

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

Cu titlu de manuscris  
C.Z.U.: 547.1:577.1 (043.3)

**CIOCÂRLAN ALEXANDRU**

**SINTEZA DERIVAȚILOR NORLABDANICI BIOLOGIC ACTIVI  
CU FUNCȚIONALIZARE AVANSATĂ ȘI STUDIUL  
FITOCHIMIC AL UNOR SURSE VEGETALE LOCALE**

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

Rezumatul tezei de doctor habilitat în științe chimice

**CHIȘINĂU, 2024**

Teza a fost elaborată în cadrul Laboratorului Chimia Compușilor Naturali și Biologic Activi al Institutului de Chimie al Universității de Stat din Moldova.

**Consultant științific:**

**ARÎCU Aculina**, doctor habilitat în științe chimice, conferențiar cercetător, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova.

**Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctor habilitat:**

**MACAEV Fliur** membru corespondent al AȘM, doctor habilitat în științe chimice, profesor cercetător, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova, *președinte* al Comisiei;

**ARÎCU Aculina** doctor habilitat în științe chimice, conferențiar cercetător, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova, *consultant științific*;

**BOBEICĂ Valentin** doctor habilitat în științe chimice, profesor universitar, Universitatea de Stat din Moldova, *referent*;

**DANAC Ramona** profesor doctor în științe chimice, Universitatea "Alexandru Ioan Cuza", Iași, România, *referent*;

**CALALB Tatiana** doctor habilitat în științe biologice, profesor universitar, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", *referent*;

**STURZA Rodica** membru corespondent al AȘM, doctor habilitat în științe chimice, profesor universitar, Universitatea Tehnică a Moldovei, *referent*;

**KULCIȚKI Veaceslav** doctor habilitat în științe chimice, conferențiar cercetător, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova, *secretar științific* al Comisiei.

Susținerea va avea loc la data de 25 aprilie 2024 ora 14.00, în ședința Comisiei pentru susținerea publică a tezei de doctor habilitat, la Institutul de Chimie al USM, sala mică, str. Academiei 3, Chișinău, Republica Moldova. (<http://www.usm.md>)

Teza de doctor habilitat și rezumatul pot fi consultate la biblioteca Națională a Republicii Moldova, Biblioteca USM, pe pagina web a ANACEC (<http://www.cnaa.md/>) și pe pagina web a USM (<http://www.usm.md/>)

Rezumatul a fost expediat la data de 25 martie 2024.

**Secretar științific al Consiliului științific specializat,**

Dr. habilitat în șt. chimice, conf. cercet.

**Consultant științific,**

Dr. habilitat în șt. chimice, conf. cercet.

**Autor,**

Dr. în șt. chimice, conf. univ.

**KULCIȚKI Veaceslav**

**ARÎCU Aculina**

**CIOCÂRLAN Alexandru**

(© CIOCÂRLAN Alexandru, 2024)

## CUPRINS

<b>REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII.....</b>	<b>4</b>
<b>1. CARACTERISTICA GENERALĂ A COMPUȘILOR LABDANICI.....</b>	<b>8</b>
<b>2. TRANSFORMĂRI CHIMICE ÎN BAZA UNOR DERIVAȚI TETRA- ȘI PENTANORLABDANICI AI (-)-SCLAREOLULUI.....</b>	<b>8</b>
2.1. Generalități .....	8
2.2. Sinteza și derivatizarea esterilor metilici ai acizilor biciclohomofarnesenici prin metode de sinteză clasice și cele neconvenționale.....	8
2.3. Obținerea unor derivați tetranorlabdanici polifuncționali din metil 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-olat .....	11
2.4. Sinteza unor derivați sintetici și analogi naturali cu grad avansat de funcționalizare din drim-8(9)-en-7-onă și drim-7,9(11)-dienă.....	14
2.5. Derivați tetra- și pentanorlabdanici cu schelet regrupat.....	18
<b>3. TRANSFORMĂRI CHIMICE ÎN BAZĂ DE (+)-LARIXOL ȘI DERIVAȚII SĂI DI- ȘI PENTANORLABDANICI .....</b>	<b>21</b>
3.1. Derivați de sinteză ai (+)-larixolului funcționalizați în ciclul B .....	21
3.2. Sinteza (+)-crotonadiolului din 6a-acetoxi-14,15-bis-norlabd-8(17)-en-13-onă.....	22
3.3. Sinteza regio- și stereoselectivă a unor analogi naturali sesquiterpenici.....	24
<b>4. HIBRIZI MOLECULARI TERPENO-HETEROCICLICI.....</b>	<b>28</b>
4.1. Sinteza hibrizilor moleculari tetra- și pentanorlabdanici cu unități diazinice.....	29
4.2. Obținerea hibrizilor moleculari tetranorlabdanici cu unități 1,2,4-triazolice.....	30
4.3. Hibrizi moleculari di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități 1,3-tiazolice.....	31
4.4. Sinteza hibrizilor moleculari tetranorlabdanici cu unități 1,3,4-oxadiazolice și 1,3,4-tiadiazolice.....	34
<b>5. CARACTERIZAREA FITOCHIMICĂ A PRODUSELOR VEGETALE LOCALE.....</b>	<b>36</b>
5.1. Compoziția chimică a uleiului volatil de levănțică <i>Lavanda angustifolia Mill.</i> și de năpraznic <i>Tanacetum corymbosum</i> (L.) Sch. Bip.....	37
5.2. Cuantificarea acizilor triterpenici oleanolic și ursolic în soiurile de măr, plantele și deșeurile de levănțică, speciile de plante medicinale și fructe de pădure.....	38
5.3. Profilul compușilor fenolici și flavonoidelor în unele soiuri de măr <i>Malus domestica</i> Borkh.....	40
5.4. Compoziția minerală a plantelor de levănțică <i>Lavanda angustifolia Mill.</i> și năpraznic <i>Tanacetum corymbosum</i> (L.) Sch. Bip.....	43
<b>6. ACTIVITATEA BIOLOGICĂ A COMPUȘILOR DE SINTEZĂ, A PRODUSELOR VEGETALE ȘI RELAȚIA STRUCTURĂ-ACTIVITATE.....</b>	<b>44</b>
6.1. Activitatea biologică a compușilor norlabdanici de sinteză.....	44
6.2. Activitatea biologică a produselor vegetale.....	47
6.3. Relația structură-activitate biologică a derivaților norlabdanici.....	48
<b>CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI.....</b>	<b>54</b>
<b>BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....</b>	<b>56</b>
<b>LISTA PUBLICAȚIILOR AUTORULUI LA TEMA TEZEI.....</b>	<b>60</b>
<b>ADNOTĂRI .....</b>	<b>67</b>

## REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

**Actualitatea și importanța temei abordate.** Sinteza organică, domeniul aplicativ al chimiei organice are ca obiect de studiu un instrument unic, catena carbonică, care oferă posibilități nelimitate de generare a structurilor chimice. Aceștia pot fi compuși de sinteză cu structură și proprietăți dorite, sau compuși naturali izolați din diferite surse naturale, adică creați de Natură și reproduși de către Om.

Nivelul contemporan de dezvoltare a chimiei organice permite identificarea rapidă a compușilor țintă cu proprietăți specifice în sursele naturale și sinteza acestora în timpuri utile. Un exemplu concludent în acest sens îl constituie compușii terpenici, care se caracterizează printr-o mare varietate de schelete carbonice.

Prezenta teză reprezintă o combinație a câtorva strategii de care se conduce sinteza organică modernă. Una dintre ele poate fi denumită strategie biomimetică, deoarece are ca scop sinteza totală sau semisinteza unor compuși naturali cunoscuți în baza unor materii prime accesibile, precum sunt (-)-sclareolul și (+)-larixolul, care posedă scheletul terpenic de bază. În acest caz se pune accentul pe sinteza rațională, adică un număr minim necesar de etape și reagenți eficienți non-poluanți, factori care la final se regăsesc în randamente sumare de la acceptabile la excelente.

O altă strategie folosită o constituie sintezele unor compuși terpenici noi cu funcționalizare avansată în baza aceluiași materii prime. În acest caz nu este vorba de o simplă reproducere a unor modele naturale, dar de realizarea unor ambiții de creare a structurilor noi cu proprietăți utile. În această strategie se înscrie și direcția nouă de creare a unor hibrizi moleculari ce posedă activitate biologică și se compun din unitatea terpenică și cea heterociclică. Un avantaj al lucrării constă în utilizarea frecventă, în ambele cazuri, a metodelor de sinteză neconvenționale și prietenoase mediului.

O altă strategie o constituie studiile fitochimice ale surselor vegetale, care de obicei preced sinteza chimică propriu-zisă și oferă informații utile despre compoziția chimică a acestora, structura componentelor identificate și permit, în general, concluzionarea privind utilizările practice ale speciilor studiate.

Un alt avantaj al lucrării îl constituie faptul, că activitatea antibacteriană a tuturor compușilor de sinteză, probelor vegetale și produselor derivate din ele a fost testată *in vitro*, iar compușii de sinteză cu activitate înaltă și procedeele de obținere a acestora au fost brevetate.

Compușii terpenici naturali și cei de sinteză se bucură de o atenție constantă a cercetătorilor datorită spectrului larg de proprietăți biologice pe care îl manifestă, fapt ce face posibilă utilizarea acestora în medicină, farmaceutică, cosmetică, agricultură și alte domenii de activitate umană. De exemplu, în prezent, una din problemele serioase cu care s-a ciocnit omenirea o constituie maladiile provocate de fungi și bacterii. Din acest motiv, cerința unor remedii antifungice și antibacteriene eficiente rămâne constantă și oferă un câmp larg de cercetare pentru chimiști. Memoria populară păstrează informații despre sursele naturale folosite de secole pentru tratarea acestor maladii, multe dintre care sunt în prezent suficient de bine studiate și conțin în special componente terpenice. Din altă parte, industria farmaceutică continuă să proiecteze structuri moleculare noi, care în unele cazuri devin principii active ale unor medicamente cu proprietăți antimicrobiene. Obținerea unor hibrizi moleculari cu unități heterociclice în baza unor compuși terpenici accesibili reprezintă o direcție nouă în sinteza organică. În acest caz, unitățile terpenice, datorită caracterului său lipofil și originii naturale determină biocompatibilitatea și toxicitatea redusă a produselor de sinteză, iar fragmentele heterociclice activitățile biologice pronunțate și variate ale acestora.

**Scopul lucrării.** Scopul principal al prezentei lucrări a fost elaborarea unor scheme de sinteză a analogilor naturali, derivaților cu un grad avansat de funcționalizare și hibridilor moleculari terpeno-heterociclici, biologic activi, prin metode clasice și neconvenționale în bază de (-)-sclareol și (+)-larixol, elucidarea mecanismelor de reacție, confirmarea structurilor, determinarea activității biologice a compușilor de sinteză și realizarea unui studiu fitochimic complementar al surselor vegetale locale de interes, testarea activității biologice.

**Obiectivele cercetării.**

- Sinteze noi și eficiente ale unor compuși norlabdanici naturali și biologic activi, izolați anterior din diverse surse naturale, sau a precursorilor acestora;
- Sinteze ale unor compuși norlabdanici noi cu funcționalizare avansată;
- Sinteze ale hibridilor moleculari norlabdanici cu diverse unități heterociclice;
- Utilizarea combinată a metodelor de sinteză clasice și a celor neconvenționale, prietenoase mediului, precum transformările fotochimice, electrochimice și cele asistate de microunde;
- Realizarea studiului fitochimic asupra unor specii de plante locale de importanță alimentară sau terapeutică;
- Testarea activității biologice *in vitro* a compușilor de sinteză, surselor vegetale și produselor derivate din ele;
- Stabilirea relației structură-activitate pe exemplul unor compuși de sinteză cu activitate sporită.

**Ipoteza de cercetare.** Presupune sinteza dirijată a compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici naturali, a celor cu grad de funcționalizare avansată și a hibridilor moleculari cu unități structurale terpenice și heterociclice, precum cele diazinice, 1,2,4-triazolice, 2-amino-1,3-tiazolice, 1,3,4-oxadiazolice, 1,3,4-tiadiazolice, în baza diterpenoidelor labdanice (-)-sclareol și (+)-larixol, și caracterizarea fitochimică a unor surse vegetale locale. Compușii de sinteză și sursele vegetale menționate pot fi folosite în producerea unor remedii terapeutice noi.

**Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese.** Metodologia de cercetare include, atât metode clasice, cât și metode neconvenționale de sinteză, precum cele fotochimice, electrochimice, iradierea cu microunde, dar și procedeele clasice de extracție și analiză. Punctele de topire (p.t.) au fost determinate cu aparatul Boetius. Unghiurile de rotație specifică au fost măsurate cu polarimetrul Jasco DIP 370. Spectrele de absorbție în IR au fost înregistrate pe un spectrometru FT-IR Perkin-Elmer Spectrum 100. Spectrele RMN au fost înregistrate pe un spectrometru Bruker 400 Avance III la 400,13 MHz pentru  $^1\text{H}$ , 100,62 MHz pentru  $^{13}\text{C}$  și 40,55 MHz pentru  $^{15}\text{N}$  în  $\text{CDCl}_3$ , ca standard intern a servit tetrametilsilanul (TMS). Spectrele de masă de rezoluție înaltă HR-ESI-MS au fost înregistrate pe spectrometrul de masă AEI MS-902. Unele structuri moleculare au fost confirmate prin metoda difracției cu raze X pe monocristal, utilizând difractometrul XCALIBUR E CCD echipat cu o sursă de radiație Mo-Ka grafit-monocromat. Reacțiile asistate de microunde au fost realizate într-o cuvă de cuarț într-un reactor monomod (800 W, STAR SYSTEM-2). Monitorizarea procesului reacțiilor s-a realizat pe un sistem GC-MS de tip Agilent-5975C și cu ajutorul cromatografiei în strat subțire (CSS) pe plăci cu silicagel Silufol. Analizele GC-MS ale uleiurilor volatile au fost efectuate pe un cromatograf de tip Agilent 7890 A cuplat cu detector de masă Agilent 5975C (MSD). Acizii fenolici și cei triterpenici au fost cuantificați printr-o metodă HPLC-PDA, utilizând un sistem HPLC Thermo Finnigan Surveyor Plus. Compoziția minerală a speciilor de plante analizate a fost determinată prin metoda activării cu neutroni pe un reactor IBR-2. Activitatea antimicrobiană a compușilor noi sintetizați a fost testată *in vitro* pe 5 tulpini de fungi și 2 specii de bacterii, Gram-negative și Gram-pozitive prin metoda diluțiilor consecutive în mediu agarizat.

**Importanța teoretică și inovația științifică a lucrării.** În baza diterpenoidelor labdanice (-)-sclareol și (+)-larixol a fost confirmată importanța și posibilitatea transformării unor deșeuri în compuși de importanță practică, prin:

- realizarea în premieră a unor sinteze eficiente, originale, stereo- și regioselective ale unor analogi naturali;
- realizarea unor sinteze ale compușilor norlabdanici cu funcționalizare avansată;
- realizarea sintezelor unor serii de hibridi moleculari terpeno-heterociclici cu unități diazinice, 1,2,4-triazolice, 2-amino-1,3-tiazolice, 1,3,4-oxadiazolice și 1,3,4-tiadiazolice;

Au fost:

- completate informațiile științifice privind mecanismele unor reacții în șirul compușilor norlabdanici, inclusiv a celor cu unități heterociclice;
- demonstrată utilitatea și eficiența aplicării metodelor de sinteză neconvenționale în chimia compușilor naturali;
- identificate serii de compuși de sinteză cu activitate antimicrobiană avansată;
- completate informațiile științifice privind relația structură-activitate a compușilor bioactivi;
- realizate în premieră studiile fitochimice ale unor surse vegetale locale, care au confirmat valoarea și utilitatea materiilor vegetale locale și a produselor derivate din ele.

**Rezultate principial noi pentru știință și practică obținute.** Constă în elaborarea procedurilor noi de transformare a diterpenoidelor labdanice naturale (-)-sclareol și (+)-larixol, obținute din deșeurile de salvie tămâioasă și rășina de zadă, în compuși naturali sau sintetici biologic activi cu posibile aplicații în industria farmaceutică, inclusiv prin metode de sinteză prietenoase mediului. A fost elaborată o direcție nouă de sinteză a unor hibridi moleculari heterociclici ce posedă activitate biologică. A fost stabilită în premieră compoziția fitochimică a surselor locale de importanță alimentară și terapeutică, precum merele și fructele de pădure, plantele aromatice și etero-oleaginoase.

**Semnificația teoretică.** Rezultatele cercetărilor confirmă posibilitatea transformării deșeurilor locale în compuși de importanță practică; demonstrează utilitatea și eficiența aplicării metodelor de sinteză neconvenționale în chimia compușilor naturali; completează informațiile științifice privind mecanismele reacțiilor în șirul compușilor norlabdanici, inclusiv a hibridilor heterociclici; și cele referitoare la relația structură-activitate ale compușilor de sinteză, compoziția calitativă și utilitatea materiilor vegetale locale și a produselor derivate din ele.

**Valoarea aplicativă a lucrării.** A fost testată activitatea antimicrobiană a tuturor compușilor de sinteză noi pe cinci tulpini de fungi și două specii de bacterii. Din acestea, 28 de compuși au manifestat activitate antimicrobiană bună, iar patru dintre compușii raportați au prezentat o activitate antimicrobiană pronunțată. De aceste elaborări pot fi interesate firmele farmaceutice, iar derivații norlabdanici biologic activi sintetizați pot servi în calitate de principii active.

**Aprobarea lucrării la foruri științifice naționale și internaționale.** Rezultatele obținute au fost prezentate la 23 conferințe naționale și internaționale: International Conference dedicated to the 50<sup>th</sup> anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Moldavian Academy of Sciences 26 – 28 May, **2009**, Chișinău, Moldova; Conferință Națională de Chimie, Edițiile din anii **2010**, **2012**, **2014**, **2016** și **2018**, Călimănești-Căciulata, România (plus *comunicare orală*); ZAI **2011**, a XXIII-a sesiune de comunicări științifice “Progrese în știința compușilor organici și macromoleculari, 28 septembrie - 1 octombrie **2011**, Iași, România; International Conference dedicated to the 55<sup>th</sup> anniversary of the Institute of Applied Physics of the A.S.M. Chișinău, Moldova, **2014**; International Conference dedicated to the 55<sup>th</sup> anniversary

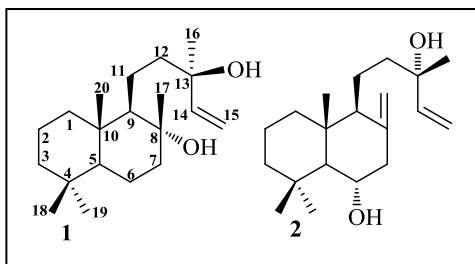
of the Institute of Chemistry of the A.S.M. Chişinău, Moldova, May 28-30, **2014**; XX-a Conferinţă Naţională cu participare Internaţională “Progrese în Criogenie şi Separarea Izotopilor”, 23-24 Octombrie, **2014**, Râmnicul Vâlcea, România; XVIII-th Conference “*Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry*”, Chişinău, Moldova, 8-9 October **2015**; 8-th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics. Chişinău, Moldova, 12-16 September **2016**; „A.I. Cuza” University Days, Faculty of Chemistry Conference. 27-29 October **2016**; 6-th International Conference Ecological & Environmental Chemistry. Chişinău, Moldova, 2-3 March **2017**; 20-th Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering., Poiana Braşov, România, 6 – 9 September **2017**; 19<sup>th</sup> Central and Eastern European *RMN* Symposium & Bruker Users’ Meeting, Timişoara, România, 5-8 September **2017**; International Conference “*Achievements and perspectives of modern chemistry*” dedicated to the 60<sup>th</sup> anniversary of Institute of Chemistry. Chişinău, Moldova, 9-11 October **2019**; 23<sup>rd</sup> International Conference “*New Cryogenic and Isotope Technologies for Energy and Environment*”- *EnergEn* **2020**. Băile Govora, România, May 25–27, **2020**; Scientific seminar “*New frontiers in natural product chemistry*” 6<sup>th</sup> Edition. Chişinău, Moldova, 4 iunie, **2021**; International Conference “*Intelligent Valorisation of Agro-Industrial Wastes*”, 07-08 October **2021**; Conference “*Ecological and environmental chemistry 2022*” 7<sup>th</sup> Edition, Chişinău, Moldova, 3-4 March **2022**.

**Publicaţii la tema tezei.** Rezultatele cercetărilor prezentate în lucrare au fost publicate în 66 lucrări ştiinţifice, inclusiv 1 capitol în monografie, 15 articole în reviste cu factor de impact, 9 în reviste naţionale şi 37 rezumate la manifestări ştiinţifice naţionale şi internaţionale, şi 4 brevete de invenţie.

**Sumarul capitolelor tezei.** Lucrarea este expusă pe 235 pagini text de bază dactilografiate şi include compartimentele: adnotări în limbile română, engleză şi rusă, introducere, 6 capitole, concluzii generale şi recomandări, bibliografia din 514 referinţe, 144 figuri şi 37 tabele.

## 1. CARACTERISTICA GENERALĂ A COMPUȘILOR LABDANICI

Capitolul I include date despre clasificarea, răspândirea și proprietățile compușilor terpenici, în special al diterpenoidelor. Sunt prezentate informații despre activitatea biologică a unor reprezentanți de referință din acest grup, și mai important, sunt descrise sintezele recente efectuate în bază de (-)-sclareol **1** și (+)-larixol **2**, diterpenoide labdanice naturale și materii prime



de sinteză comercial accesibile, obținute industrial din deșeuri vegetale.

Accentele sunt puse pe sintezele cunoscute ale compușilor cu grad avansat de funcționalizare, analogilor naturali și hibridilor moleculari terpeno-heterociclici. În acest capitol sunt fundamentate teoretic metodele neconvenționale de sinteză (degradarea fotolitică, fotooxidarea sensibilizată, oxidarea anodică și iradierea cu microunde), descrise avantajele acestor metode și prezentată utilitatea lor pe substraturi terpenice. De asemenea, în ultimul subcapitol sunt prezentate studiile fitochimice recente asupra unor surse vegetale de interes.

Accentele sunt puse pe sintezele cunoscute ale compușilor cu grad avansat de funcționalizare, analogilor naturali și hibridilor moleculari terpeno-heterociclici. În acest capitol sunt fundamentate teoretic metodele neconvenționale de sinteză (degradarea fotolitică, fotooxidarea sensibilizată,

oxidarea anodică și iradierea cu microunde), descrise avantajele acestor metode și prezentată utilitatea lor pe substraturi terpenice. De asemenea, în ultimul subcapitol sunt prezentate studiile fitochimice recente asupra unor surse vegetale de interes.

