavel Vlad*. Ediția 6, 4 iunie 2021, Chișinău: Institute of Chemistry, 2021, p. 33.
195. CIOCARLAN, A., **BLAJA, S.**, CUCICOVA, C., LUNGU, L., ARICU, A. Synthesis of some new homodrimane sesquiterpenoids with benzothiazole fragment. The „21st Tetrahedron Symposium -Online”, 21-24 June 2021 (Ref. numb. TFTR2021 0478).
196. Antimicrobial Susceptibility Testing (AST) Standards M07 and M100; National Committee on Clinical Laboratory Standards: Wayne, 2003.
197. ARÎCU, A., CIOCÂRLAN, A., LUNGU, L., **BLAJA, S.**, VORNICU, N. 5-(Homodrim-6,8-dien-11-il)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-imină cu proprietăți antifungice. Brevet de invenție nr. 4765. B1, Institutul de Chimie. Nr. depozit a2019 0072. Data depozit 17.09.2009. In: BOPI. 2019.

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

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

Data 01.10.2021

Semnătura



CURRICULUM VITAE

Informații personale

Nume / Prenume	BLAJA SVETLANA
Adresă(e)	Str. Nicolae Dimo 11/1, ap. 19
Telefon(oane)	Mobil: (00373) 60057545
E-mail(uri)	svetlana-blaja@mail.ru
Naționalitate(-tăți)	Moldovenească
Data nașterii	21 februarie 1983
Sex	Feminin



Studii:

- **2001 - 2004:** Colegiul Național de Medicină și Farmacie Chișinău, Calificarea: asistent igienist – epidemiologic; Profilul: Medicină; Specialitatea: Medicină generală;
- **2007 – 2011:** Licențiat în tehnologie chimică și biotehnologii, Universitatea Liberă Internațională din Moldova, Facultatea: Biomedicină și Ecologie; Specializarea: Tehnologia Farmaceutică;
- **2013 – 2015:** Masterat: Universitatea Liberă Internațională din Moldova, Facultatea: Biomedicină și Ecologie; Specializarea: Tehnologia Industrială a Medicamentelor;
- **2016 - 2019:** doctorandă, Școala doctorală „Științe chimice și Tehnologice”; 143.04-Chimia biorganică, chimia compușilor naturali și fiziologic activi; Universitatea de Stat „Dimitrie Cantemir”.

Experiența științifică și profesională:

- **17.08.2004 - 01.09.2015** Asistent al medicului igienist, Secția Igiena Mediului și Habitatului Uman; Centrul Național Științifico – Practic de Medicină Preventivă.
- **01.09.2015 - 01.09.2019** Lector universitar, Universitatea Liberă Internațională din Moldova, Facultatea: Biomedicină și Ecologie; Catedra: Tehnologia Produselor Cosmetice și Medicinale.
- **01.09.2019 – în prezent** Lector universitar, Universitatea Liberă Internațională din Moldova, Facultatea: Biomedicină; Catedra: Estetologie.
- **17.10.2016 – în prezent** Cercetător științific stagiar, Laboratorul - Chimia compușilor naturali și fiziologic activi; Institutul de Chimie, Chișinău.

Domeniile de activitate științifică:

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

Participări în proiecte naționale și bilaterale:

- Proiect în cadrul Programului de Stat, 16.00353.50.04A “*Design-ul, sinteza dirijată și studiul activității antibacteriene și antitumorale a unor compuși terpenici chirali și a combinațiilor coordinative ale acestora cu metalele de tranziție*”, executor 2016-2017.
- Proiect STCU, 6330 “*Synthesis of new biologically active norlabdane compounds with heterocyclic units using agricultural wastes*”, executor, 2018-2020.
- Proiect „*Noi substanțe cu potențial preventiv și terapeutic în baza compușilor naturali de origine vegetală și a metodelor moderne de sinteză organică*”, executor, 2020-2022.

Premii: Bursa pentru doctoranzi oferită de World Federation of Science, Elveția, 2019.

Participări la foruri științifice:

1. The „21st Tetrahedron Symposium -Online”, 21-24 June **2021** (Ref. numb. TFTR2021 0478).

Comunicare poster.