## 2. TRANSFORMĂRI CHIMICE ÎN BAZA UNOR DERIVAȚI TETRA- ȘI PENTANORLABDANICI AI (-)-SCLAREOLULUI

### 2.1. Generalități

Diterpenoida labdanică (-)-sclareolul **1** este o sursă naturală abundentă, care se obține industrial din deșeurile de salvie tămâioasă (*Salvia sclarea* L.), provenite după distilarea uleiului volatil. Chimia (-)-sclareolului **1** a cunoscut o dezvoltare impresionantă în ultimii ani nu doar sub aspect teoretic, dar și datorită importanței practice semnificative în multe domenii de activitate umană, predominant în industriile alimentară, farmaceutică, de prelucrare a tutunului, parfumerie, dar și în sinteza organică.

În bază de (-)-sclareol **1** și derivatul său (+)-sclareolida **3**, au fost efectuate multiple sinteze ale sesquiterpenoidelor drimanice importante și ale unor compuși tetranorlabdanici prin intermediul biciclohomofarnesoatilor de metil **4-6** și 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-oatului de metil **7** [1-9].

În acest Capitol, de asemenea, sunt descrise sintezele unor compuși pentanorlabdanici cu grad avansat de funcționalizare realizate în baza drim-8(9)-en-7-onei **8** și drim-7,8(11)-dienei **9**, dar și cele ale unor derivați tetra- și pentanorlabdanici cu schelet regrupat, obținuți prin reacțiile de oxidare Baeyer-Villiger și de transpoziția Beckmann.

### 2.2. Sinteza și derivatizarea esterilor metilici ai acizilor biciclohomofarnesenici prin metode de sinteză clasice și cele neconvenționale

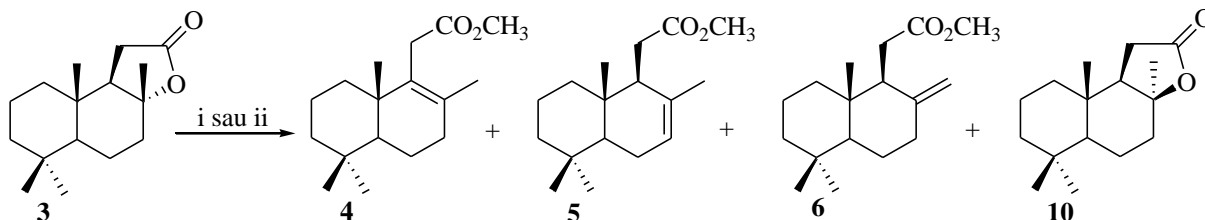
Esterii metilici biciclohomofarnesenici izomeri **4-6** sunt intermediari cheie în sintezele compușilor tetra- și pentanorlabdanici din (-)-sclareol **1**. În același timp, acești compuși sunt un model potrivit pentru studii, în special al celor cu implicarea metodelor neconvenționale de sinteză.

Reacția de transesterificare-deshidratare a (+)-sclareolidei **3**, cunoscută sub numele de metoda Stoll și Hinder, conform autorilor oferă un amestec de esterii metilici biciclohomofarnesenici izomeri **4** și **5**. Ulterior s-a constatat, că în realitate se obține un amestec format din trei esterii metilici **4-6** cu un randament de 96%, într-un raport de 6:3:1 (conform datelor GC-MS și RMN), împreună cu o cantitate mică de izolactonă **10**.



Prezentul studiu [10] este dedicat analizei comparative a metodelor de sinteză a esterilor metilici biciclohomofarnesenici izomeri **4-6**, folosind iradierea cu microunde (MW) versus metoda Stoll și Hinder, și transformărilor electro- și fotochimice ale acestora.

După cum s-a menționat, anterior esterii **4-6** se obțineau prin metoda Stoll și Hinder, care implică un reflux de lungă durată a (+)-sclareolidei **3** în soluție metanolică acidulată, care este principalul dezavantaj al acesteia (Figura 2.1).



Reagenți și condiții de reacție: i) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, MeOH, reflux, 96 ore, 96%; ii) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, MeOH, MW, 30', 93%.

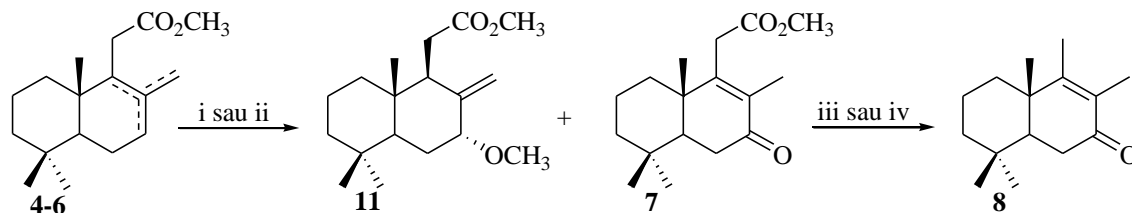
**Fig. 2.1.** Sinteze ale esterilor metilici biciclohomofarnesenici **4-6** din (+)-sclareolida **3**.

La iradiere cu microunde, reacția de transesterificare-deshidratare a (+)-sclareolidei **3** decurge în doar 30 de minute (Figura 2.1), compușii **4-6** obținându-se cu un randament de 95%, într-un raport de 3:11:5, adică diferit de cel raportat anterior.

Analiza comparativă a dinamicii formării esterilor **4-6** prin ambele metode a fost realizată în baza datelor GC-MS. Potrivit acesteia, după 8 ore de reacție Stoll și Hinder este favorizată formarea izomerului trisubstituit **5** (51.5%), iar izomerii tetrasubstituit **4** (36.4%) și exociclic **6** (7.1%) sunt minori. După 96 de ore, raportul lor se modifică în 15:5:3, conținutul izomerului **4** crește (73.7%), iar cele ale izomerilor **5** și **6** scade la până la 24.4% și 1.53%, respectiv.

Conform analizei GC-MS, după 30 minute de iradiere MW izomerul majoritar este cel trisubstituit **5** (55.8%), urmat de cel exociclic **6** (24.3%), iar cel tetrasubstituit **4** (14.8%) încheie seria, după care începe descompunerea produselor de reacție.

Inițial 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-oiatul de metil **7** se obținea prin oxidarea amestecului de ester metilici **4-6** cu dicromat de potasiu cu randament de 38%. Mai târziu, autorii au raportat obținerea cetoesterului **7** (63%) prin oxidarea anodică a esterilor **4-6** în prezența percloratului de litiu ca electrolit, din produsul de reacție fiind izolat și metoxiesterul **11** minor [2]. Aceași autori, în premieră, au obținut drim-8(9)-en-7-ona **8** (drimenona) prin decarboxilarea cetoesterului **7**, iar recent, reacția a fost asistată de MW, obținându-se drimenona **8** (92%) (Figura 2.2), metoda fiind mai avantajoasă și de 2 ori mai rapidă.



Reagenți și condiții de reacție: i) K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, MeOH, reflux, 12 ore; ii) LiClO<sub>4</sub>, MeOH, e<sup>-</sup>, 3 ore; iii) KOH, EtOH, reflux, 3 ore; iv) KOH, EtOH, MW, 1.5 ore.

**Fig. 2.2.** Sinteze ale cetoesterului **7** și drimenonei **8**.

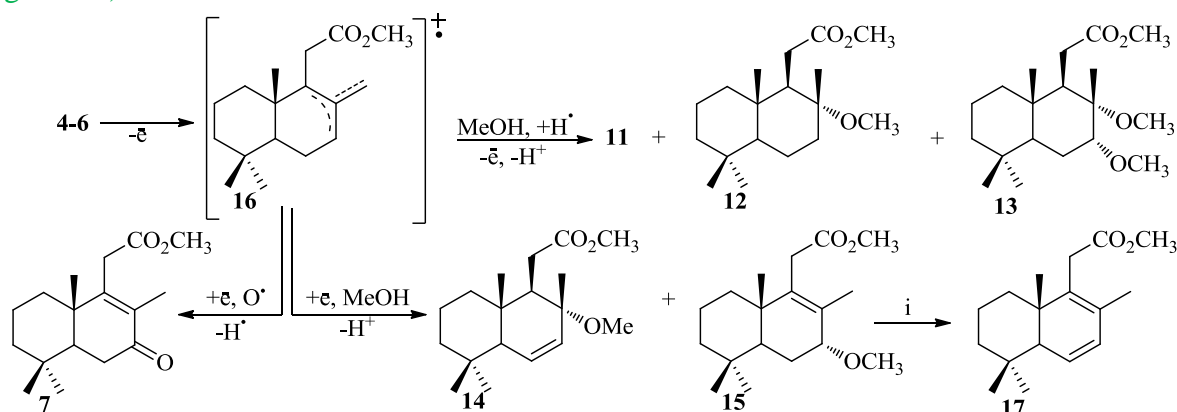
Ambii compuși sunt preparați doar sintetic, deoarece cetoesterul **7** lipsește în sursele naturale, iar drimenonă **8** a fost detectată în cantități foarte mici. În baza acestor compuși, până în prezent, a fost obținut un număr mare de compuși sintetici noi sau analogi naturali din seria homodrimanică (C<sub>16</sub>) sau drimanică (C<sub>15</sub>) [6-9, 11-13].

Analizele cromatografice (TLC analitică și GC-MS) a produsului reacției de oxidare anodică a esterilor **4-6**, au prezentat un amestec complex de compuși, compoziția căruia a fost supus unui studiu exhaustiv. În rezultat, au fost izolați compușii **7** și **11** raportați anterior, dar și o serie de compuși minori **12-15** noi, demonstrată structura lor și propus mecanismul de formare a acestora (Figura 2.3).

Este bine cunoscut faptul, că oxidarea anodică a olefinelor, inclusiv a celor terpenice, decurge printr-un cation radical intermediar generat de eliminarea anodică a unui electron din sistemul de electroni  $\pi$ -olefinici. Olefinele cu cel puțin un hidrogen alilic suferă o substituție alilică în care solventul se manifestă ca un nucleofil. În acest studiu [10], inițial amestecul de esteri metilici **4-6** pierde un electron și generează cation radicalul **16** ca specie reactivă. În continuare, interacțiunea sa cu metanolul ca nucleofil este însoțită de o serie de aditii/eliminări de electroni, radicali sau ioni și duce la produsele de substituție alilică **12-15** (Figura 2.3). Cetoesterul **7** este un produs de oxidare alilică a izomerului **4**, cu perclorat de litiu care este un agent oxidant puternic și în aceste condiții, reducerea lui are loc conform Eq. (1) cu formarea oxigenului atomic.



Durata de viață a acestei specii extrem de reactive este suficientă pentru a ataca poziția alilică a cationului radical **17**, provocând oxidarea acestuia prin mai multe stări intermediare (Figura 2.3).

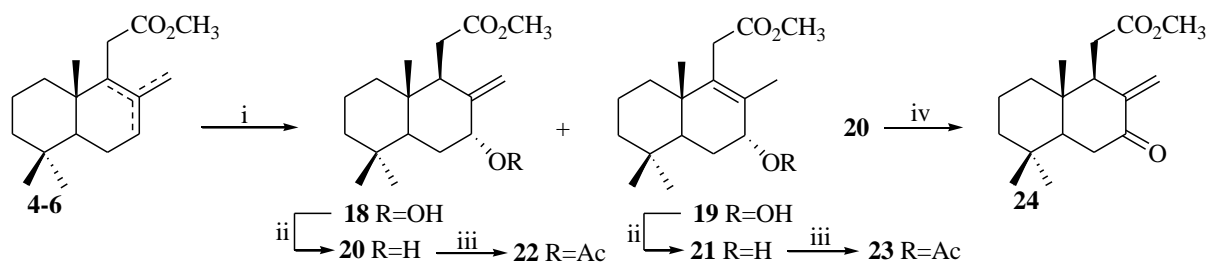


Reagenți și condiții de reacție: i)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , THF, t.c., 6 ore.

**Fig. 2.3.** Sinteza compușilor **7**, **11**, **12-15** prin oxidarea anodică a amestecului de esteri **4-6**.

În plus, a fost dezvoltată o metodă nouă de sinteza a dienesterului **17** (86%), un intermediar important în sintezele compușilor homodrimanici polifuncționalizați din compusul minor **15**, neutilizat anterior, conținutul căruia ajunge la ~25% (Figura 2.3) [13].

Fotooxidarea sensibilizată a esterilor metilici **4-6** a condus la hidroperoxizii izomeri **18** și **19** noi, cu randamente de 76.9% și 9.2%, respectiv, recalculate în baza conversiei esterilor metilici **4-6**. În continuare, prin metode standard [8], acești compuși au fost transformați în alcoolii **20** și **21** (de 96 și 94%), apoi în acetatii **22** și **23** (98 și 97%). Oxidarea alcoolilor **20** și **21**, asistată de clorocromat de piridiniu (PCC) [8] a condus la cetoesterii **7**, cunoscut, și **24** nedescris anterior, ambii obținuți cu aceleași randamente de 98% (Figura 2.4).



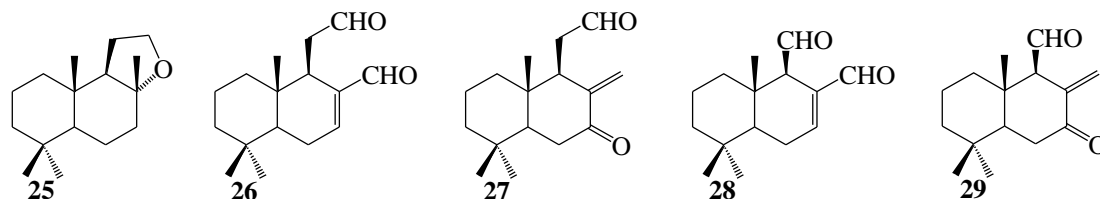
Reagenți și condiții de reacție: i)  $O_2$ ,  $H_2tp$ ,  $h\nu$ ,  $CCl_4$ , t.c.; (ii) Tiouree, MeOH,  $0^\circ C$  până la t.c.;  
iii) Py,  $Ac_2O$ , t.c.; iv) PCC,  $CH_2Cl_2$ , AcOH (gl.), t.c., site moleculare 3 Å.

**Fig. 2.4.** Fotooxidarea sensibilizată a amestecului de esteri metilici 4-6.

Astfel, prin sintezele realizate în baza esterilor metilici ai acizilor biciclohomofarnesenici 4-6 derivați din (-)-sclareol 1, care reprezintă un model accesibil și potrivit de cercetare, a fost demonstrată utilitatea combinării metodelor clasice cu cele neconvenționale, precum iradierea cu microunde, oxidarea anodică și fotooxidarea sensibilizată în optimizarea unor reacții cheie ale chimiei (-)-sclareolului 1, precum reacția Stoll-Hinder, și în sinteza derivaților norlabdanici biologic activi cu funcționalizare avansată. Activitatea antifungică și antibacteriană a compușilor de sintetizat descriși în acest Capitol a fost evaluată, iar datele sunt discutate împreună cu rezultatele în [Capitolul VI](#).

### 2.3. Obținerea unor derivați tetranorlabdanici polifuncționali din metil 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-oat

Sintezele derivaților tetranorlabdanici sunt în general mai scurte și mai ușoare decât cele ale compușilor pentanorlabdanici înrudiți, ei fiind folosiți la scară industrială în parfumerie, cosmetică și pentru înobilarea produselor din tutun. Unul dintre cei mai importanți compuși tetranorlabdanici, ambroxidul 25 (Ambrox®) posedă un miros de ambră gri și poate fi produs industrial din (-)-sclareol 1. Pare surprinzător, însă există doar câteva mențiuni despre activitatea biologică a tetranorlabdanilor, care confirmă, că 13,14,15,16-tetranorlabd-7-en-12,17-dialul 26 și 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-12-alul 27 au arătat activitate antifeedantă semnificativ mai bună decât compușii drimanici de referință poligodialul 28 și izomerul său 29 (Figura 2.5).



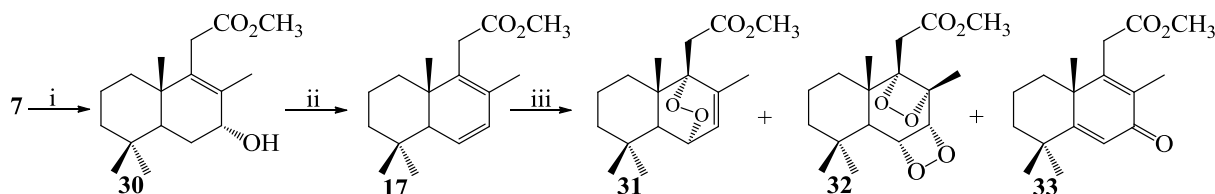
**Fig. 2.5.** Compuși tetra- 25-27 și pentanorlabdanici 28, 29 biologic activi.

7-Oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-oatul de metil 7 este un intermediar important în sinteza compușilor tetranorlabdanici datorită prezenței legăturii duble, grupelor carboxil și carbonil, care activează pozițiile  $C_6$ ,  $C_{11}$  și  $C_{17}$  [2, 10], și până în prezent, doar câteva sinteze ale compușilor tetranorlabdanici au fost efectuate în baza acestuia.

În continuare vor fi prezentate rezultate recente [13] din domeniul chimiei (-)-sclareolului 1 și descrise sinteze noi regio- și stereoselective ale compușilor tetranorlabdanici (homodrimanici) polifuncționali, pornind de la cetoesterul 7.

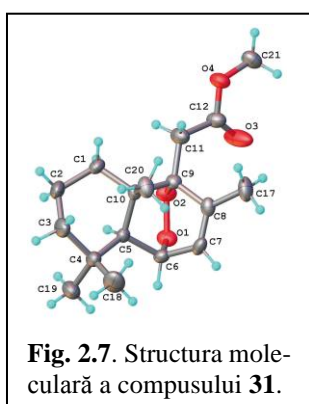
Reducerea compusului 7 cu  $NaBH_4$  în prezență de  $CeCl_3 \cdot 7H_2O$  a dat exclusiv 7 $\alpha$ -hidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-oatul de metil 30, iar deshidratarea acestuia în condiții blânde, urmată de 1,4-eliminare, a condus la 13,14,15,16-tetranorlabd-6,8(9)-dien-12-oatul de metil 17.

Fotooxigenarea sensibilizată [14] a dienei **17** în prezența *mezo*-tetrafenilporfirinei (TPP) a dat un amestec format din  $6\alpha,9\alpha$ -peroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-7(8)-en-12-oatul de metil **31**, ca urmare a reacției de 1,4-cicloadiție a oxigenului singlet și dioxina **32** din adiția [2+2] a acestuia, împreună cu 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-5,8(9)-dien-12-oatul de metil **33**, obținut anterior în rezultatul reacției de dehidrogenare fotooxidativă (Figura 2.6).



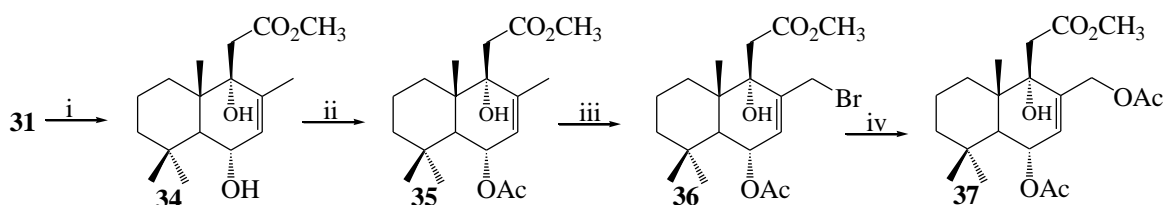
Reagenți și condiții de reacție: i) NaBH<sub>4</sub>, CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O, MeOH, 0.5 ore, 93%; ii) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, THF, 24 ore, 89%; iii) O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>tp. hv, DCM, 5°C, 5 ore, 21.0%, 7.0% și 54.0%.

**Fig. 2.6.** Sinteza derivaților C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub> funcționalizați ai cetoesterului **7**.



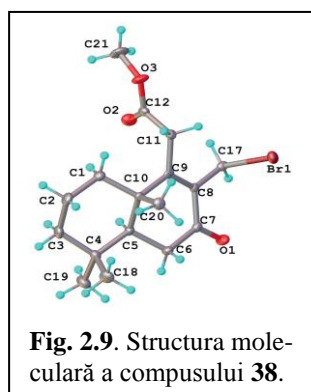
**Fig. 2.7.** Structura moleculară a compusului **31**.

Structura compusului **31** a fost confirmată de datele spectrale și suplimentar prin difracție cu raze X (Figura 2.7). Reducerea endoperoxidului **31** cu tiouree a condus la  $6\alpha,9\alpha$ -dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-7(8)-en-12-oatul de metil **34**, iar după acetilarea grupării hidroxil C<sub>6</sub> în condiții standard s-a obținut  $6\alpha$ -acetoxi- $9\alpha$ -hidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-7(8)-en-12-oatul de metil **35**. Bromurarea alilică a grupei metil C<sub>17</sub> din molecula acetatului **35** a fost realizată cu NBS, evitând oxidarea alilică cu dioxid de seleniu, urmată de substituția bromului cu formarea diacetatului **37** (Figura 2.8).



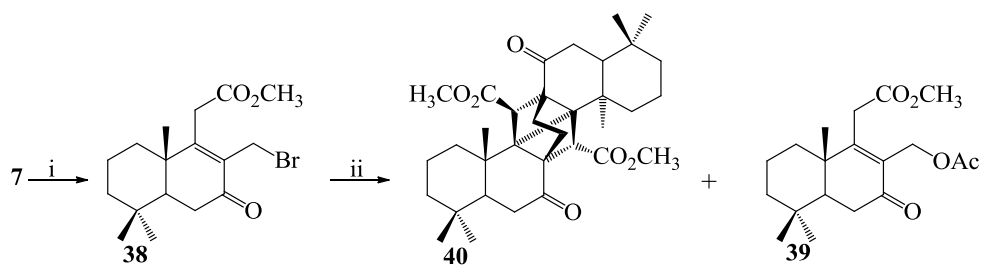
Reagenți și condiții de reacție: i) Tiouree, MeOH, 3 ore, t.c., 96%; ii) Ac<sub>2</sub>O, Py, 2.5 ore, t.c., 94%; iii) NBS, CCl<sub>4</sub>, reflux, 3 ore, 76.0%; iv) KOAc, DMSO, 2 ore, t.c., 88%.

**Fig 2.8.** Sinteza derivaților C<sub>17</sub> funcționalizați ai cetoesterului **7**.



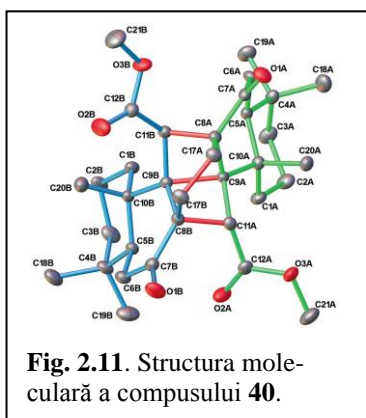
**Fig. 2.9.** Structura moleculară a compusului **38**.

Bromurarea compusului **7** a condus la 7-oxo-17-bromo-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-oatul de metil **38**, produs principal de reacție (Figura 2.10). Analiza cristalografică cu raze X a confirmat structura compusului **38** (Figura 2.9). Tentativa de substituție a atomului de brom din molecula compusului **38** printr-o grupare acetat, contrar așteptărilor a condus nu doar la compusul țintă **39**, dar și la dimerul **40**, un compus cu schelet carbonic fără precedent, care a fost izolat ca produs principal de reacție (Figura 2.10).

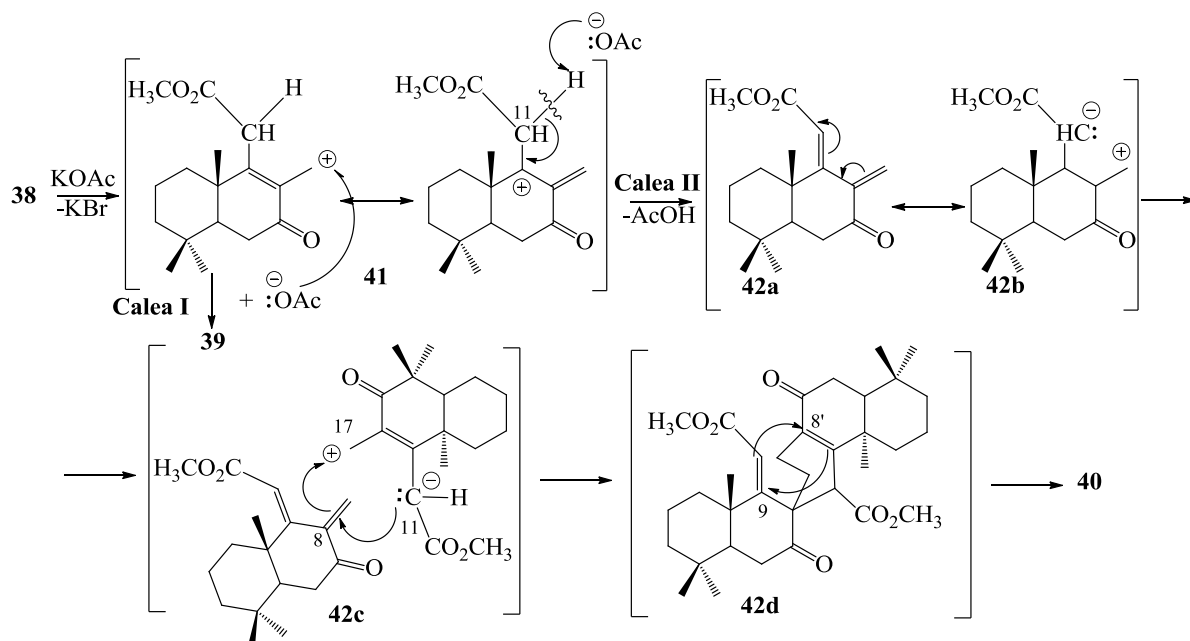


Reagenți și condiții de reacție: i) NBS,  $\text{CCl}_4$ , reflux, 2 ore, 90%; ii) KOAc, DMSO, 2 ore, t.c., 86.0% și 14.0%.

**Fig. 2.10.** Sinteza dimerului **40**.

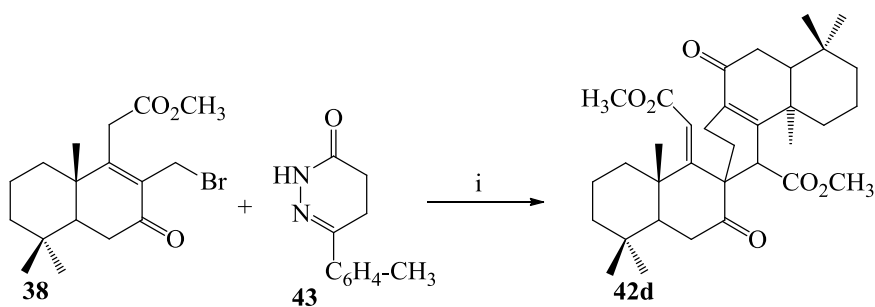


Structura compusului **40** a fost stabilită inițial prin analiza spectroscopică și confirmată prin difracția cu raze X pe monocristal (Figura 2.11) [13]. O posibilă explicație a formării compusului **40** este prezentată în Figura 2.12. Mecanismul de reacție implică formarea inițială a unui carbocation alilic **41** într-un solvent polar (DMSO), care poate urma două căi diferite de reacție. Printr-una dintre ele, ca urmare a reacției  $\text{S}_{\text{N}}1$ , se obține acetatul **39** cu un randament moderat (14%). Cea de a doua cale de reacție (Calea II, Figura 2.12) decurge cu formarea dimerului **40**, ca produs principal al reacției (86%).



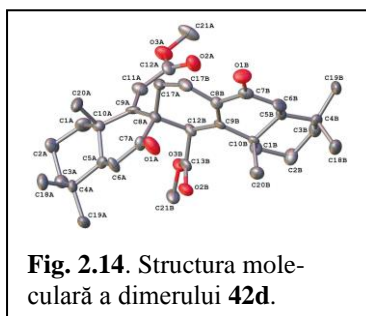
**Fig. 2.12.** Mecanismul propus de formare a dimerului **40**.

Sustragerea protonilor metilenici din poziția  $\text{C}_{11}$ , favorizată de gruparea carbometoxi și de carbocatiunii alilici **41**, decurge ușor sub acțiunea anionului acetat. În rezultat se formează un intermediar **42**, cu două posibile structuri canonice: diena conjugată **42a** și cealaltă zwitterionică **42b**, iar rearanjarea intramoleculară ulterioară a compusului **42**, prin stările intermediare **42c** și **42d**, conduce la formarea dimerului **40**. Pentru a susține mecanismul de reacție propus, a fost necesară izolarea intermediarului de reacție **42d**, care a fost realizată mai târziu, când bromura **38** a reacționat cu derivatul diazinic **43** în prezența de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  în DMAA (Figura 2.13).



Reagenți și condiții de reacție: i)  $K_2CO_3$ , DMAA, 48 ore, t.c., 70.0%.

**Fig. 2.13.** Formarea spirodimerului intermediar **42d**.



**Fig. 2.14.** Structura moleculară a dimerului **42d**.

Datorită faptului, că 6-(*p*-tolil)-4,5-dihidro-3(2*H*)-piridazinona **43**, are un sistem neconjugat saturat care scade substanțial reactivitatea legăturii N-H, iar formarea derivatului hibrid homodriman-piridazinonic dorit nu are loc. În locul *N*-alchilării, a avut loc o reacție de dimerizare cu formarea spirodimerului **42d**, structura căruia a fost demonstrată prin analize spectrale și difracția cu raze X pe monocristal (Figura 2.14).

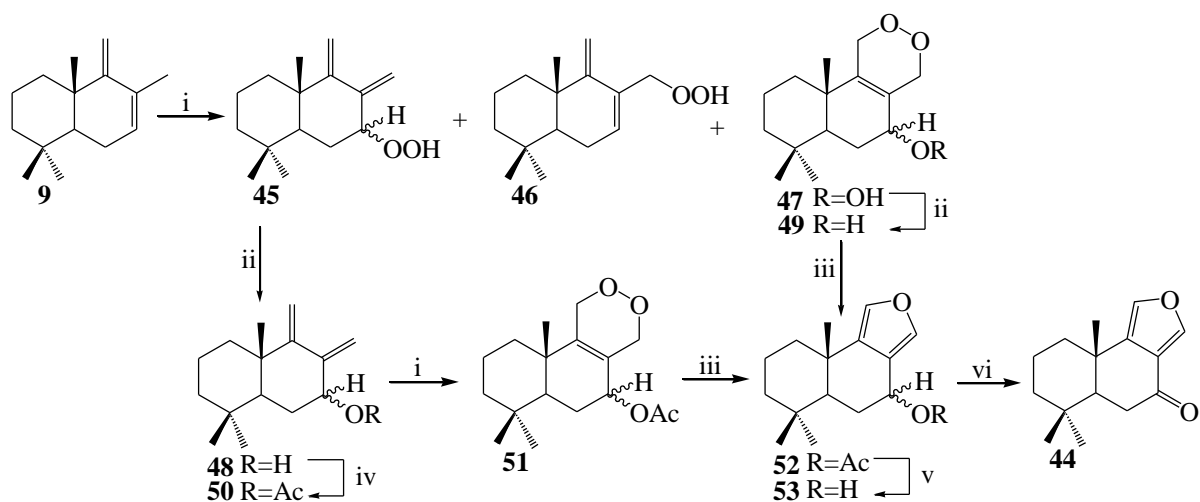
Astfel, în premieră, în baza 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-oiatului de metil **7** derivat din (-)-sclareol **1**, au fost realizate sinteze ale unor derivați tetranorlabdanici polifuncționali și dimeri cu structuri neordinare, inclusiv prin metode neconvenționale, precum fotooxidarea sensibilizată, și stabilite mecanismele de formare a acestora. Activitatea antifungică și antibacteriană a compușilor de sintetiză descriși în acest Capitol a fost evaluată și sunt discutate împreună cu rezultatele în [Capitolul VI](#).

#### 2.4. Sinteza unor derivați sintetici și analogi naturali cu grad avansat de funcționalizare din drim-8(9)-en-7-onă și drim-7,9(11)-dienă

Acest subcapitol este o continuare a cercetărilor anterioare de explorare a potențialului sintetic al drim-7,9(11)-dienei **9**, derivată din drim-8(9)-en-7-ona **8** [3, 6], care datorită atomilor de carbon C<sub>7</sub> - C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub> și C<sub>12</sub> activați este o materie primă potrivită pentru sinteza compușilor drimanici polifuncționali.

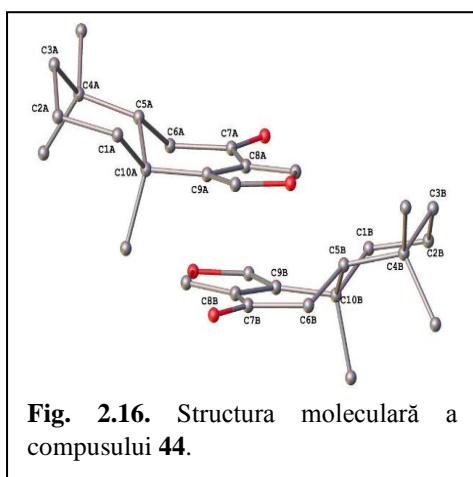
Sinteza (-)-7-cetoeurifuranului **44** a fost realizată în baza drim-7,9(11)-dienei **9**, care prin aplicarea unei strategii de sinteză corecte poate fi o materie primă potrivită pentru obținerea drimanilor C<sub>7</sub> funcționalizați [8].

Fotooxigenarea dienei **9** cu  $^1O_2$  în diclorometan, sensibilizată de *mezo*-tetrafenilporfirină (H<sub>2</sub>tp<sub>p</sub>), a condus la  $\alpha$ - și  $\beta$ -hidroperoxizii **45** (76.8%), într-un raport de 9:1 conform datelor RMN, fiind recuperată și o cantitate mică de dienă inițială **9** (9.7%). În timpul *-en* reacției, de asemenea, decurge o 1,4-cicloadiție a oxigenului singlet la diena exociclică **9** și rearanjări, care sunt responsabile pentru formarea unor produși minori, precum hidroperoxidul **46** (9.2%),  $\alpha$ - și  $\beta$ -endoperoxizii **47** obținuți cu un randament de 14.0%, într-un raport de 3:1, fapt confirmat de datele analizei RMN (Figura 2.15).



Reagenți și condiții de reacție: i) O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>tp. DCM, hv, 5°C, 24 ore, (77:9:14%);  
 ii) Tiouree, MeOH, 0°C → t.c., 74% și 88%; iii) FeSO<sub>4</sub>, THF, t.c., 70% și 78%;  
 iv) Py, Ac<sub>2</sub>O, t.c., 93%; v) KOH, EtOH, reflux, 100%; vi) PCC, DCM, site 3A<sup>0</sup>, AcOH, t.c., 80%.

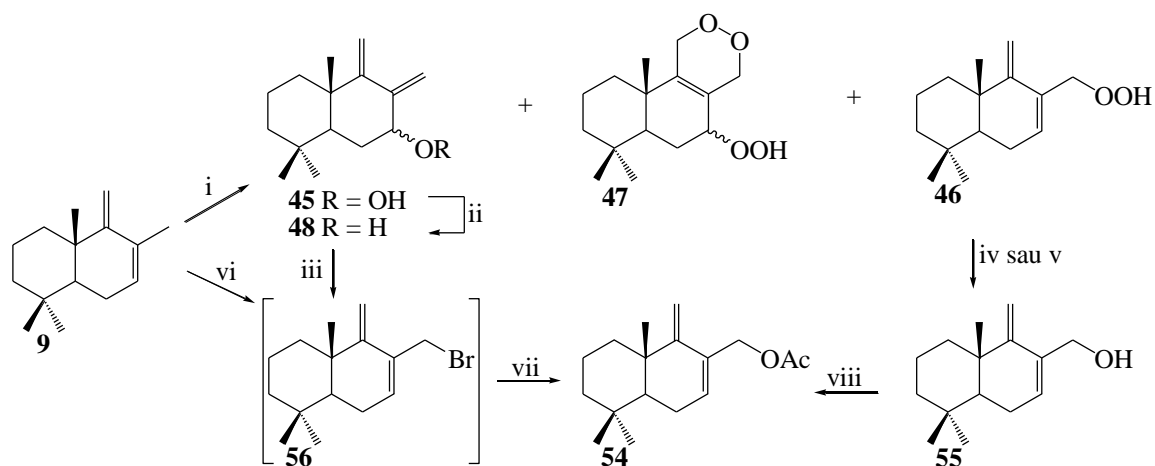
**Fig. 2.15.** Sinteza (-)-7-cetoeurifuranului **44**.



**Fig. 2.16.** Structura moleculară a compusului **44**.

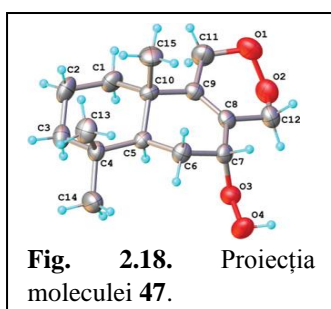
În continuare, au fost elaborate două căi alternative de sinteză a (-)-7-cetoeurifuranului **44**, folosind peroxizii **45** și **47**, obținuți prin fotooxigenarea sensibilizată a dienei **9**. Inițial, peroxizii instabili **45** și **47** au fost reduși cu tiouree în alcoolii corespunzători **48** și **49**, cu randamente bune. Apoi, endoperoxidul **49** a fost redus cu FeSO<sub>4</sub> în 7-hidroxiEurifuranul **53** cu un randament de 78%. După acetilarea alcoolului **48**, acetatul rezultat **50** a fost fotooxidat în acetoxiperoxidul **51**, care prin reducere cu FeSO<sub>4</sub> și saponificare a dat același (-)-7-hidroxiEurifuran **53**. Oxidarea 7-hidroxiEurifuranului **53** cu clorocromat de piridiniu (PCC) în diclorometan a condus la (-)-7-cetoeurifuranul **44** cunoscut, care a fost obținut cu un randament total de 23.4%, pornind de la hidroperoxidul **45**, și cu un randament total de 59%, pornind de la endoperoxidul **47** (Figura 2.15). Structura (-)-7-cetoeurifuranului **44** a fost confirmată prin spectroscopia RMN, analiza HRMS și analiza cu raze X pe monocristal, iar proiecția este prezentată în Figura 2.16. De menționat, că compușii **45-53** sunt descriși pentru prima dată, iar structura lor a fost confirmată de analizele spectrale.

Prin reacții de fotooxigenare sensibilizată, bromurare cu *N*-bromosuccinimidă (NBS) în diferite condiții și transformare electrochimică a fost obținută o serie de derivați noi funcționalizați ai drimenonei **8** și drim-7,9(11)-dienei **9**. S-a menționat deja, că fotooxigenarea dienei **9** conduce la hidroperoxizii epimerici **45** majoritari, și cei minori **46** și **47** (Figura 2.17).



**Reagenți și condiții de reacție:** i)  $O_2$ ,  $H_2tp$ ,  $h\nu$ , DCM,  $5^\circ C$ , 24 ore, 76.9%, 14.1% și 9.1%;  
 ii) Tiouree, MeOH,  $0^\circ C$ , 24 ore, 74%; iii)  $PBr_3$ ,  $Et_2O/Py$ ,  $-6^\circ C$ , 1 oră, apoi t.c., 6 ore; iv) Tiouree, MeOH, t.c., 8.5 ore, 72%; v)  $NaBH_4$ , MeOH,  $0^\circ C$ , 1.5 ore, 98%; vi) NBS,  $CCl_4$ ,  $(C_6H_5CO_2)_2$ , reflux, 2 ore; vii) KOAc, DMSO, t.c., 20 ore, 81%; viii)  $Ac_2O$ , Py, t.c., 20 ore, 82%.

**Fig. 2.17.** Metode alternative de sinteză a 12-acetoxi-drim-7,9(11)-dienei **54**.



**Fig. 2.18.** Proiecția moleculei **47**.

Peroxizii **45-47** au fost utilizați în sintetiza compușilor drimanici  $C_7$ ,  $C_{11}$  și  $C_{12}$  hidroxilați prin reducere cu agenți corespunzători. Stereochimia grupării  $C_7$ -hidroperoxi- din molecula epimerului majoritar **47** a fost dovedită prin difracție cu raze X pe monocristal (Figura 2.18).

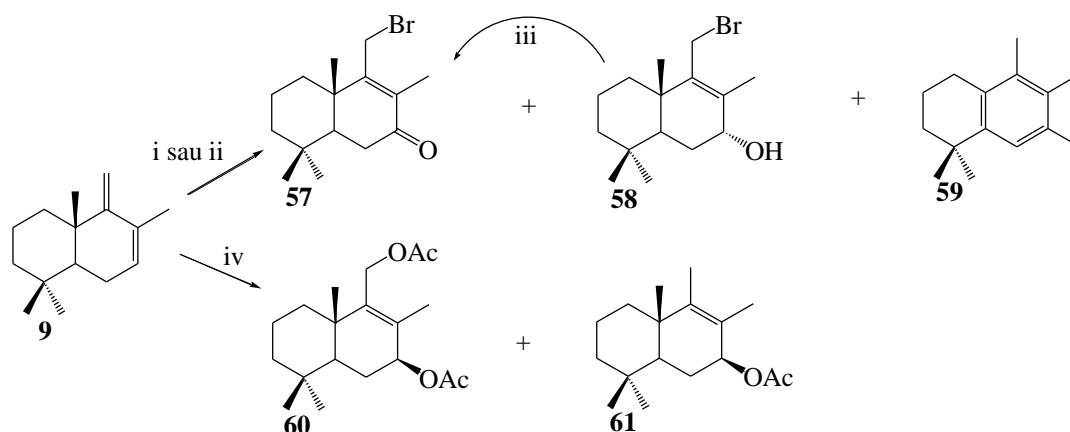
Hidroperoxizii **45** și **46** au fost reduși cu tiouree în alcoolii alilici corespunzători **48** și **55** cu randamente bune. Rearanjarea alilică a alcoolilor **45** cu  $PBr_3$  a condus la bromura alilică **56**, izolarea căreia a fost imposibilă din cauza instabilității sale în timpul cromatografiei pe coloană cu  $SiO_2$ . Din acest motiv, produsul de reacție a fost tratat cu KOAc, formând 12-acetoxidrim-7,9(11)-diena **54** cunoscută cu un randament total de 46% recalculat pentru diena **9** (Figura 2.18). Acetilarea alcoolului **55** în condiții standard, a condus la același acetat alilic **54** cu un randament total de 7.4%. Trebuie remarcat faptul, că randamentul total al compusului **54**, obținut din diena **9** prin intermediul peroxizilor **45** și **46**, este de aproximativ 53.4%.

A fost realizată încă o tentativă de obținere a acetatului **54** în două etape. În acest scop, diena **9** a fost supusă bromurării cu NBS în  $CCl_4$ , inițiată cu peroxid de benzoil, iar produsul de reacție din cauza instabilității bromurii **56**, acesta a fost tratat cu KOAc în condițiile definite anterior, obținându-se acetatul alilic **54** cu un randament total de 13.8% (Figura 2.17) [9].

Anterior, compusul **54** a fost utilizat ca intermediar cheie în semisinteza homochirală a antibioticului natural drimanic pereniporina A. Structurile compușilor **54** și **55** au fost confirmate de analizele spectrale  $^1H$  și  $^{13}C$  RMN, iar datele compusului **54** sunt identice cu cele menționate în literatură.

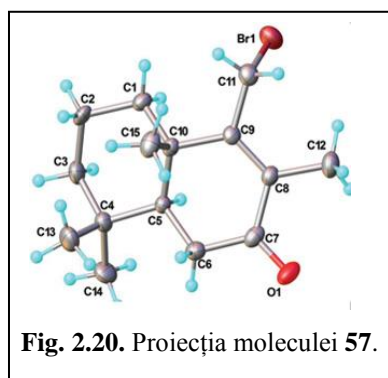
Exemple de sinteză a bromhidrinelor prin tratarea compușilor nesaturați cu NBS într-un amestec de  $Me_2CO/H_2O$  sau  $CHCl_3/H_2O_2$  în condiții blânde au fost descrise anterior [5]. Bromurarea dienei **9** în condițiile menționate a condus la 11-bromo-drim-8(9)-en-7-ona **57**, 11-bromo-drim-8(9)-en-7 $\alpha$ -olul **58** și compusul aromatic **59** (1,1,5,6,7-pentametil-1,2,3,4-tetrahidronaftalena) (Figura 2.19).





Reagenți și condiții de reacție: i) NBS, Me<sub>2</sub>CO, H<sub>2</sub>O, DCM, 0°C, 2 ore, 90%; ii) NBS, CHCl<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, DCM, 0°C, 1 oră, 98%; iii) PCC, DCM, 20°C, 1 oră, 89%; iv) NaOAc, ē, AcOH gl., Ac<sub>2</sub>O, 5°C, 2 ore, 49% și 7%.

**Fig. 2.19.** Bromurarea și oxidarea anodică a drim-7,9(11)-dienei **9**.



**Fig. 2.20.** Proiecția moleculei **57**.

Compușii **57-59** sunt noi și au fost obținuți prin ambele proceduri cu randamente comparabile (%): **57** (47.2 și 47.0), **58** (11.6 și 11.0) și **59** (31.3 și 40.4).

Datele analizelor <sup>1</sup>H și <sup>13</sup>C RMN ale compușilor **57-59** confirmă structura lor. Compusul **57** poate fi considerat un produs al bromurării selective a grupării metil C<sub>11</sub> din molecula drimenonei **8**. Studiul cu raze X relevă, că compusul **57** are o structură cristalină moleculară construită din entități neutre, prezentate în Figura 2.20 [9].