2. *New frontiers in natural product chemistry. A destiny on the altar of research. Dedicated to academician Pavel Vlad.* Ediția 6, 4 iunie **2021**, Chișinău: Institute of Chemistry. **Comunicare poster.**

3. *Achievements and perspectives of modern chemistry.* 9-11 octombrie **2019**, Chisinau, Republic of Moldova: Tipografia Academiei de Științe a Moldovei. **Comunicare poster.**

4. *Achievements and perspectives of modern chemistry.* 9-11 octombrie **2019**, Chisinau, Republic of Moldova. **Comunicare poster.**

5. Conferința științifică a doctoranzilor. *Tendențe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători.* Ediția 8, Vol.1, 15 iunie **2019**, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova. **Comunicare orală.**

6. Conferința științifică a doctoranzilor. *Tendențe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători.* Ediția 7, Vol.1, 15 iunie **2018**, Chișinău, Republica Moldova. **Comunicare poster.**

7. *Romanian Chemistry Conference.* Ediția a XXXV-a, 2-5 octombrie **2018**, Călimănești-Căciulata, Vâlcea, România. **Comunicare poster.**

8. Conferința științifică a doctoranzilor. *Tendențe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători.* Ediția 6, Vol.1, 15 iunie **2017**, Chișinău, Republica Moldova. **Comunicare poster.**

9. *Conference on Chemistry and Chemical Engineering RICCE 2017.* Ediția a 20-a, 6-9 septembrie **2017**, Poiana Brasov, ROMANIA: Universitatea Politehnica din București. **Comunicare poster.**

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘTIINȚIFICE

la teza de doctorat cu titlul „Sinteza dirijată și studiul activității antimicrobiene a unor compuși norlabdanici polifuncționalizați”

Articole în reviste științifice

1. **BLAJA, S.**, LUNGU, L., KUCHKOVA, K., CIOCARLAN, A., BARBA, A., VORNICU, N., ARICU, A. Norlabdane compounds containing thiosemicarbazone or 1,3-thiazole fragments: Synthesis and antimicrobial activity. In: *Chemistry of Natural Compounds*. **2021**, nr. 1(57), pp. 101-110. ISSN 0009-3130 <https://doi.org/10.1007/s10600-021-03292-3> (IF=0.79)
2. CIOCARLAN, A., LUNGU, L., **BLAJA, S.**, DRAGALIN, I., ARICU, A. The use of some non-conventional methods in chemistry of bicyclohomofarnesenic methyl esters. In: *Chemistry Journal of Moldova*. **2020**, nr. 2(15), pp. 69-77. ISSN 1857-1727. (Categoria A) <https://doi.org/10.19261/cjm.2020.791>
3. **Blaja, S.** Synthesis of new di- and tri-norlabdane compounds with 2-amino-1,3-thiazole units. In: *Chemistry Journal of Moldova*. **2019**, nr. 2(14), pp. 72-78. ISSN 1857-1727. (Categoria A) <https://doi.org/10.19261/cjm.2019.609>

Articole în lucrările conferințelor și altor manifestări științifice

1. ARÎCU, A., LUNGU, L., **BLAJA, S.**, CUCICOVA, C., CIOCÂRLAN, A. Sinteza și studiul activității antimicrobiene a compușilor norlabdanici cu unități structurale heterociclice. Conferința Științifică Națională cu participare Internațională. Dedicată Aniversării a 75-a de la nașterea academicianului Aurelian Gulea și de la fondarea Universității de Stat din Moldova. Culegere de articole. Ch.: S.n., **2021**. 521 p. -ISBN 978-9975-89-216-2
2. **BLAJA, S.** Sinteza compușilor trinorlabdanici cu fragment tiosemicarbazonic și 1,3-tiazolic cu potențială activitate biologică. In: *Tendențe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători*. Ediția 8, Vol.1, 15 iunie 2018, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: Tipogr. „Biotehdesign”, **2019**, pp. 34-37. ISBN 978-9975-108-66-9.
3. **BLAJA, S.** Sinteza compușilor trinorlabdanici cu fragment 1,3-tiazolic și potențială activitate biologică. In: *Tendențe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători*. Ediția 7, Vol.1, 15 iunie 2018, Chișinău, Republica Moldova: Tipogr. „Biotehdesign”, **2018**, pp. 95-99. ISBN 978-9975-108-45-4.