De menționat, că compusul **59** este primul și unicul reprezentant al seriei drimanice care posedă un inel aromatic B și un analog al diterpenoidelor biciclice fregenedadiol și izofregenedadiol care au fost izolați din surse naturale sau sintetizați prin reacții de rearanjare catalizate de acizi. Compusul aromatic **59** este produsul de rearanjare a bromhidrinei instabile **58** în timpul cromatografiei pe coloana cu SiO<sub>2</sub>, fapt dovedit prin oxidarea separată a produselor de bromurare crude cu clorocromat de piridiniu (PCC), ce a condus exclusiv la monobromura **57** cu randament de 89% (Figura 2.19).

Oxidarea anodică descrisă mai sus este etapa cheie în sinteza unor derivați homodrimanici și a drimenonei **8** [2], iar structurile obținute și randamentele compușilor depind de condițiile de reacție. Unele condiții au fost aplicate și cazul dienei **9**, care a fost electrooxidată într-o celulă individuală echipată cu electrozi de grafit, într-un amestec de Ac<sub>2</sub>O/AcOH, folosind AcONa în calitate de electrolit. Din amestecul de reacție a fost izolat diacetatul **60** majoritar, urmat de monoacetatul minor **61**, ambii obținuți cu un randament total acceptabil de 60% [15].

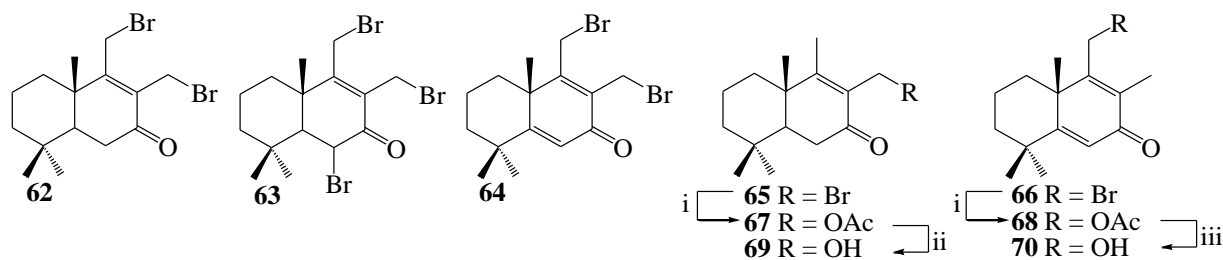
Colța M.N. și colab. [2] au tratat drimenona **8** cu cantități variabile de NBS (2.5 și 3.5 echivalenți), obținând în ambele cazuri 11,12-dibromo-drim-8(9)-en-7-ona **62** (90%) ca produs de reacție major, alături de doi produși minori: tribromocetona instabilă **63** și 11,12-dibromo-drim-5,8(9)-dien-7-ona **64**, ultima rezultând din dehidrobromurarea compusului **63**. Deoarece autorii [2] nu au înregistrat selectivitate în bromurarea grupărilor metil C<sub>11</sub> și C<sub>12</sub> s-a încercat stabilirea condițiilor optime a acestei reacții.

Conform datelor analizei GC-MS, bromurarea selectivă în pozițiile C<sub>11</sub> și C<sub>12</sub> are loc după 3 ore de reflux, în cazul, când se iau cantități echimolare de NBS și drimenonă **8** (Metoda A),

obținându-se monobromurile **57** (66.0%) și **65** (12.6%), și dibromura minoră **62** (5.2%) (Figurile 2.19, 2.20 și 2.21).

În cazul, când s-au folosit 1.5 echiv. de NBS (Metoda B), după 3 ore de reflux selectivitatea reacției scade, randamentul total al monobromurilor **57** și **65**, raportându-se la cel al dibromurii **62** ca (55.9% : 44.1%), iar după 5 ore se formează monobromocetona **66** (10.2%), ca produs al bromurării compusului **57** în poziția C<sub>6</sub>, urmată de dehidrobromurare.

Cantitatea de 2.0 echiv. de NBS (Metoda C) nu dă nici o selectivitate, după 1 oră de reflux raportul dintre monobromurile **57/65** și dibromura **62** este de ~6:4, iar după 3 ore de reflux se obține exclusiv dibromura **62** (98.8%).



Reagenți și condiții de reacție: i) KOAc, DMFA, 20°C, 2.5 ore, 86%;

ii) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1%), Ar, MeOH, 20°C, 1.5 ore, 89%; iii) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1%), Ar, MeOH, 20°C, 1.5 ore, 94%.

**Fig. 2.21.** Derivați noi ai drimenonei **8**, funcționalizați în pozițiile C<sub>6</sub>, C<sub>11</sub> și C<sub>12</sub>.

În concluzie, condițiile optime de obținere selectivă a monobromurilor **57** și **65** sunt 2 ore de reflux și 1.5 echiv. de NBS (Metoda B), când se consumă tot compusul inițial **8**. Comparând randamentele monobromurilor **57** (70.2%) și **65** (11.0%) se poate concluziona, că poziția C<sub>11</sub> este mai favorabilă pentru substituție decât C<sub>12</sub>. În rezultatul studiului reacției de bromurare a drimenonei **8**, au fost obținute trei bromuri noi **57**, **65** și **66**, ultimile două destul de instabile în timpul cromatografiei pe coloana. Din acest motiv, bromurile au fost acetilate [9], iar acetatii **67** și **68** rezultați, au fost saponificați în condiții blânde în alcoolii corespunzători **69** și **70** stabili (Figura 2.21).

Astfel, în premieră, pornind de la derivații (-)-sclareolului **1**, drim-8(9)-en-7-ona **8** și drim-7,9(11)-diena **9** au fost realizate sinteze ale unor derivați pentanorlabdanici cu funcționalizare avansată și propuse căi noi de sinteză a unor analogi naturali sau precursori ai acestora, inclusiv prin metode neconvenționale, precum fotooxidarea sensibilizată și oxidarea anodică, iar unele procedee au fost brevetate. Activitatea antifungică și antibacteriană a compușilor de sintetizat descriși în acest Capitol a fost evaluată și sunt discutate împreună cu rezultatele în Capitolul VI.

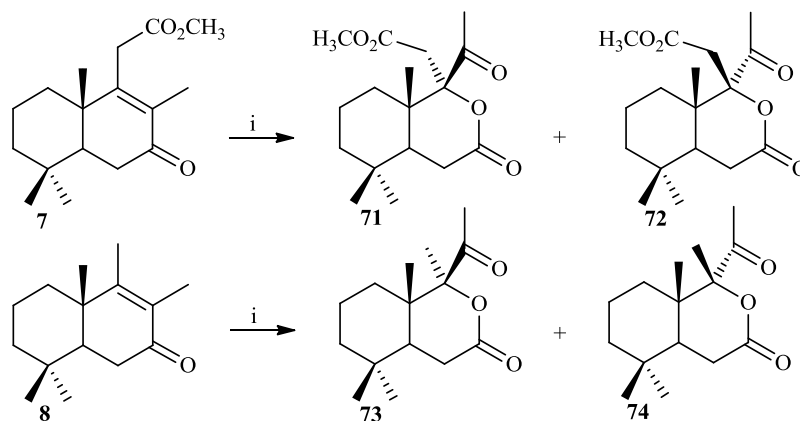
## 2.5. Derivați tetra- și pentanorlabdanici cu schelet regrupat

Un număr mare de compuși sintetici tetra- și pentanorlabdanici polifuncționali și biologic activi, inclusiv compușii care conțin azot, au fost obținuți pornind de la (+)-sclareolida **3** prin intermediarii 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-oiatul de metil **7** și drim-8-en-7-ona **8** (drimenona) derivați din ea, cu implicarea grupărilor funcționale din lanțul lateral sau din ciclul B al moleculelor inițiale, fără modificarea scheletului carbonic. Transformările chimice în ciclul B sunt mai puțin cunoscute.

Cetoesterul **7** și drim-8-en-7-ona **8** oferă noi oportunități sintetice, iar acest studiu [16] confirmă ipoteza prin seria de compuși tetra- și pentanorlabdanici noi cu ciclul B rearanjat, obținuți prin intermediul reacțiilor Baeyer-Villiger și Beckmann.

Pentru cetonele terpenice **7** și **8** s-a încercat o procedură modificată a oxidării Baeyer-Villiger, folosind acidul 3-cloroperbenzoic (*m*-CPBA) în combinație cu acidul trifluoracetic (TFA).

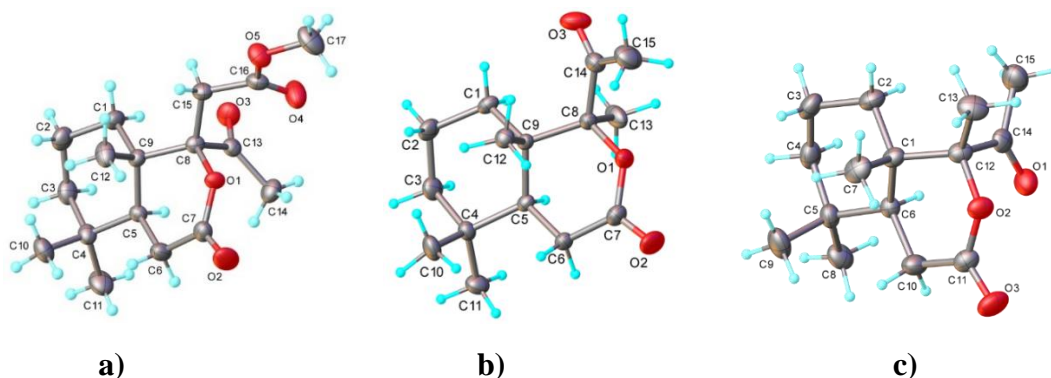
Conform datelor CSS, amestecul de reacție derivat din cetoesterul **7** conține doar un produs, iar cel derivat din drimenona **8** include doi produși separabili cromatografic. Analiza RMN a arătat, că amestecul inseparabil de compuși **71/72**, dar și compușii individuali **73** și **74** nu sunt enol lactonele cu șapte membri așteptate, ca produși normali ai oxidării Baeyer-Villiger. În mod surprinzător, în ambele cazuri, după reacție s-au obținut lactonele ciclice **71/72**, **73** și **74** cu șase atomi, epimere pe centrul C<sub>9</sub>, cu randamente totale de 57% și respectiv 88% (Figura 2.22).



Reagenți și condiții de reacție: i) *m*-CPBA, TFA, DCM, 0°C la t.c., 20 ore, 57% (**71/72**), 33% (**73**) și 55% (**74**), în ambele cazuri raportul este 2:1.

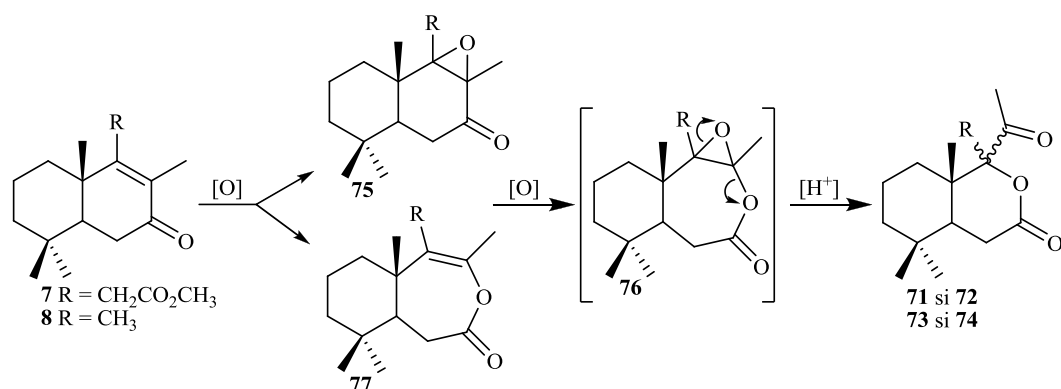
**Fig. 2.22.** Oxidarea Baeyer-Villiger a lactonelor **7** și **8**.

Structurile lactonelor **71-74** sunt confirmate de datele analizei spectrale, iar cele ale compușilor **72**, **73** și **74** au fost confirmate definitiv prin difracția de raze X pe monocristal (Figurile 2.23a-c).



**Fig. 2.23.** Structura moleculară a compușilor **72** (a), **73** (b) și **74** (c).

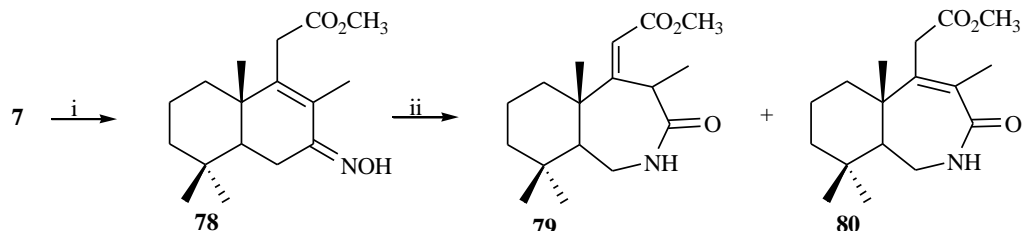
În literatura de specialitate n-au fost raportate astfel de regrupări pentru compușii din seria norlabdanică în timpul oxidării Baeyer-Villiger, dar totuși formarea compușilor **71-74** poate fi explicată. Una dintre căile posibile de conversie a cetonelor **7** și **8**, începe de la epoxidarea legăturii duble C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub> cu formarea epoxiketonei **75**, urmată de oxidarea Baeyer-Villiger care duce la epoxilactona **76** (Figura 2.24).



**Fig. 2.24.** Mecanismul propus al reacției de oxidare Baeyer-Villiger a cetonelor norlabdanice **7** și **8**.

O altă modalitate probabilă de formare a compusului **76** începe cu oxidarea Baeyer-Villiger a cetonelor **7** și **8**, cu formarea enol lactonei **77**, urmată de epoxidarea legăturii duble și este similară celor descrise pentru compușii de tip colestanic, când ambele procese se manifestă ca urmare a tratării cetonelor  $\alpha,\beta$ -nesaturate cu peroxiacid. În cazul nostru, ca rezultat al ambelor procese oxidative și datorită mediului acid, are loc o rearanjare a epoxilactonei intermediare cu șapte membri în amestecuri de lactone enantiomerice **71/72**, **73** și **74** cu șase membri mai stabile (Figura 2.24).

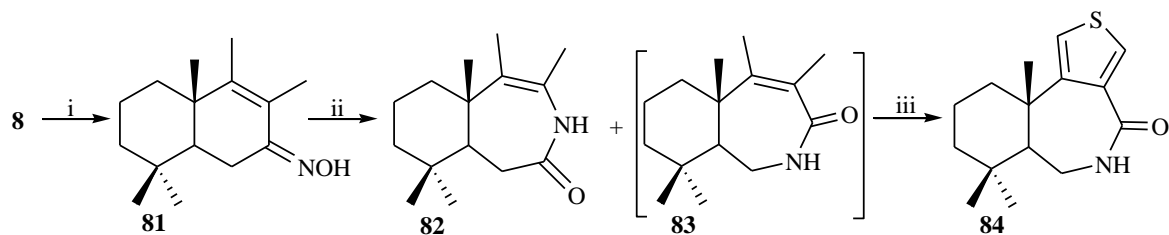
În continuare va fi descrisă sinteza lactamelor tetra- **79**, **80** și pentanorlabdanice **82**, **84** noi, obținute prin transpoziția Beckmann a oximelor corespunzătoare **78** și **81**, obținute anterior [17]. Tratarea cetoximei **78** cu clorură de tionil a condus la un amestec de lactame izomerice **79** și **80**, separabile cromatografic (Figura 2.25).



Reagenți și condiții de reacție: i) NH<sub>2</sub>OH·HCl, EtOH, Py, 24 ore, 96-98%;  
ii) SOCl<sub>2</sub>, Py, 60-65°C, 17 ore, 55 și 19%.

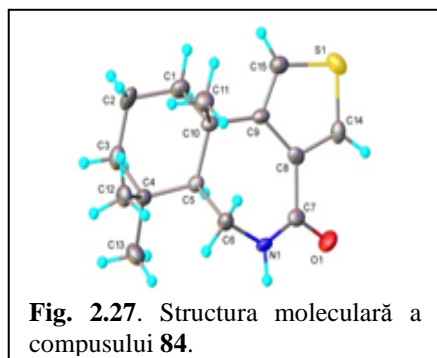
**Fig. 2.25.** Regruparea Beckmann a cetoximei tetranorlandanice **78**.

Spectrele 2D homo- (<sup>1</sup>H/<sup>1</sup>H COSY-45°, <sup>1</sup>H/<sup>1</sup>H NOESY) și heteronucleare (<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C HSQC, <sup>1</sup>H/<sup>15</sup>N HMQC și spectrele de corelație <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C HMBC, <sup>1</sup>H/<sup>15</sup>N HMBC) confirmă structura compusului **79**. Rearanjarea Beckmann a oximei **81** în condiții identice a dat un amestec de lactame **82** și **84** (Figura 2.26).



Reagenți și condiții de reacție: i) NH<sub>2</sub>OH·HCl, EtOH, Py, 24 ore, 96-98%;  
ii) SOCl<sub>2</sub>, Py, 50-60°C, 9 ore, 51% și 4%.

**Fig. 2.26.** Regruparea Beckmann a oximei pentanorlandanice **81**.



Din produsul de reacție a fost izolată tiofenolactama **84**, care este produsul interacțiunii lactamei intermediare **83** cu clorura de tionil (Figura 2.26). Prezența grupării carbonil  $\alpha,\beta$ -nesaturate în molecula lactamei **83** activează grupările metil și favorizează reacția acestora cu clorura de tionil.

Structura compusului **84** a fost confirmată suplimentar prin difracția de raze X pe monocristal (Figura 2.27).

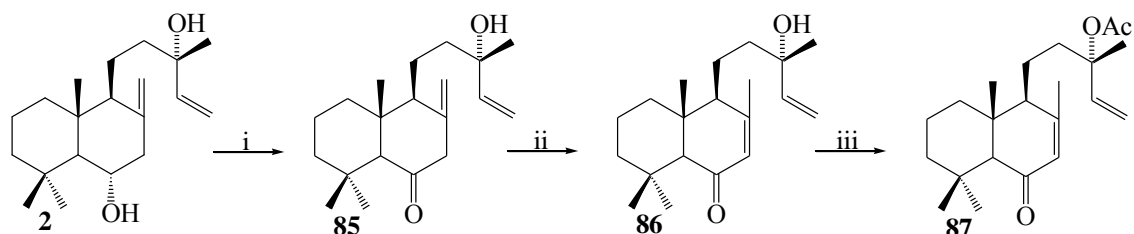
Astfel, în premieră, pornind de la 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-oatul de metil **7** și drim-8(9)-en-7-ona **8** derivați din (-)-sclareol **1**, prin intermediul reacțiilor Baeyer-Villiger și Beckmann au fost sintetizate lactone, lactame și tiolactame tetra- și pentanorlabdanice cu schelet regrupat și stabilite mecanismele de formare a acestora. Activitatea antifungică și antibacteriană a compușilor de sintetiză descriși în acest Capitol a fost evaluată și este discutată împreună cu rezultatele în Capitolul VI.

### 3. TRANSFORMĂRI CHIMICE ÎN BAZA DE (+)-LARIXOL ȘI DERIVAȚII SĂI DI- ȘI PENTANORLABDANICI

#### 3.1. Derivați de sinteză ai (+)-larixolului funcționalizați în ciclul B

În continuare vor fi descrise sintezele unor derivați cu grad avansat de funcționalizare a ciclului B și conservarea catenei laterale, în bază de (+)-larixol **2**, prin combinarea metodelor de sinteză clasice cu cele neconvenționale, precum este fotooxidarea sensibilizată [18].

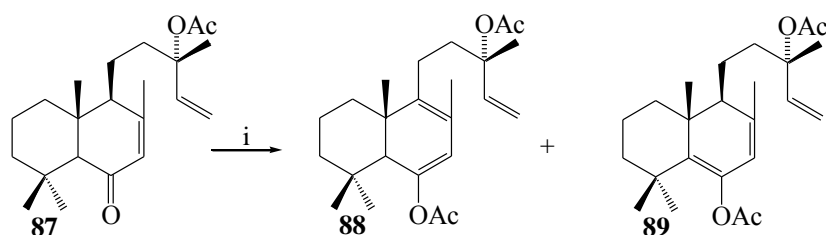
Compusul inițial, (+)-larixolul **2**, a fost izolat din rășina de zădă, comercial accesibilă, prin metoda propusă de Lagnel, B. și colab. Inițial, acesta a fost oxidat în cetona exociclică **85**, urmând procedeul descris de autorii, care în continuare a fost izomerizată în cetona **86** conform metodei descrise de aceeași autori. Grupa hidroxil C<sub>13</sub> terțiară a fost protejată prin acetilare în condiții standard, obținându-se cetoacetatul **87** (Figura 3.1).



Reagenți și condiții de reacție: i) PCC, DCM, AcOH, 3Å, t.c., 75 min., 95%; ii) MeONa, MeOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, t.c., 1 oră, 98%; iii) AcCl, DMA, 50 min., 5°C, apoi t.c., 64 ore, 92%.

**Fig. 3.1.** Sinteza derivaților labdanici ai (+)-larixolului **2**.

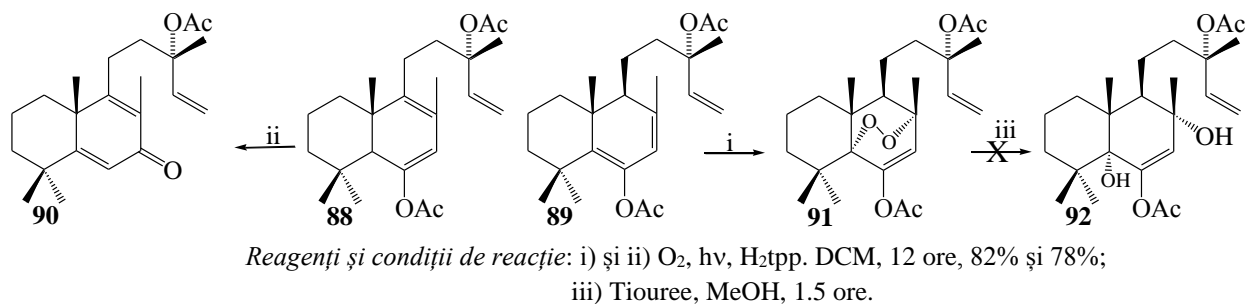
În continuare, cetoacetatul **87** a fost supus reacției de enolacetilare [4], obținându-se enolacetații **88** și **89**, nedescrși anterior, cu randamente de 49% și 41%, corespunzător (Figura 3.2.).



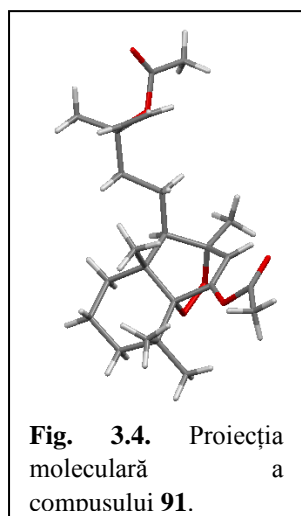
Reagenți și condiții de reacție: i)  $\geq$ -OAc, *p*-TsOH, N<sub>2</sub>, 109°C, 13 ore, 49% și 41%.

**Fig. 3.2.** Reacția de enolacetilare a cetoacetatului **87**.

Dienele conjugate **88** și **89** reprezintă niște substraturi potrivite pentru reacțiile de fotooxidare sensibilizată cu oxigen în stare de singlet, care au fost realizate în condițiile descrise în **Figura 3.3**.



**Fig. 3.3.** Reacțiile de fotooxidare sensibilizată ale enolacetatilor **88** și **89**.



Din produsele de fotooxidare ale compușilor **88** și **89** au fost izolați compușii **90** și **91**. Dienona **90**, reprezintă un produs de dehidrogenare fotooxidativă a compusului **88**, care decurge după mecanismul descris în sursa [4], iar endoperoxidul **91** este produsul de cicloadiție [2+4] a oxigenului singlet la sistemul dienic conjugat din molecula **89**. Structura compusului **91** a fost confirmată și prin difracție cu raze X pe monocristal (**Figura 3.4**).

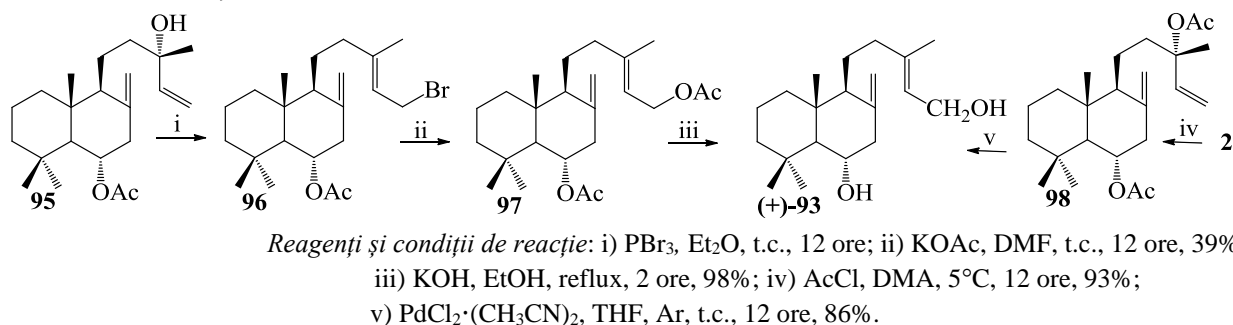
În continuare endoperoxidul **91** a fost redus în condițiile descrise în **Figura 3.3.**, dar derivatul așteptat al (+)-larixolului **2**, compusul **92** s-a descompus în timpul cromatografiei pe coloana cu silicagel.

Astfel, în baza intermediarilor **85** și **86** obținuți din (+)-larixol **2**, au fost realizate sinteze ale unor derivați labdanici **88-91** polifuncționalizați în ciclul B, cu conservarea catenei laterale, inclusiv prin metode neconvenționale, precum fotooxidarea sensibilizată.

### 3.2. Sinteza (+)-crotonadiolului din 6 $\alpha$ -acetoxi-14,15-bis-norlabd-8(17)-en-13-onă

Scopul acestei lucrări a fost sinteza (+)-crotonadiolului **93** și izomerului său **94** cu configurația (Z)- pe centrul C<sub>13</sub> [19]. Deoarece extractul de *Croton zambesicus* conține o cantitate mică de (+)-crotonadiol **93**, izolarea acestuia a fost problematică. Prin urmare, s-a decis sinteza lui și a izomerului său **94** din diterpenoida labdanică disponibilă (+)-larixol **2**.

A fost studiată reacția acetatului de larixil **95** cu PBr<sub>3</sub>, dar produsul **96** s-a dovedit a fi instabil și s-a descompus în timpul cromatografiei pe coloană cu silicagel. Prin urmare, acesta a fost utilizat fără purificare în reacția cu KOAc, obținându-se diacetatul de *i*-larixol **97** cu randament de 39% (**Figura 3.5**). Structura și stereochemia compusului **97** au fost dovedite pe baza datelor spectrale și obținerea (+)-crotonadiolului **93** prin saponificarea sa.

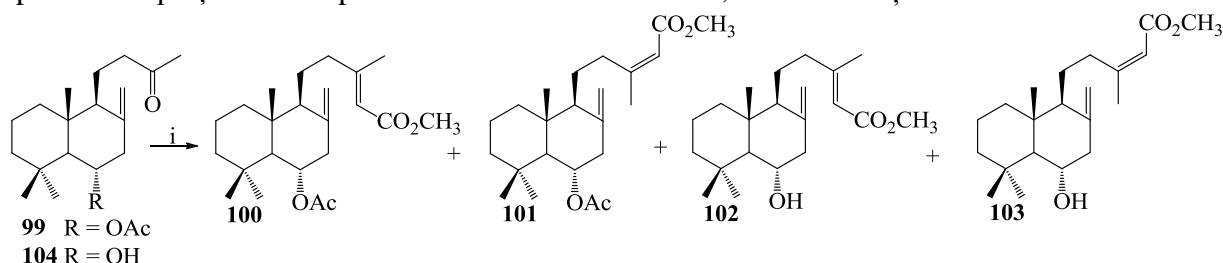


**Fig. 3.5.** Sinteza (+)-crotonadiolului **93** din acetatul de larixil **95**.

Semnalele atomilor de carbon din spectrele  $^{13}\text{C}$  RMN au fost atribuite pe baza experimentelor de corelare HSQC și NOESY. Izomerul 13Z- **94** al compusului (+)-**93** nu a fost obținut în acest caz. Prin urmare, a fost studiată reacția diacetatului de larixol **98** cu complexul clorura de paladiu diacetonitril  $\text{PdCl}_2 \cdot (\text{CH}_3\text{CN})_2$ . Compusul **98** a fost obținut prin acetilarea (+)-larixolului **2** cu clorură de acetil în dimetilamină (DMA), iar reacția sa cu  $\text{PdCl}_2 \cdot (\text{CH}_3\text{CN})_2$  a decurs cu randament ridicat (86%), obținându-se diacetatul de *i*-larixol **97**, care a fost saponificat în condițiile descrise în Figura 3.5. Izomerul său (Z)- **94** nici în acest caz n-a fost obținut.

Din acest motiv, în continuare a fost studiată reacția Wittig-Horner a 6 $\alpha$ -acetoxi-14,15-bis-norlabd-8(17)-en-13-unei **99** cu trimetilfosfonoacetat (Figura 3.6), care a dat, conform CSS, un amestec format din doi produși într-un raport de ~1:3. Aceștea au fost separați prin cromatografie pe coloană cu silicagel, dar analiza RMN a confirmat, că fiecare fracție era eterogenă și conținea câte doi stereozomeri.

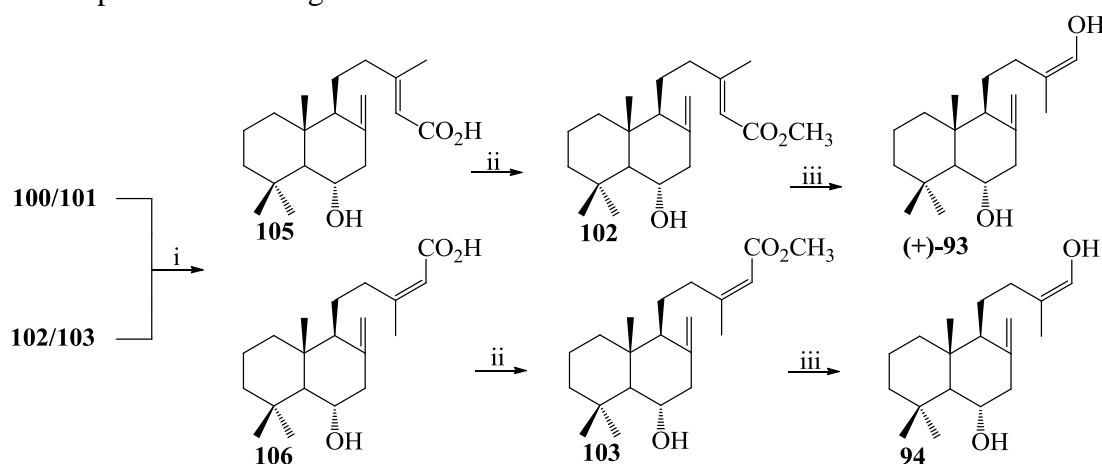
Fracția mai puțin polară, în conformitate cu datele spectrale, reprezenta un amestec de acetoxiesteri izomeri 13(E)-**100** și 13(Z)-**101**, într-un raport de 8:2. Fracția mai polară reprezenta un amestec de hidroxiesteri 13(E)-**102** și 13(Z)-**103** într-un raport de 7:2, formați în rezultatul saponificării parțiale a compusul **99** în hidroxicetona **104**, din care aceștea s-au format.



Reagenți și condiții de reacție: i)  $\text{NaOCH}_3$ ,  $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ , reflux, 2 ore, **100/101** (23%; 8:2) și **102/103** (76%; 7:2).

**Fig. 3.6.** Reacția Wittig-Horner a 6 $\alpha$ -acetoxi-14,15-bis-norlabd-8(17)-en-13-unei **99**.

Deoarece esterii **100/101** și **102/103** nu au putut fi separați cromatografic din amestecuri, acestea au fost saponificați (Figura 3.7), în ambele cazuri obținându-se hidroxiacizii stereozomeri **105** și **106** separabili cromatografic.



Reagenți și condiții de reacție: i)  $\text{KOH}$ ,  $\text{EtOH}$ , reflux, 1 oră, **105** (77% și 79%), **106** (19% și 22%); ii)  $\text{TMSCHN}_2$ ,  $\text{TFH}$ ,  $\text{MeOH}$ , t.c., 0.5 ore, **102** (97%) și **103** (98%); iii)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , Ar,  $0^\circ\text{C}$ , 3 ore, (+)-**93** (86%) și **94** (80%).

**Fig. 3.7.** Sinteza (+)-crotonadiolului **93** și izomerului său (Z)-**94**.

Metilarea separată a hidroxiacizilor 13(E)-**105** și 13(Z)-**106** a condus cu randamente practic cantitative la hidroxiesterii puri 13(E)-**102** și 13(Z)-**103**, iar reducerea acestora a condus cu randament înalt la crotonadiolul (+)-**93** și, respectiv, la izomerul său (Z)-**94** (Figura 3.7).

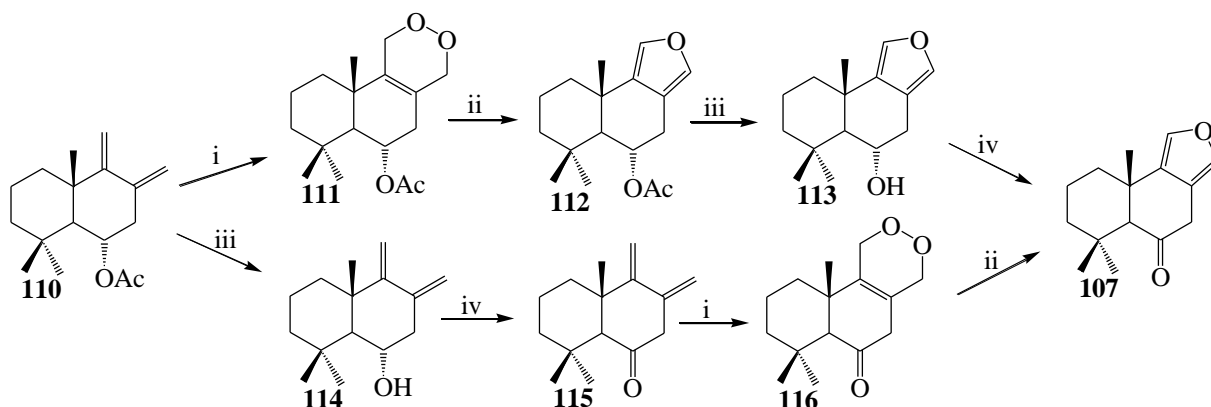
Astfel, pornind de la (+)-larixol **2**, prin intermediul  $6\alpha$ -acetoxi-14,15-*bis*-norlabd-8(17)-en-13-onei **99** și făcând uz de reacția Wittig-Horner a fost propusă o metodă nouă de sinteză a (+)-crotonadiolului natural **93** și izomerului său (*Z*)-**94**, obținut pentru prima dată. Datele fizico-chimice și spectrale ale acestora confirmă, că ambii compuși sunt diterpenoide labdanice din seria normală.

### 3.3. Sinteza regio- și stereoselectivă a unor analogi naturali sesquiterpenici

Datorită activităților sale biologice și potențialului sintetic, un număr mare de semisinteze și de sinteze totale ale eurifuranului, atât sub formă de amestec racemic, cât și în forme optic active au fost raportate.

În continuare, vor fi raportate rezultatele semisintezei regio- și stereoselective a: (+)-6-cetoeurifuranului **107**, (+)-fragrolidei **108** și (+)-6-cetowinterinei **109** din terpenoida labdanică disponibilă (+)-larixol **2** [8], care sub formă de acetat de (+)-larixil **95** este componenta principală a rășinei de *Larix decidua* L.

Sinteza (+)-6-cetoeurifuranului **107** a fost realizată în baza  $6\alpha$ -acetoxidienei **110** (Figura 3.8), care a fost supus fotooxidării sensibilizate de *mezo*-tetrafenilporfirină ( $H_2$ tp $p$ ), obținându-se endoperoxidul **111** cu randament înalt. Endoperoxidul **111** a fost redus cu un randament de 93% în  $6\alpha$ -acetoxieurifuranul **112** prin tratare cu  $FeSO_4$  în THF, iar acesta a fost supus hidrolizei bazice în  $6\alpha$ -hidroxieurifuranul **113** descris anterior. Oxidarea alcoolului **113** cu clorocromat de piridiniu (PCC) în diclorometan a condus la (+)-6-cetoeurifuranul **107** cu un randament total de 68%, recalculat pentru diena **110** (Figura 3.8).



Reagenți și condiții de reacție: i)  $O_2$ ,  $H_2$ tp $p$ , hv,  $CCl_4$ , t.c., 86%; ii)  $FeSO_4$ , THF, t.c., 93% și 91%; iii) KOH, EtOH, reflux, 94% și 99%; iv) PCC, DCM, site moleculare  $3A^\circ$ , AcOH, t.c., 90% și 93%.

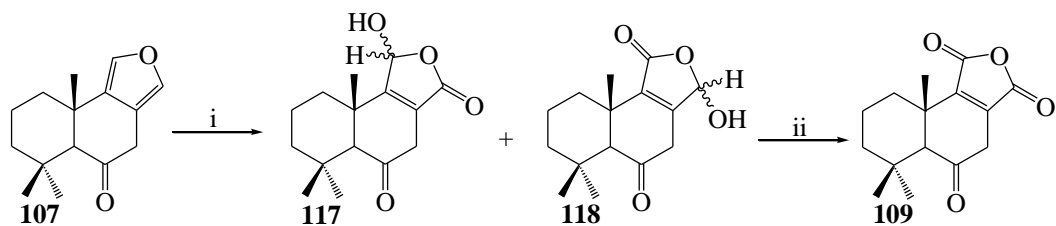
**Fig. 3.8.** Sinteze ale (+)-6-cetoeurifuranului **107**.

(+)-6-Cetoeurifuranul **107**, de asemenea, a fost obținut în 4 etape printr-o altă secvență de transformări, pornind de la diena **110** prin intermediarii **114-116** cu un randament total de 72% (Figura 3.8). Acetoxidiena **110** a fost saponificată în condițiile descrise mai sus, în hidroxidiena **114** cu un randament de 99%, care a fost oxidată cu cromilcromat de piridiniu (PCC), în cetodiena **115** cunoscută. Fotooxidarea cetodienei **115** efectuată în prezența *mezo*-tetrafenilporfirinei ( $H_2$ tp $p$ ) a condus la cetoperoxidul **116** cu un randament de 86%, iar reducerea cetoperoxidului **116** în condițiile descrise mai sus, cu un randament de 91% la (+)-6-cetoeurifuranul **107** (Figura 3.8), datele spectrale ale căruia sunt identice cu cele descrise în literatură.

Este cunoscut faptul, că fotooxidarea sensibilizată de eozină a (+)-eurifuranului cu oxigen în stare de singlet ( $^1O_2$ ) într-un amestec de *t*-BuOH și 2,6-lutidină conduce la un amestec format



din doi lactoli stereoizomeri într-un raport egal. Din acest motiv s-a încercat utilizarea acestui tip de transformări fotochimice pentru funcționalizarea (+)-6-cetoeurifuranului **107** în pozițiile C<sub>11</sub> și C<sub>12</sub>. Conform datelor CSS, produsul de reacție, conținea două produse separabile cromatografic, dar analiza RMN, în mod surprinzător, a arătat, că acestea sunt formate din perechile de lactoli stereoizomeri **117** (42%) și **118** (40%) (Figura 3.9).



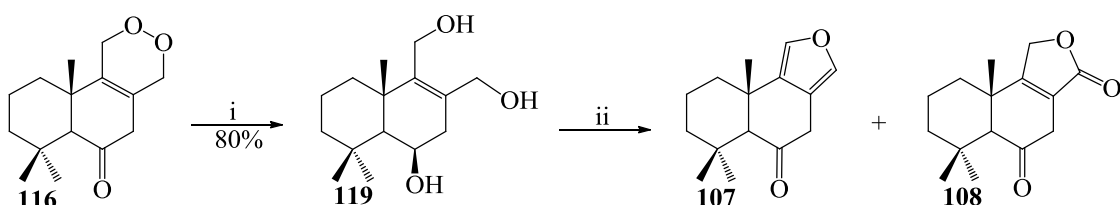
Reagenți și condiții de reacție: i) O<sub>2</sub>, eozina, hv, *t*-BuOH, 2,4-lutidina, 5°C, 2 ore, 84%;  
ii) PCC, DCM, site 3A°, AcOH, t.c., 1 oră, 88%.

**Fig. 3.9.** Sinteza (+)-6-cetowinterinei **109**.

Oxidarea ulterioară a amestecului de lactoli **117** cu clorocromat de piridiniu (PCC) a condus la anhidrida drimanică (+)-6-cetowinterina **109**, compus relativ stabil, cu un randament de 88% (Figura 3.9). De menționat, că aceasta este prima sinteză a (+)-6-cetowinterinei **109**, iar datele analizei spectrale ale acesteia corespund în mare parte cu cele raportate pentru winterina naturală, izolată din scoarța arborelui sud-american *Drimys winteri* sau cea sintetizată ca amestec racemic, sau în formă optic pură.

Sesquiterpenoida drimanică (+)-fragrolida **108** izolată pentru prima dată din extractul obținut din scoarța arborilor speciei *Cinnamosma fragrans* manifestă multiple activități, precum cea antifungică, insect-antifidantă, de inhibitor al creșterii plantelor și citotoxică. Până în prezent au fost raportate mai multe sinteze ale (+)-fragrolidei **108**.

În continuare vor fi prezentate datele unei sinteze noi a (+)-fragrolidei **108** din 6-cetoperoxidul **116** care a fost redus în triolul **119** cu un randament de 80% (Figura 3.10).



Reagenți și condiții de reacție: i) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, N<sub>2</sub>, t.c., 2.5 ore, 80%; ii) CrO<sub>3</sub>•Py, Py, t.c., 4.5 ore, 50% și 33%.

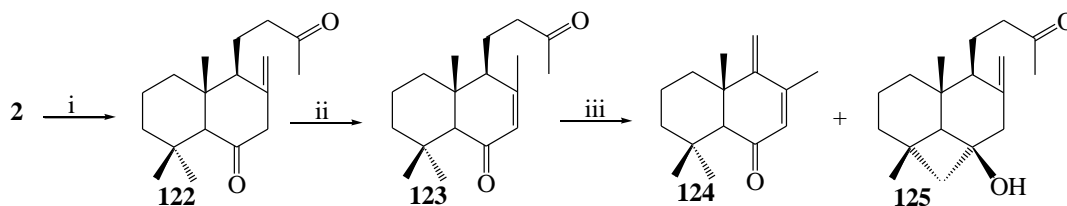
**Fig. 3.10.** Sinteza (+)-fragrolidei **108**.

Oxidarea triolului **119** a condus la un amestec format din trei compuși, care au fost izolați prin cromatografie pe coloană cu silicagel în ordinea: 6-cetoeurifuran **107** (randament 50%), care a fost descris anterior (Figura 3.8), (+)-fragrolida cristalină **108**, obținută cu un randament de 33% și un amestec de lactoli, derivați ai (+)-fragrolidei **108**, epimeri pe centrul C<sub>11</sub>, care din cauza cantității extrem de mici n-au fost caracterizați detaliat. Astfel, în baza acetoxidienei **110**, prin intermediul cetoperoxidului **116**, a fost elaborată o metodă nouă de sinteză a (+)-fragrolidei **108**, cu un randament total de 22.5%.

Singurele sinteze ale compușilor **120** și **121** cunoscute la moment [20] au fost cele realizate în 10 etape pentru (-)-albrassitriol **120** și în 15 etape pentru (-)-6-*epi*-albrassitriol **121**, ambele pornind de la (+)-larixol **2**, cu randamente totale de 7.5%, și respectiv 4.25%.

În continuare va fi descrisă o nouă cale de sinteză în cinci etape a drimanilor naturali, (-)-albrassitriol **120** și (-)-6-*epi*-albrassitriol **121**, din labdandiolul (+)-larixol **2** disponibil [21]. În prima etapă, (+)-larixolul **2** a fost oxidat cu CrO<sub>3</sub> în acid acetic în 14,15-bisnorlabd-8(17)-en-6,13-diona **122** (48.0%), care a fost izomerizată prin tratare cu metoxid de sodiu în 14,15-bisnorlabd-7-en-6,13-diona **123** (97.0%), randamentul total al acestor două etape fiind de 66.0%.