4. **BLAJA, S.**, Lungu, L. Sinteza compușilor bisnorlabdanici cu fragmente 1,3- tiazolice, cu potențială activitate biologică. In: *Tendențe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători*. Ediția 6, Vol.1, 15 iunie **2017**, Chișinău, Republica Moldova: Universitatea Academiei de Științe a Moldovei, 2017, pp. 107-110.

Materiale/ teze la forurile științifice

1. CIOCARLAN, A., **BLAJA, S.**, CUCICOVA, C., LUNGU, L., ARICU, A. Synthesis of some new homodrimane sesquiterpenoids with benzothiazole fragment. The „21st Tetrahedron Symposium -Online”, 21-24 June **2021** (Ref. numb. TFTR2021 0478).
2. **BLAJA, S.**, ARICU, A., KUCHKOVA, K., BARBA, A. Synthesis of some new homodrimane derivatives of benzothiazole from norambreinolide. In: *New frontiers in natural product chemistry. A destiny on the altar of research. Dedicated to academician Pavel Vlad*. Ediția 6, 4 iunie **2021**, Chișinău: Institute of Chemistry, 2021, p. 33.
3. **BLAJA, S.**, LUNGU, L., CIOCARLAN, A., SHOVA, S., ARICU, A. Synthesis and characterization of new copper(II) complex with drimane thiosemicarbazone ligands. In: *Achievements and perspectives of modern chemistry*. 9-11 octombrie **2019**, Chisinau, Republic of Moldova: Tipografia Academiei de Științe a Moldovei, 2019, p. 209. ISBN 978-9975-62-428-2.
4. LUNGU, L., **BLAJA, S.**, CIOCARLAN, A., ILKER, O., ARICU, A., VORNICU, N. Synthesis of new active nitrogen and sulfur containing norlabdanic compounds. In: *Achievements and perspectives of modern chemistry*. 9-11 octombrie **2019**, Chisinau, Republic of Moldova: Tipografia Academiei de Științe a Moldovei, 2019, p. 226. ISBN 978-9975-62-428-2.
5. **BLAJA, S.**, LUNGU, L., ARICU, A., CIOCARLAN, A. Synthesis of new potential active trinorlabdane compounds with 1,3-thiazole units. In: *Romanian Chemistry Conference*. Ediția a XXXV-a, 2-5 octombrie **2018**, Călimănești-Căciulata, Vâlcea, România: Centrul de Cercetare Olchim, 2018, p. 158.
6. LUNGU, L., ARICU, A., **BLAJA, S.**, CIOCARLAN, A., BARBA, A. Synthesis of New Potential Biologically Active Tetra- and Pentanorlabdane Compounds with 1,3-Thiazole Units. In: *Conference on Chemistry and Chemical Engineering RICCCE 2017*. Ediția a 20-a, 6-9 septembrie 2017, Poiana Brasov, ROMANIA: Universitatea Politehnica din Bucuresti, **2017**, p. 4.

Brevete de invenții

1. ARÎCU, Aculina, CIOCÂRLAN, Alexandru, LUNGU, Lidia, **BLAJA, Svetlana**, VORNICU, Nicoleta. *5-(Homodrim-6,8-dien-11-il)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-imină cu proprietăți antifungice*. Brevet de invenție nr. 4765. B1, Institutul de Chimie. Nr. depozit a2019 0072. Data depozit 17.09.2009. In: BOPI. 2019.
2. ARÎCU, Aculina, CIOCÂRLAN, Alexandru, LUNGU, Lidia, **BLAJA, Svetlana**, VORNICU, Nicoleta. *(Z/E)-2-(1-((1R,2R,8aS)-2-hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il)propan-2-iliden)hidrazincarbotoamidă pentru utilizare în calitate de remediu antifungic*. Brevet de invenție nr. 4780. B1, Institutul de Chimie. Nr. depozit a2020 0010. Data depozit 14.02.2020.