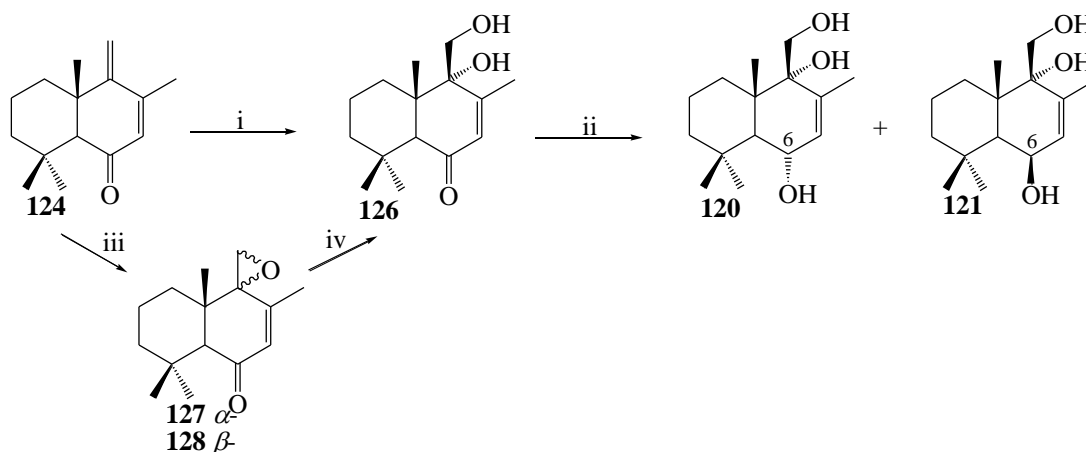
Degradarea fotolitică de tip Norrish II a dicetonei **123** duce la formarea drim-7,9(11)-dien-6-onei **124** cu un randament de 67.5% și a ciclobuto(18→6)-14,15-bisnorlabd-8(17)-en-6-ol-13-inei **125**, ca produs minor cu randament de 17.5% [22]. Avantajul acestei fotodegradări sunt: simplitatea metodei și randamentele relativ bune (Figura 3.11).



Reagenți și condiții de reacție: i) CrO<sub>3</sub>, AcOH, t.c., 2 ore, 48%; ii) NaOMe, MeOH, t.c., 24 ore, 97%;  
iii) hv, hexan, 5°C, 3 ore, 67.5% și 17.5%.

**Fig. 3.11.** Sinteza drim-7,9(11)-dien-6-inei **124** prin reacția de degradare fotolitică.

Anterior dienona **124** a fost convertită în (-)-6-*epi*-albrassitriolul **121** prin oxidarea selectivă cu OsO<sub>4</sub> în cetodiolul **126** (88.0%), urmată de reducerea stereoselectivă a acestuia cu DIBAL (83.0%) [20]. Reproducerea reacției de oxidare a dienei **124** cu OsO<sub>4</sub> a confirmat eficiența sa înaltă în prepararea cetodiolului **126** cu randament de 90.0% (Figura 3.12). Datele spectrale ale acestui compus sunt identice cu cele descrise în literatură.



Reagenți și condiții de reacție: i) OsO<sub>4</sub>, Py, t.c., 12 ore, 91%; ii) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, N<sub>2</sub>, 0°C, 0.5 ore, 44% și 48%;  
iii) AMPF, Et<sub>2</sub>O, t.c., 125 ore, 82%; iv) HClO<sub>4</sub>, THF, t.c., 49 ore, 68%.

**Fig 3.12.** Sinteza (-)-albrassitriolului **120** și (-)-6-*epi*-albrassitriolului **121**.

Pentru a evita utilizarea OsO<sub>4</sub>, a fost elaborată o cale alternativă, în două etape, de preparare a compusului **126** prin tratarea dienonei **124** cu acid monoperoftalic, cu epoxidarea selectivă a legăturii duble C<sub>9</sub>-C<sub>11</sub>, obținându-se un amestec de epoxizi diastereoizomerici inseparabili **127** și **128**, într-un raport de 7:3, cu randament de 82.0% (Figura 3.12).

Conform datelor analizei RMN, izomerul majoritar **127** este  $\alpha$ -orientat, iar izomerul minor **128**  $\beta$ -orientat. Acest rezultat poate fi explicat cu ușurință prin următoarele: partea  $\beta$  a dienonei **124** este împiedicată steric de grupările metil C<sub>14</sub> și C<sub>15</sub>. Această configurație este

susținută și de faptul, că protonul H<sub>5</sub> al izomerului **127** rezonează la 2.52 ppm și cel al epimerului său **128** rezonează la 2.31 ppm. În primul caz, protonul H<sub>5</sub> este deprotejat de grupul epoxidic. Dovada experimentală directă prin metoda RMN pentru configurația  $\alpha$ - /  $\beta$ - a compușilor **127** și **128** a fost obținută prin efectele nucleare Overhauser (NOE). Astfel, iradierea protonului H<sub>11 $\beta$</sub>  din epoxicetona **127**  $\alpha$ -orientată, NOE a indus îmbunătățirea semnalelor protonilor din grupele metil C<sub>13</sub> și C<sub>15</sub>. La iradierea protonului H<sub>11 $\beta$</sub>  din epoxicetona **128**  $\beta$ -orientată, nu s-a observat nici un efect NOE pe semnalele aparținând acestor grupări metil, fapt ce dovedește prezența grupării epoxidice  $\beta$ -orientate.

La tratarea amestecului de epoxizi **127** și **128** cu HClO<sub>4</sub> (de 30%) în THF, s-a obținut cetodiolul **126** cu un randament de 68.0%. Acest rezultat poate fi explicat prin faptul, că rezultă două reacții S<sub>N</sub>2 succesive, în care epoxidul mai puțin stabil **128** se izomerizează în epoxidul mai stabil **127** (Figura 3.13). Reacția este controlată termodinamic și gruparea hidroximetil mai voluminoasă adoptă configurația  $\beta$ -ecuatorială mai stabilă. Un exemplu de asemenea tip de transformare a fost publicat anterior [23].

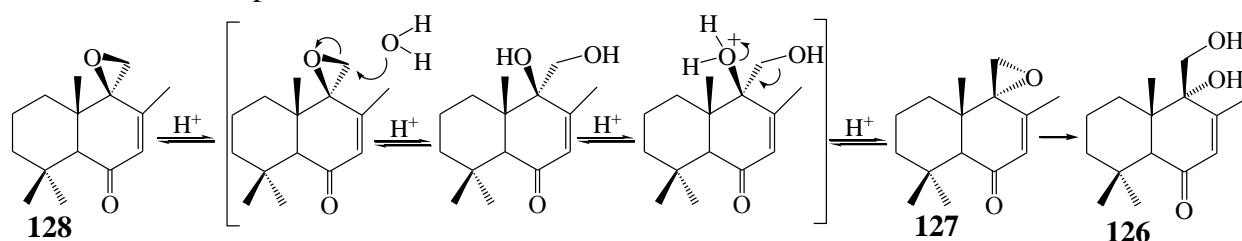


Fig. 3.13. Mecanismul propus de sinteză a cetodiolului **126**.

În ultima etapă, cetodiolul **126** a fost redus cu LiAlH<sub>4</sub>, formând un amestec compus din (-)-albrassitriol **120** (44%) și (-)-6-*epi*-albrassitriol **121** (48%), separabili cromatografic pe coloană cu silicagel. Constantele de cuplare dintre protonii H<sub>5</sub> și H<sub>6</sub> din spectrele <sup>1</sup>H RMN ale compușilor **120** ( $J = 9.6$  Hz) confirmă configurația ecuatorială ( $\alpha$ -) a grupării hidroxil C<sub>6</sub> și orientarea axială ( $\beta$ -) pentru (-)-6-*epi*-albrassitriol **121** ( $J = 4.0$  Hz).

Astfel, a fost realizată o sinteză eficientă a sesquiterpenoidelor drimanice naturale și biologic active (-)-albrassitriol **120** și (-)-6-*epi*-albrassitriol **121**, cu randamente bune, din (+)-larixol **2** prin intermediul dienei drimanice **124**, obținută prin scindarea fotolitică de tip Norrish II a 14,15-bisnorlabd-7-en-6,13-dionei **123**, și folosirea acidului monoperftalic, ca alternativă a tetraoxidului de osmiu [21].

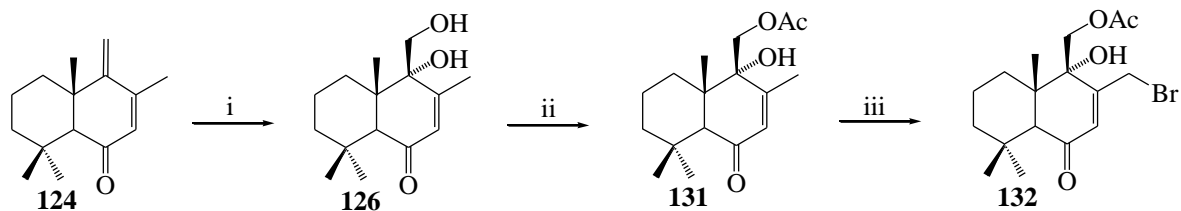
Pereniporina B **129** este un inhibitor al creșterii plantelor, în timp ce cinnamosmolida **130** prezintă activitate antifungică *in vitro* împotriva dermatofitelor *Tricophyton rubrum*, *Tricophyton mentagraphytes* și *Microsporum gypseum*. De asemenea, ambii metaboliți prezintă activitate citotoxică: pereniporina B **129** împotriva celulelor leucemiei Friend (F5-5), iar cinnamosmolida **130** împotriva carcinomului 9KB5 în cultură celulară.

În literatura de specialitate sunt descrise mai multe sinteze totale și semisinteze ale pereniporinei B **129**, în formă de racemic sau enantiomeric pură, într-un număr de etape diferit, de la șase cu un randament total de ~11.0%, la nouă (~5.0%), 19 etape (~3.0%) și până la 28 (~1.8%). Pentru cinnamosmolidă **130** este cunoscută doar o singură sinteză, care a fost realizată în nouă etape și cu un randament total de 14.0%.

În continuare va fi descrisă o cale nouă și eficientă de sinteză a (-)-pereniporinei B **129** și (-)-cinnamosmolidei **130** din (+)-larixol **2** prin cetodiolul intermediar cheie **126** [24].

Dienona **124** poate găsi mai multe aplicații în sinteza compușilor drimanici noi sau analogilor naturali, în special printr-o funcționalizare ușoară a grupării metil alilice C<sub>12</sub>, care a

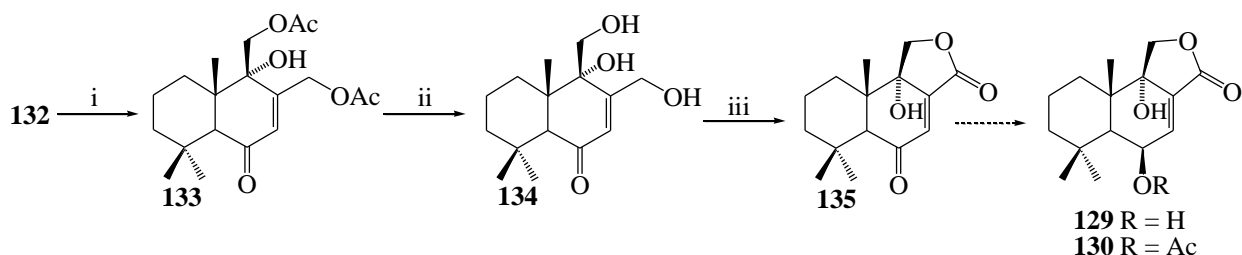
fost realizat anterior prin oxidarea alilică cu SeO<sub>2</sub>. În acest caz, funcționalizarea a fost efectuată prin bromurarea alilică urmată de substituția bromului printr-o grupare acetat (Figura 3.14). Acetilarea grupării hidroxil primare din compusul **126** a fost realizată înainte de bromurarea alilică pentru a preveni oxidarea sa nedorită. Bromurarea alilică a acetatului **131** cu *N*-bromosuccinimidă (NBS) a condus la bromura **132** cu randament de 91.0%.



Reagenți și condiții de reacție: i) OsO<sub>4</sub>, Py, t.c., 12 ore; ii) Ac<sub>2</sub>O, Py, t.c., 12 ore, 86%;  
iii) NBS, CCl<sub>4</sub>, reflux, 9 ore, 91%.

**Fig. 3.14.** Sinteza intermediarului **132**.

Substituția ulterioară a atomului de brom la tratare cu KOAc a condus la diacetatul **133** (Figura 3.15), care prin hidroliza totală a condus la triolul **134** raportat anterior [25], iar oxidarea grupării hidroxil C<sub>12</sub> din molecula sa, realizată cu MnO<sub>2</sub>, a decurs selectiv, după care a urmat ciclizarea ce a condus la lactona **135**.



Reagenți și condiții de reacție: i) KOAc, DMSO, t.c., 1 oră, 98%; ii) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, t.c., 0.5 oră, 99%;  
iii) MnO<sub>2</sub>, DCM, t.c., 70 ore, 93%.

**Fig. 3.15.** Sinteza formală a pereniporinei B **129** și cinnamosmolidei **130**.

Transformarea precursorului **135** în pereniporina B **129** a fost raportată mai devreme. Aceasta include tratarea lactonei **135** cu DIBAL-H, urmat de oxidarea Fetizon a lactolilor rezultați și obținerea cinnamosmolide **130** prin acetilarea pereniporinei B **129**.

Astfel, pornind de la (+)-larixol **2**, prin intermediul derivaților săi di- și pentanorlabdanici au fost propuse metode noi și eficiente de sinteză a analogilor naturali ai (+)-6-cetoeurifuranului **107**, (+)-fragrolidei **108**, (+)-6-cetowinterinei **109**, (-)-albrassitriolului **120**, (-)-6-*epi*-albrassitriolului **121**, pereniporinei B **129** și cinnamosmolidei **130**, inclusiv prin metode neconvenționale, precum degradarea fotolitică de tip Norrish II și oxidarea sensibilizată în condiții variate și stabilite mecanismele de reacție.

#### 4. HIBRIZI MOLECULARI TERPENO-HETEROCICLICI

Hibridizarea moleculelor biologice active devine un instrument puternic pentru descoperirea medicamentelor noi cu un spectru larg de acțiune. Aceasta oferă o perspectivă de dezvoltare a medicamentelor eficiente și sigure pentru tratamentul unor maladii ale secolului, precum cancerul, malaria, tuberculoza, SIDA ș.a. Medicamentele hibride pot oferi terapii combinate într-un singur agent multifuncțional și, în așa fel, să fie mai specifice, eficiente și puternice, decât tratamentele clasice convenționale. În prezent acest domeniu de cercetare se

extinde rapid și atrage cercetătorii din întreaga lume. Progresele recente arată, că moleculele hibridilor moleculari activi din punct de vedere biologic pot produce terapii puternice [26].

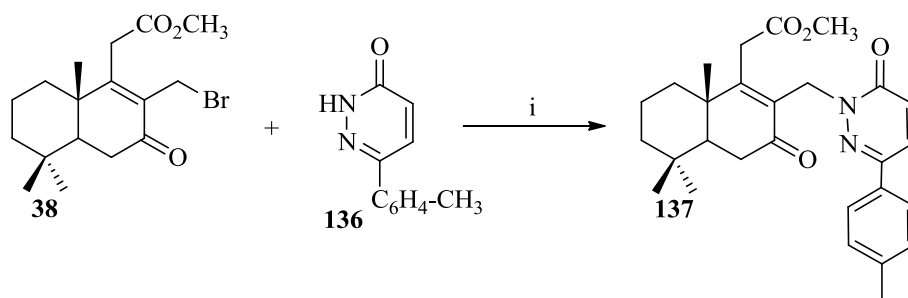
În acest Capitol vor fi prezentate rezultatele privind sintezele unor hibrizi moleculari din seriile di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici obținuți în bază de (-)-sclareol **1** cu diverse fragmente heteroatomice sau unități heterociclice.

#### 4.1. Sinteza hibrizilor moleculari tetra- și pentanorlabdanici cu unități diazinice

În continuare vor fi prezentate rezultatele unor sinteze ale hibrizilor moleculari tetra- și pentanorlabdanici care conțin, atât fragmente terpenice, cât și fragmente azaheterociclice, prin reacții clasice și cele asistate de microunde (MW) [27]. Anterior, un studiu similar privind sinteza și elucidarea structurii unor sesquiterpenoide homodrimanice cu schelet diazinic, care au prezentat o activitate antibacteriană excelentă a fost realizat de autorii [28, 29].

În calitate de materii prime au fost utilizați derivații bromurați ai 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-oiului de metil **7** și ai sesquiterpenoidei drimanice naturale drim-8-en-7-ona **8**, care poate fi obținută din cetoesterul **7** prin metodă asistată de MW.

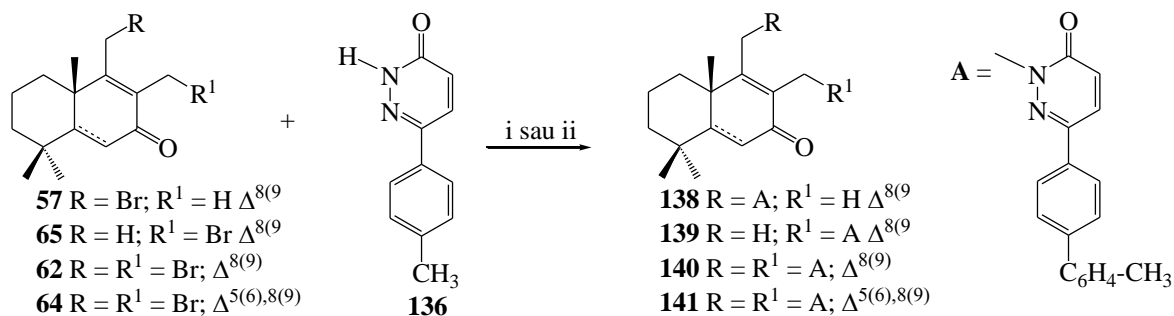
Sinteza bromurii **38** din cetoesterul **7** a fost raportată în [Subcapitolul 2.4](#), conform metodei descrise [13]. Tratarea acesteia cu 6-(*p*-tolil)-3(2*H*)-piridazinona **136** a condus la hibridul molecular esterul metilic al acidului 7-oxo-12-(6-oxo-3-*p*-tolil-6*H*-piridazin-1-il)-11-homodrim-8-en-16-oic **137** ([Figura 4.1](#)) cu un randament de 75%.



Reagenți și condiții de reacție: i)  $K_2CO_3$ , DMAA, 48 ore, t.c., 75.0%.

**Fig 4.1.** Sinteza hibridului molecular tetranorlabdanic **137**.

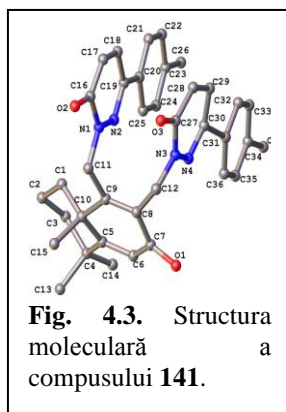
Bromurile drimanice inițiale **57**, **62**, **64** și **65** obținute anterior [2, 9] ([Subcapitolul 2.4](#)) au fost supuse reacțiilor de cuplare cu 6-(*p*-tolil)-3(2*H*)-piridazinona **136** în *N,N*-dimetilacetamidă (DMAA) în prezența carbonatului de potasiu, atât în condiții clasice, cât și la iradiere cu microunde, obținându-se hibrizii moleculari **138-141** ([Figura 4.2](#)).



Reagenți și condiții de reacție: i)  $K_2CO_3$ , DMAA, t.c., 24 ore, 34-80%;

ii)  $K_2CO_3$ , DMAA, MW, 20 min., 34-84%.

**Fig 4.2.** Sinteza hibrizilor moleculari pentanorlabdanici **138-141**.



**Fig. 4.3.** Structura moleculară a compusului **141**.

Trebuie menționat faptul, că metoda de iradiere cu MW a oferit randamente mai mari și a fost mult mai rapidă. Bromurile **57** și **65** inseparabile cromatografic, au fost folosite în reacțiile de cuplare ca un amestec în raport de 3:2. Produsele monosubstituite, 11-*p*-tolil-piridazonil-drim-8(9)-en-7-ona **138** și 12-*p*-tolil-piridazonil-drim-8(9)-en-7-ona **139**, spre deosebire de bromurile inițiale, au fost izolate prin cromatografie pe coloană în același raport, cu randamente totale de 85% în ambele cazuri. Bromurile individuale **62** și **64** în aceleași condiții au dat 11,12-*p*-tolil-piridazonil-drim-8(9)-en-7-ona **140** pură (80 și 84%) și 11,12-*p*-tolil-piridazonil-drim-5(6),8(9)-dien-7-ona **141** pură (77 și 82%). Structura compusului **141** a fost confirmată definitiv prin metoda difracției cu raze X pe monocristal [27] (Figura 4.3).

Astfel, în premieră, pornind de la cetoesterul **7** și sesquiterpenoida drimanică naturală drimenona **8**, au fost sintetizați, inclusiv prin metode neconvenționale, precum iradierea cu microunde, o serie de hibrizi moleculari noi **138–141**, cu fragmente terpenic și diazinic, iar structurile lor au fost confirmate prin spectroscopia RMN, spectrometria de masă și difracția cu raze X pe monocristal. Rezultatele testărilor *in vitro* ale hibrizilor moleculari și corelațiile structură-activitate sunt raportate în Capitolul VI, iar activitatea compusului **141** a fost brevetată [12].

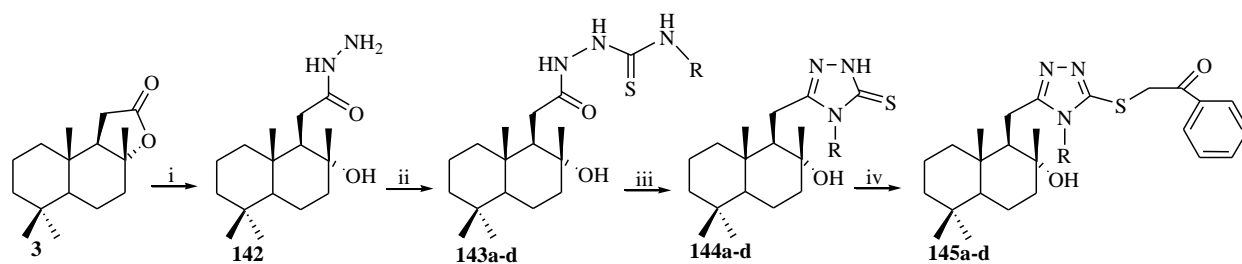
#### 4.2. Obținerea hibrizilor moleculari tetranorlabdanici cu unități 1,2,4-triazolice

Triazolul este un fragment obișnuit într-o varietate de medicamente și produse naturale, iar derivații săi substituiți sunt farmacofori privilegiați în compușii cu proprietăți anticancer, antimicrobiene și antivirale. Pentru a îmbunătăți proprietățile biologice ale derivaților sesquiterpenici raportați anterior, autorii au combinat scheletul homodrimanic cu unitatea 1,2,4-triazolică *N*-substituită [29], obținând hibrizi moleculari care au determinat creșterea activității antioxidante a biomasei de cianobacterii [31].

În continuare vor fi raportate sinteze ale unor sesquiterpenoide homodrimanice noi cu unități 1,2,4-triazolice prin intermediul hidrazincarbotioamidelor corespunzătoare, elucidate structurile lor și proprietățile biologice [32].

Sintezele au început cu prepararea 2-(8 $\alpha$ -hidroxidriman-9-il)acetohidrazidei **142**, cu un randament de 85%, în baza (+)-sclareolidei **3** [33] (Figura 4.4). Acetohidrazida **142** rezultată a fost tratată cu izotiocianați substituiți în EtOH pentru, obținându-se hidrazincarbotioamidele **143a–d**, cu randamente de 83-91%, în condiții normale. La iradiere cu microunde (MW) reacția a decurs în doar 5 min, în comparație cu abordarea convențională (270-300 min), dar și în acest caz produsele **143a–d** au fost obținute cu randamente comparabile (85-92%). Structurile compușilor **143a–d** au fost confirmate prin spectroscopie IR, 1D și 2D RMN, precum și de analizele HRMS.

În continuare, hidrazincarbotioamidele **143a–d** au fost tratate cu soluție apoasă de NaOH (de 8%) [34], obținându-se cu randamente de 70–83% hibrizii moleculari tetranorlabdanici **144a–d** cu fragmente 1,2,4-triazolice. Spectrele <sup>15</sup>N RMN ale hibrizilor **144a–d** confirmă prezența unităților triazolice [35].



a. R = -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; b. R = Ph; c. R = 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-; d. R = 3,5-Me<sub>2</sub>-4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>-

Reagenți și condiții de reacție: i) NH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (95%), EtOH, reflux, 5 ore, 85%;

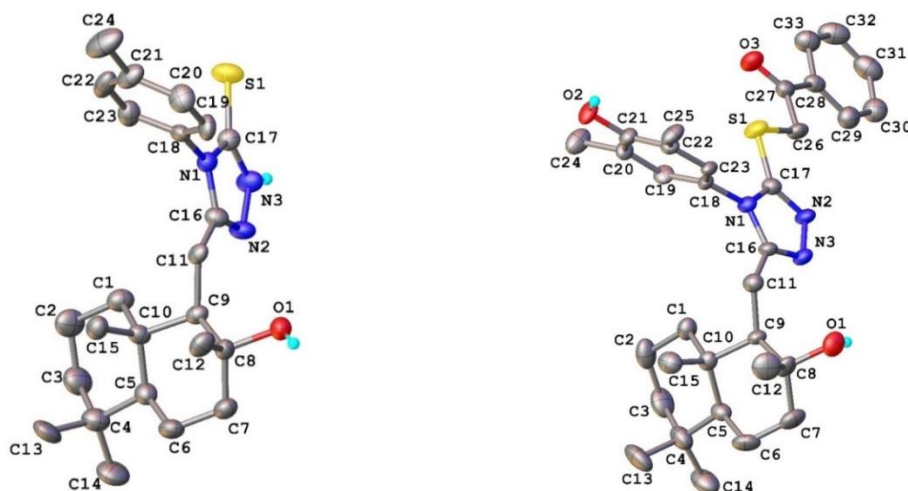
ii) R-NCS, EtOH, t.c. 4-5 ore, 83-91%, sau MW, 5 min, 85-92%;

iii) NaOH (8%), 70°C, 2-3 ore, 70-83%;

iv) Bromoacetofenona, Et<sub>3</sub>N, acetona, t.c., 2-3 ore, 78-80%.

**Fig. 4.4.** Sinteza hibridilor moleculari tetranorlabdanici **144a-d** cu fragment 1,2,4-triazolic.

Alchilarea compușilor **144a-d** a fost realizată cu 2-bromoacetofenonă [36] și a condus la 1,2,4-triazolii *S*-substituiți **145a-d**. Formarea acestora este favorizată de nucleofilitatea crescută a atomului de sulf din moleculele 1,2,4-triazol-3-tionelilor respective **144a-d**, iar una dintre cele două forme tautomere posibile ale compușilor **144a-d** este un tiol aromatic, în care sulful poate reacționa ușor cu 2-bromoacetofenona în prezența Et<sub>3</sub>N. Structurile sesquiterpenoidelor homodrimane **144c** și **145d** au fost stabilite și prin difracție cu raze X pe monocristal (Figurile 4.5).



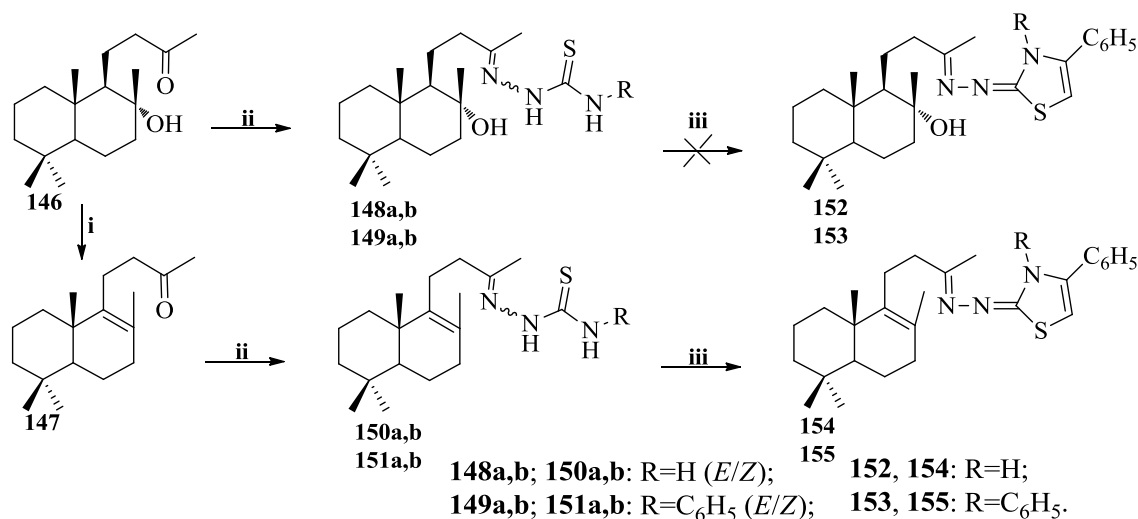
**Fig. 4.5.** Structura moleculară a compușilor **144c** și **145d**.

Astfel, în premieră, în bază de (-)-sclareol **1**, prin intermediul (+)-sclareolidei **3** au fost realizate sinteze eficiente ale hibridilor homodrimanici cu fragment hidrazincarbotoamidic sau unitate 1,2,4-triazolică. Produsele au fost obținute cu randamente înalte, prin metode clasice și la iradierea cu microunde. Rezultatele testărilor hibridilor moleculari sintetizați și corelațiile structură-activitate sunt raportate în **Capitolul VI**.

### 4.3. Hibridi moleculari di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități 1,3-tiazolice

Pe lângă faptul, că sunt intermediari importanți în sinteza compușilor cu fragmente 1,3-tiazolice, tiosemicarbazonele prezintă, de asemenea, proprietăți farmacologice variate, inclusiv cea antitumorală, antifungică, antibacteriană, antivirală, antimalarică etc. În literatura de specialitate sunt puține mențiuni despre sinteza terpenoidelor cu fragmente 1,3-tiazolice și evaluarea activității lor biologice. În continuare vor fi descrise datele referitoare la sinteza

compușilor dinorlabdanici cu fragmente tiosemicarbazonice și unități 1,3-tiazolice, sintetizați conform **Figurii 4.6** [37].



*Reagenți și condiții de reacție:* i) MeSO<sub>3</sub>SiMe<sub>3</sub>, MeCN, t.c., 15 min., 80%;

ii) NH<sub>2</sub>NHCSNH<sub>2</sub> sau NH<sub>2</sub>NHCSNHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, EtOH, 60°C, 8-24 ore, 60-80°C, 75-93%;

iii) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COCH<sub>2</sub>Br, EtOH, t.c., 8-14 ore, 58-67%.

**Fig. 4.6.** Sinteza compușilor dinorlabdanici cu fragment 1,3-tiazolic.

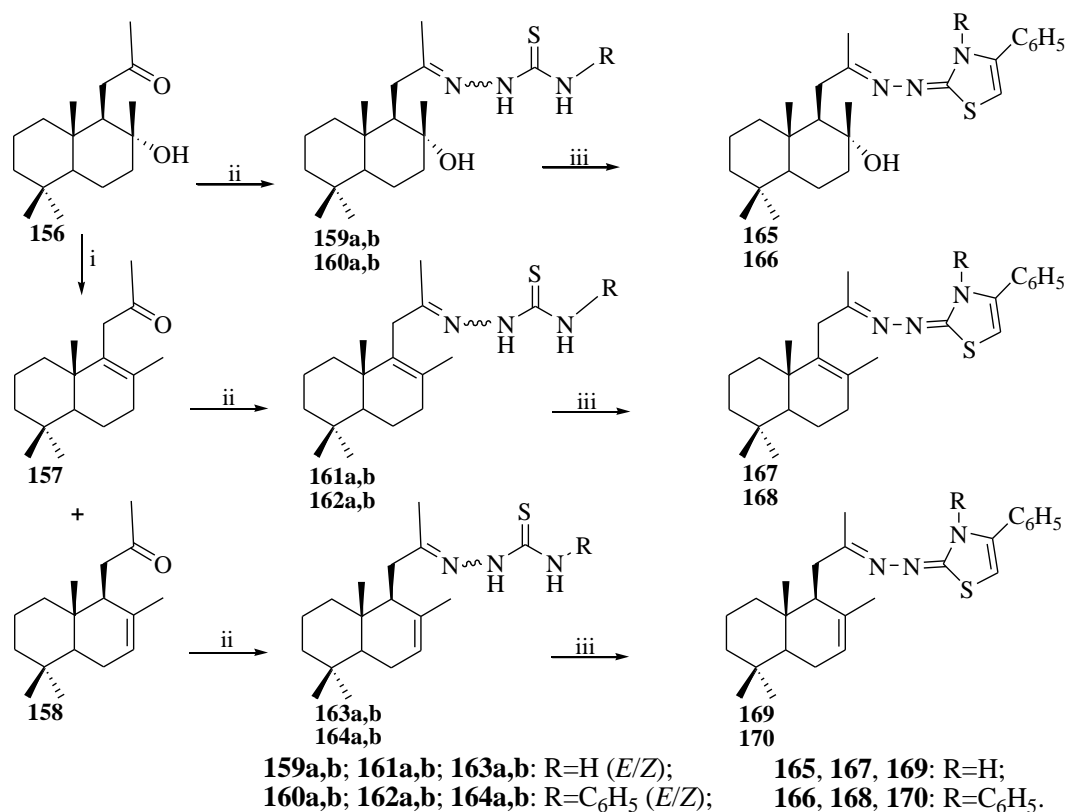
În calitate de materie primă pentru sinteza acestor compuși a servit (-)-sclareolul **1**, care fiind oxidat cu KMnO<sub>4</sub> a produs 8 $\alpha$ -hidroxi-15,16-dinorlabd-13-ona **146** cu randament de 90%. În rezultatul reacției hidroxiketonei **146** cu trimetilsililmetansulfonat MeSO<sub>3</sub>SiMe<sub>3</sub> în MeCN s-a obținut 15,16-dinorlabd-8(9)-en-13-ona **147** (80%) (**Figura 4.6**) [38].

În continuare, reacțiile cetonelor **146** și **147** cu tiosemicarbazida sau 4-feniltiosemicarbazida (în raport molar de 1:1.1) au condus la compușii dinorlabdanici cu fragmente tiosemicarbazonice **148a,b–151a,b** [37], toți obținuți ca amestecuri de izomeri geometrici.

Interacțiunea tiosemicarbazonelor **150a,b** și **151a,b** cu 2-bromoacetofenona în EtOH (în raport molar de 1:1) a condus la compușii dinorlabdanici **154** și **155** cu fragmente 1,3-tiazolice [37]. Totuși unele tentative de a obține compușii **152** și **153** prin heterociclizarea tiosemicarbazonelor **148a,b** și **149a,b** cu 2-bromoacetofenona nu s-a încununat cu succes.

Compușii trinorlabdanici cu fragmente tiosemicarbazonice și 1,3-tiazolice au fost sintetizați pornind de la (+)-sclareolida **3**, care prin reacția cu MeLi a format 8 $\alpha$ -hidroxi-14,15,16-trinorlabd-12-ona **156**, cu un randament de 65%. Tratarea hidroxiketonei **156** cu MeSO<sub>3</sub>SiMe<sub>3</sub> în MeCN a condus la un amestec de 14,15,16-trinorlabd-8(9)-en-13-one **157** și 14,15,16-trinorlabd-7(8)-en-13-one **158**, cunoscute, (în raport de 4:1) cu randament total de 91%, separabile cromatografic [38] (**Figura 4.7**).





Reagenți și condiții de reacție: i) MeSO<sub>3</sub>SiMe<sub>3</sub>, MeCN, t.c., 15 min., 91%;

ii) NH<sub>2</sub>NHCSNH<sub>2</sub> sau NH<sub>2</sub>NHCSNHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, EtOH, 60°C, 8-24 ore, 60-80°C, 65-83%;

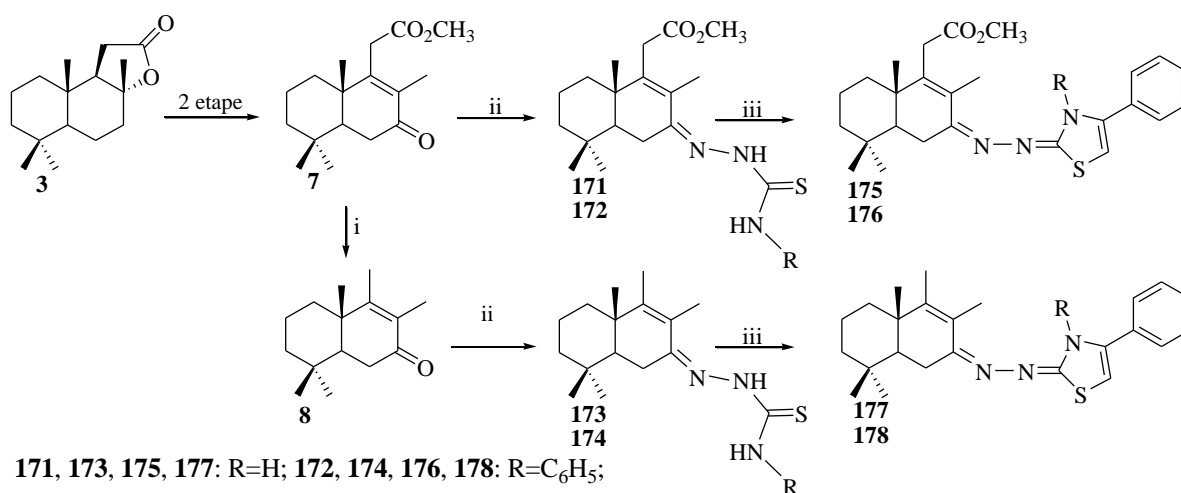
iii) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COCH<sub>2</sub>Br, EtOH, t.c., 8-24 ore, 52-66%.

**Fig. 4.7.** Sinteza compușilor trinorlabdanici cu fragment 1,3-tiazolic.

Reacțiile compușilor **156-158** cu tiosemicarbazidă sau 4-feniltiosemicarbazidă (în raport molar de 1:1.1) au produs compuși trinorlabdanici cu fragmente tiosemicarbazonice **159a,b-164a,b** [37], toți obținuți ca amestecuri de izomeri geometrici. Tiosemicarbazonel obținute au fost utilizate în reacțiile ulterioare fără separare, deoarece izomerul *Z*- pe durata reacțiilor se transformă în izomerul *E*- mai stabil.

În rezultatul reacțiilor dintre tiosemicarbazonel **159a,b-164a,b** cu 2-bromoacetofenona în EtOH (în raport molar de 1:1) s-au format compuși trinorlabdanici **165-170** cu fragmente 1,3-tiazolice cu randamente de 52-66% [37].

7-Oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-oiatul de metil **7** și drim-8(9)-en-7-ona **8** sunt intermediari importanți în sinteza compușii tetra- și pentanorlabdanici cu fragmente tiosemicarbazonice și 1,3-tiazolice. Aceștea au fost obținuți din (+)-sclareolida **3** în două și, respectiv, trei etape cu un randamente totale de 60% și 58% [2, 10] (Figura 4.8). Compușii tetra- și pentanorlabdanici **171-164** cu fragmente tiosemicarbazonice au fost obținuți pornind de la cetonele **7** și **8**, și tiosemicarbazida sau 4-feniltiosemicarbazida într-un raport molar de 1:1.1. Reacțiile ulterioare ale tiosemicarbazonel **171-174** cu 2-bromoacetofenona (în raport de 1:1) [37] au condus la 1,3-tiazolii **175-178** cu randamente de 75-83%. Structurile tuturor compușilor noi sintetizați au fost confirmate prin metode spectrale (IR, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C și <sup>15</sup>N RMN).



Reagenți și condiții de reacție: i) KOH, EtOH, reflux, 3 ore, (sau MW, 1.5 ore), 98%; ii) NH<sub>2</sub>NHCSNH<sub>2</sub> sau NH<sub>2</sub>NHCSNHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, EtOH, 60°C, 24 ore, 71-83%; iii) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COCH<sub>2</sub>Br, EtOH, t.c., 4-6 ore, 81-90%.

**Fig. 4.8.** Sinteza hibridilor moleculari tetra- și pentanorlabdanici cu fragment 1,3-tiazolic.

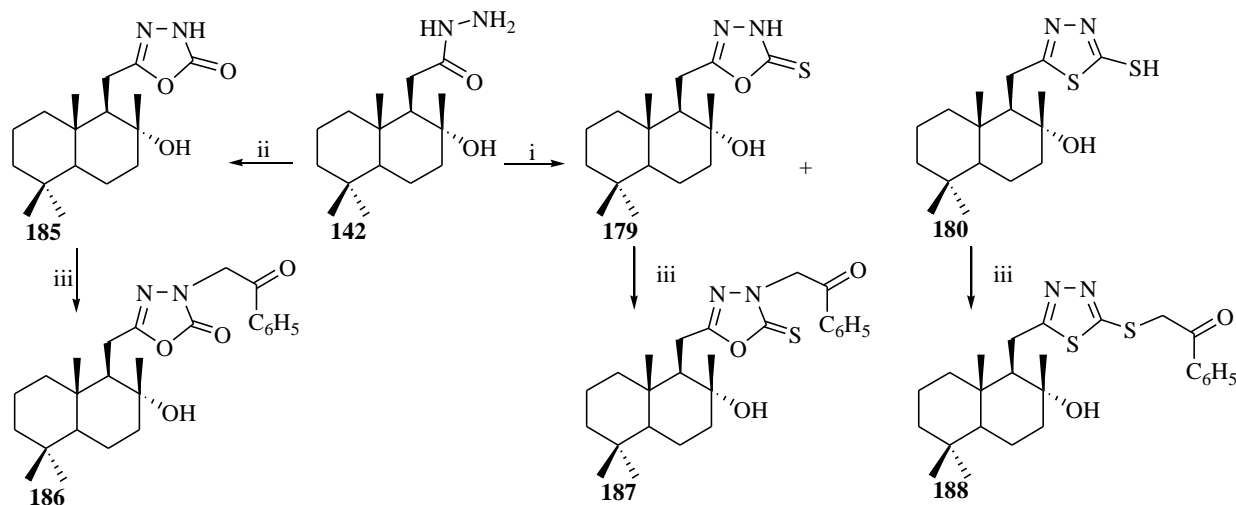
Astfel, în premieră, în bază de (-)-sclareol **1**, prin intermediul derivaților săi di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici au fost realizate sinteze eficiente cu randamente înalte, inclusiv prin metode neconvenționale, precum iradierea cu microunde, ale unor serii de hibridi moleculari cu fragmente tiosemicarbazonice sau 1,3-tiazolice. Rezultatele testărilor hibridilor moleculari și corelațiile structură-activitate sunt raportate în [Capitolul VI](#).

#### 4.4. Sinteza hibridilor moleculari tetranorlabdanici cu unități 1,3,4-oxadiazolice și 1,3,4-tiadiazolice

Oxadiazolii și tiadiazolii sunt clase de heterocicli, care au atras un interes semnificativ pentru chimia medicamentelor și manifestă o gamă largă de activități biologice precum cea antiinflamatorie, anticonvulsivantă și antibacteriană.

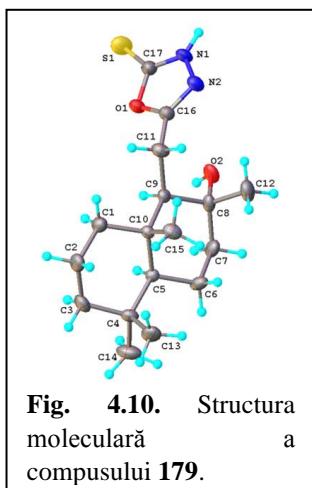
În continuare, vor fi descrise sintezele unor sesquiterpenoide homodrimanice noi cu unități 1,3,4-oxadiazolice sau 1,3,4-tiadiazolice [39].

Sinteza compușilor raportați a fost realizată în baza 2-(8 $\alpha$ -hidroxidriman-9-il)acetohidrazidei **142**, obținute din (+)-sclareolida **3** într-o etapă cu un randament de 85% ([Figura 4.9](#)) [33].



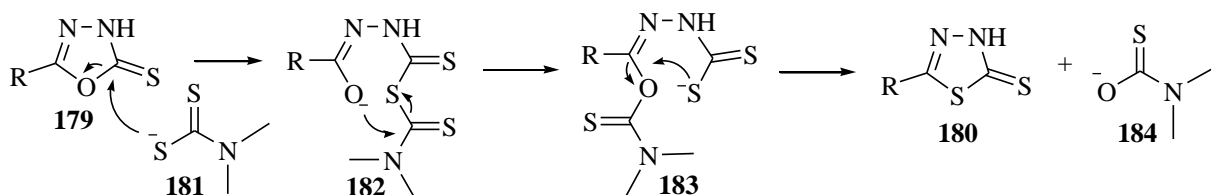
Reagenți și condiții de reacție: i) TMTD, DMF, 90°C, 1,5 ore, **179** (20-86%), **180** (5-70%); ii) CDI, Et<sub>3</sub>N, THF, 0°C, 74%; iii) Br-acetofenona, Et<sub>3</sub>N, acetona, 3 ore, 80-91%.

**Fig. 4.9.** Sinteza hibridilor moleculari cu fragmente 1,3,4-oxadiazolic și 1,3,4-tiadiazolic.



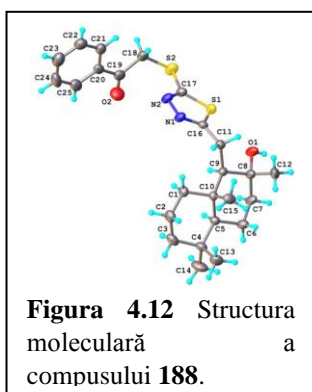
Structura și stereochemia compusului **179** a fost confirmată definitiv prin metoda difracției cu raze X pe monocristal (Figura 4.10).

Formarea compusului **180** poate fi explicată prin mecanismul descris în Figura 4.11. TMTD interacționează cu compușii precum acetohidrazida **142** care conține gruparea amină, formând ionul *N,N*-dimetilditiocarbamat **181**. Acest ion atacă ciclul 1,3,4-oxadiazolic din compusul **179**, provocând deschiderea acestuia. Apoi atomul de oxigen nucleofil din intermediarul **182** atacă atomul de carbon din fragmentul ditiocarbamat. În intermediarul nou format **183**, atomul de sulf nucleofil atacă la rândul său atomul de carbon vecin cu oxigenul și completează formarea inelului 1,3,4-tiadiazolic **180** prin eliminarea ionului *N,N*-dimetilditiocarbamat **184** (Figura 4.11).



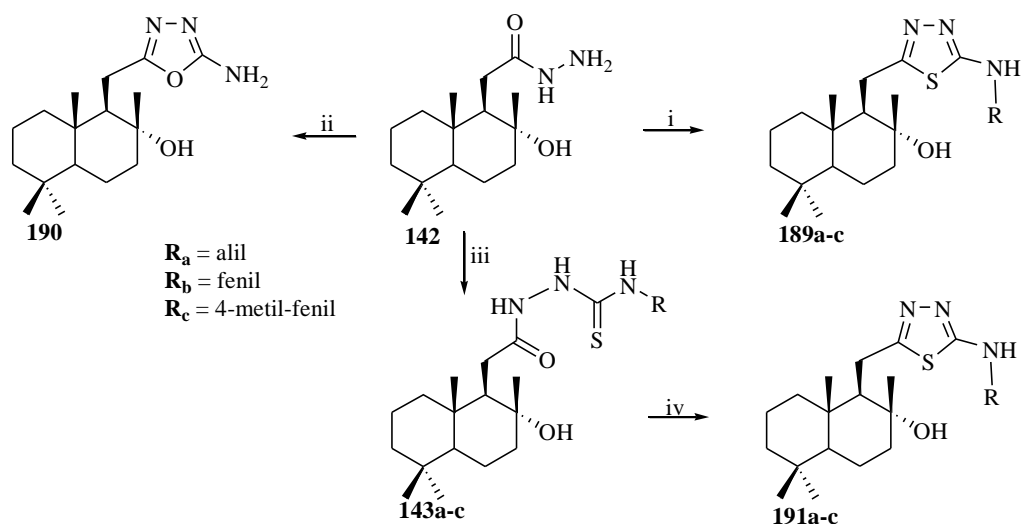
**Fig. 4.11.** Mecanismul probabil de formare a inelului 1,3,4-tiadiazolic.

Acetohidrazida **142** a fost tratată cu 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) în prezența de Et<sub>3</sub>N în THF anhidru, formând 5-(8 $\alpha$ -hidroxidriman-11-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona **185** cu un randament de 74%.



Oxadiazolii **179**, **180** și tiadiazolul **185** au fost tratați cu bromoacetofenonă în Me<sub>2</sub>CO în prezența Et<sub>3</sub>N, formând 3-benzoilmetil-5-(8 $\alpha$ -hidroxidriman-11-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona **186** (80%), 3-benzoilmetil-5-(8 $\alpha$ -hidroxidriman-11-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-tiona **187** (91%) și 2-benzoilmetilsulfanil-5-(8 $\alpha$ -hidroxidriman-11-il)-1,3,4-tiadiazolul **188** (85%) [36] (Figura 4.9). Structura și stereochemia compusului **188** a fost definitiv confirmată prin metoda difracției cu raze X pe monocristal (Figura 4.12).

În continuare [39], pentru a obține compuși terpenici cu unități 1,3,4-oxadiazolice și 1,3,4-tiadiazolice 2-aminosubstituite, hidrazida tetranorlabdanică **142** a fost tratată cu derivați izotiocianați, fără izolarea compușilor intermediari. Această reacție a fost efectuată în prezența de Et<sub>3</sub>N în H<sub>2</sub>O, obținându-se 2-amino-1,3,4-tiadiazolii substituiți **189a-c** cu randamente de 70–78% (Figura 4.13).



*Reagenți și condiții de reacție:* i) R-NCS, Et<sub>3</sub>N, H<sub>2</sub>O, reflux, 18 ore, 70-78%; ii) CNBr, NaHCO<sub>3</sub>, dioxan apos, 1 oră, 80%; :iii) R-NCS, EtOH, t.c., 4-5 ore, 83-86%; iv) DCC, Me<sub>2</sub>CO, MeOH, reflux, 5 ore, 76-81%.

**Fig. 4.13.** Sinteza compușilor homodrimanici cu fragment 2-amino-1,3,4-tiadiazolic și 2-amino-1,3,4-oxadiazolic.

În continuare, hidrazida **142** a fost tratată cu bromură de cianogen (CNBr) în dioxan apos, obținându-se 5-(8 $\alpha$ -hidroxidriman-11-il)-1,3,4-oxadiazol-2-amina nesubstituită **190** cu randament de 80%.

În cazul, când hidrazida **142** a fost tratată cu aril izotiocianați substituit în EtOH s-au obținut hidrazincarbotoamidele intermediare **143a-c** cu randamente de 83-86% conform [Figurei 4.13](#) [32]. Fiind tratate cu *N,N'*-diciclohexilcarbodiimidă (DCC) într-un amestec de MeOH și Me<sub>2</sub>CO, carbotoamidele **143a-c** au format sesquiterpenoidele homodrimanice cu unități 2-amino-1,3,4-oxadiazolice substituite **191a-c** cu randamente de 76-81%.

Astfel, în premieră, în bază de (-)-sclareol **1**, prin intermediul derivaților săi tetranorlabdanici au fost realizate sinteze ale hibridilor tetranorladanici cu unități structurale 1,3,4-oxadiazolice și 1,3,4-tiadiazolice. Prin variația reagenților și a raporturilor moleculare ale acestora au fost stabilite condițiile optime ale reacțiilor de heterociclizare, de asemenea, au fost explicate mecanismele unor reacții. Toți compușii de sinteză au fost testați *in vitro*, iar rezultatele testărilor hibridilor moleculari și corelațiile structură-activitate sunt raportate în [Capitolul VI](#). Cinci compuși din aceste serii au manifestat activitate antimicrobiană, iar activitatea compusului **180** a fost brevetată.

## 5. CARACTERIZAREA FITOCHIMICĂ A PRODUSELOR VEGETALE LOCALE

Plantele aromatice și medicinale locale, dar și fructele de pădure sunt surse excelente pentru obținerea unor noi preparate fitoterapeutice, aditivi alimentari, produse cu valoare adăugată și substanțe active semisintetice noi. Toate speciile investigate sunt cunoscute datorită proprietăților biologice și farmacologice, și adesea folosite de populație în formă proaspătă, congelată, uscată sau prelucrată în ceaiuri pentru tratamentul diverselor boli [40].

Acest capitol include datele studiului fitochimic asupra unor surse vegetale locale, precum diverse soiuri de măr, specii de plante medicinale și fructe de pădure, plante aromatice ca levănțica, deșeurile provenite din ea, dar și specii puțin studiate, precum năpraznicul.

În R. Moldova toate sursele menționate se regăsesc în flora spontană sau sunt cultivate industrial. Noutatea studiului constă în faptul, că până în prezent, compoziția chimică a acestor surse a fost studiată sumar, sau este necunoscută.

### 5.1. Compoziția chimică a uleiului volatil de levănțică *Lavanda angustifolia* Mill. și de năpraznic *Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip.

Levănțica (*L. angustifolia* Mill.; syn. *L. vera* DC, syn. *L. officinalis* Chaix ex Vil., syn. *L. spica* L.) este un semiarbust veșnic verde din fam. *Lamiaceae*, originar din regiunea mediteraneană. În prezent, această specie este naturalizată aproape în toată Europa, Africa de Nord, Statele Unite și Australia.

Un total de 41 de constituenți a fost identificat în probele de ulei volatil de levănțică de origine locală (soiurile Moldovenească 4 și Chisiniovskaia 90) prin metoda GC-MS [41]. De menționat, că uleiul volatil cu cea mai complexă compoziție a fost obținut de producătorul P1, care este cel mai mare pe piața R Moldova și operează la o fabrică modernă staționară, și este destinat exportului.

Principalii constituenți ai acestui grup, care determină calitatea și autenticitatea uleiului volatil de levănțică, conform standardului internațional, sunt (%): 1,8-cineolul (eucaliptol) (<1.0), (*E*)-ocimenul (4.0–10.0), (*Z*)-ocimenul (1.5–6.0), linaloolul (25.0–38.0), camforul (<0.5), terpin-1-en-4-olul (2.0–6.0),  $\alpha$ -terpineolul (<1.0), acetatul de linalil (25.0–45.0) și acetatul de lavandil (>2.0) [41].

Conform datelor analizei GC-MS, compoziția chimică a uleiului volatil de levănțică produs în R Moldova constă în principal din compuși terpenici (%): monoterpene (hidrocarburi monoterpene - 8.72–15.32; monoterpene oxigenate - 69.00–83.83); sesquiterpene (hidrocarburi sesquiterpenice - 3.09–12.83; sesquiterpene oxigenate - 0.19–1.26); și compuși alifatici: alcooli - 0.13–1.01; cetone - 0.25–0.80; esteri - 0.91–2.09 [41].

Analiza extractelor din apele florale de levănțică (AF) a arătat, că aceasta conține doar câteva monoterpene hidrofile (~0.3–0.5%/volum), precum 1,8-cineolul (eucaliptol, 6.31%), oxidul de linalool (3.08%), linaloolul (78.05%), terpin-1-en-4-olul (1.92%) și  $\alpha$ -terpineolul (10.64%).

Năpraznicul (*T. corymbosum* (L.) Sch. Bip.; syn.: *Pyrethrum corymbosum* (L.) Scop., *Chrysanthemum corymbosum* L.) este o specie comună care crește solitar sau în grupuri mici și reprezintă o planta erbacee perena cu tulpini ramificate. Specia este originară din Europa, iar în prezent este răspândit în toată Emisfera nordică (Asia temperată, Africa de Nord și America), inclusiv R Moldova. Din păcate, literatura științifică oferă informații foarte limitate despre compoziția chimică a uleiului volatil de *T. corymbosum*, care diferită esențial de cele ale uleiurilor obținute din alte specii ale gen. *Tanacetum*.

În total 38 de constituenți au fost identificați în probele de ulei volatil obținut din plantele proaspete de năpraznic *T. corymbosum* de origine moldovenească (Proba A) și 22 în probele obținute din plantele uscate (Proba B), reprezentând 99.5% și respectiv 95.6%, din total. În ambele probe se conțin izomerii  $\delta$ -terpinolen (0.6%, Proba A) și  $\beta$ -terpinolen (2.0% și 1.5%), dar și mulți constituenți neraportați anterior.

Constituenții principali ai uleiului volatil de *T. corymbosum* sunt hidrocarburile sesquiterpenice: (71.8% - Proba A și 62.6% - Proba B), iar rezultatele obținute arată, că sp. *T. corymbosum* originară din R Moldova aparține chemotipului germacren D (47.5%, și 33.3%), care este constituentul principal, urmat de (*Z*)- $\beta$ -farnesen (8.6% și 16.1%),  $\gamma$ -elemen (5.2% și 3.1%)  $\beta$ -cariofilen (4.2% și 6.5%) și  $\beta$ -terpinolen (2.0% și 1.5%); derivați oxigenați: (5.9% - Proba A și 7.5% - Proba B), reprezentați prin alcooli, precum:  $\alpha$ -cadinol (1.7% și 1.3%), (*E*)-muurolol (1.6% și 0.9%) și spatulenol (0.5% și 0.7%) identificați în ambele probe, humulan-1,6-dien-3-ol (0.4%), cubenol (0.3%) și  $\delta$ -cadinol (0.4%) (Proba A); alți derivați oxigenați: oxidul de cariofilen (0.5% și 3.3%) și cetona 9-cedrona (0.4% și 0.6%). Frația

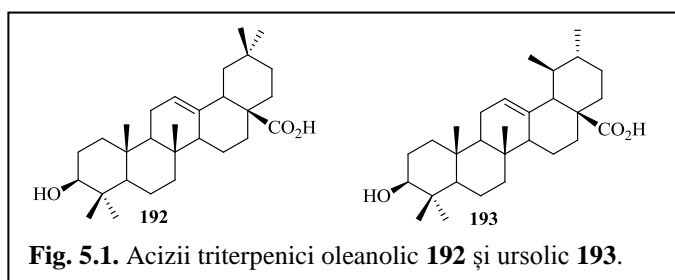
monoterpenică a fost identificată doar în **Proba A** și este reprezentată prin camfen (0.2%) și (*Z*)- $\beta$ -ocimen (0.9%). Conținutul diterpenoidelor oxigenate îl depășește pe cel al monoterpenoidelor și include doar (*E*)-fitolul (1.4% și 2.0%).

Compuși alifatici reprezintă al doilea grup de constituenți (19.3%, respectiv 23.5%) și include: alcani superiori - heinecozan (1.0% și 6.9%), heptacozan (0.4% și 2.9%) și octacozan (0.4% și 2.6%), în special **Proba B** (12.4%); alcooli superiori - octadecan-1-ol (9.7% și 0.6%), 12-metil-(*E,E*)-2,13-octadecadien-1-ol (0.4%) și docozanol-1 (1.2%) în special **Proba A** (11.3%); compuși carbonilici - nonanal (0.7%), 4-(*Z*)-4-(2,2-dimetil-6-metilenciclohexiliden)-3-metilbutan-2-ona (0.8%), octadecanal (0.2%) și tetradecanal (0.8%, ambele), în special Proba A; Acizi grași saturați și nesaturați, și esteri - acid *n*-hexadecanoic (2.2% și 7.1%), acid linoleic (0.2% și 1.0%), acid 1,7-octadecinoic (0.2%) și esterul metilic al acidului eicozanoic (0.6%). Variațiile calitative și cantitative vizibile ale constituenților în Probele A și B pot fi explicate prin modificările chimice care decurg în materialul vegetal în timpul uscării și depozitării.

Astfel, în premieră, a fost efectuat un studiu fitochimic comparativ al probelor de ulei volatil de levănțică, obținute de la șapte producători locali și a deșeurilor, precum apele florale "aqua lavandula". De asemenea, în premieră, a fost efectuat studiul fitochimic al uleiului volatil obținut din plantele proaspete și uscate de năpraznic, o specie locală puțin studiată.

## 5.2. Cuantificarea acizilor triterpenici oleanolic și ursolic în soiurile de măr, plantele de levănțică și deșeuri, speciile de plante medicinale și fructe de pădure.

Datorită spectrului larg de activități biologice, combinate cu o toxicitate scăzută, acizii oleanolic **192** (AO) și ursolic **193** (AU) au fost selectați în calitate de obiect de studiu al prezentei lucrări (Figura 5.1).



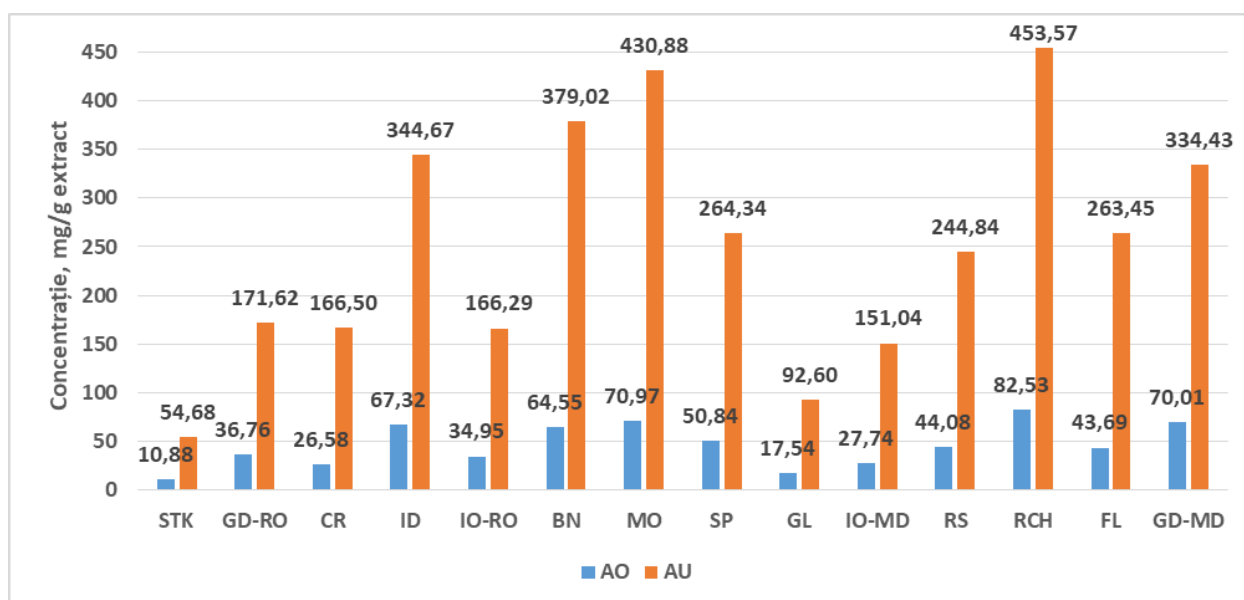
Originar din arealul cuprins între Marea Caspică și Marea Neagră, sp. măr (*Malus domestica* Borkh.) este una dintre cele mai intens cultivate și consumate fructe la nivel mondial, fiind disponibil pe piață pe tot parcursul anului și, reprezentând principala sursă de polifenoli

în dieta umană [42, 43].

O cantitate semnificativă din recolta de mere este procesată industrial, în principal pentru producerea sucurilor, din ea rezultând un volum mare de deșeuri solide (coji, semințe și pulpă), cunoscute sub numele de „tescovina de măr” [44], care reprezintă o sursă valoroasă de compuși bioactivi și nutrienți pentru dezvoltarea unor produse noi cu proprietăți nutraceutice.

Conținutul de AO **192** și AU **193** în extractele obținute din stratul cuticular al diferitor soiuri de măr cultivate în R Moldova și România este prezentat în Figura 5.2.

În extractele obținute din stratul cuticular al merelor, AU **193** a fost cuantificat în cantități mai mari (54.68 - 453.57 mg/g de extract) în comparație cu AO **192** (10.88–82.53 mg/g de extract), datele fiind în concordanță cu cele din literatură. Conținutul de AO **192** este mai mare în fructele soiurilor RCH (82.53 mg/g), MO (70.97 mg/g), GD-MD (70.01 mg/g), ID (67.32 mg/g) și mai mic în soiurile STK (10.88 mg/g), CR (26.58 mg/g) și JO-MD (27.74 mg/g), iar cel de AU **193** este mai mare în fructele soiurilor RCH (453.57 mg/g), MO (430.88 mg/g), ID (344.67 mg/g) și BN (379.02 mg/g) și mai scăzut în soiurile STK (54.68 mg/g) și GL (92.60 mg/g). Rezultatele ANOVA confirmă faptul, că conținutul de AO **192** și AU **193** în stratul cuticularul al merelor diferă semnificativ în funcție de soi.



**Fig 5.2** Conținutul acizilor oleanolic **192** și ursolic **193** în extractele din soiurile de măr: *România* – STK (Starkrimson), GD-RO (Golden Delicious), CR (Crețesc), ID (Idared), JO-RO (Jonathan); *R Moldova* – BN (Beliy Naliv), MO (Montuan), SP (Spartan), GL (Gloster), JO-MD (Jonathan), RS (Renet Simirenco), RCH (Richard), FL (Florina), GD-MD (Golden Delicious).

În extractele obținute din stratul cuticular al merelor, AU **193** a fost cuantificat în cantități mai mari (54.68 - 453.57 mg/g de extract) în comparație cu AO **192** (10.88–82.53 mg/g de extract), datele fiind în concordanță cu cele din literatură. Conținutul de AO **192** este mai mare în fructele soiurilor RCH (82.53 mg/g), MO (70.97 mg/g), GD-MD (70.01 mg/g), ID (67.32 mg/g) și mai mic în soiurile STK (10.88 mg/g), CR (26.58 mg/g) și JO-MD (27.74 mg/g), iar cel de AU **193** este mai mare în fructele soiurilor RCH (453.57 mg/g), MO (430.88 mg/g), ID (344.67 mg/g) și BN (379.02 mg/g) și mai scăzut în soiurile STK (54.68 mg/g) și GL (92.60 mg/g). Rezultatele ANOVA confirmă faptul, că conținutul de AO **192** și AU **193** în stratul cuticularul al merelor diferă semnificativ în funcție de soi.

Dintre alte surse ce conțin acizii **192** și **193** a prezentat interes levănțica, cea mai cultivată planta etero-oleaginoasă în R Moldova, iar randamentul mediu de extracție a materialelor vegetale de levănțică (MVL) a fost 9.56%. Analizele cromatografice au indicat un conținut de AO **192** între 13.43–19.09 mg/g(extract) și cel al AU **193** între 33.28–60.82 mg/g(extract), recalculat pentru MVL uscată pentru AO **192** (133.11–168.57 mg/100 g) și AU **193** (329.83–537.00 mg/100 g), respectiv. Rezultatele experimentale au arătat, că conținutul sumar al AO **192** și AU **193** în MVL este ~5.0% din masa uscată, ei fiind într-un raport de 1:2.6, ceea ce confirmă, că levănțica este o sursă valoroasă de acizi triterpenici naturali.

Acizii oleanolic **192** și ursolic **193** au fost cuantificați, de asemenea, și în deșeurile solide uscate (DS) de levănțică rămase după hidrodistilarea uleiului volatil [45]. Randamentul mediu de extracție a fost 3.90%, iar conținutul de AO **192** între 27.48–39.37 mg/g(extract) și cel al AU **193** între 80.82–135.56 mg/g(extract), recalculat pentru DS uscate AO **192** (113.47–144.98 mg/100 g) și AU **193** (313.95–499.15 mg/100 g), respectiv. Rezultatele experimentale au arătat, că conținutul sumar al AO **192** și AU **193** în MVL este ~1.0% din masa uscată, ei fiind într-un raport de 1:3.1. S-a confirmat, că plantele proaspete au un conținut mai mare de AO **192** și AU **193** decât deșeurile [41]. Acest fapt poate fi explicat prin pierderea și derivatizarea/degradarea acestora în timpul hidrodistilării la temperaturi ridicate, iar acest motiv pare mai relevant,

deoarece analiza apelor florale (AF) de levănțică a confirmat, că acestea nu conțin acizii menționați.

Un alt obiect al studiului fitochimic l-au constituit fructele de pădure și plantele medicinale locale, în extractele cărora au fost identificați și cuantificați AO **192** și AU **193** [45], conținutul lor fiind exprimat în mg/100 g de plante uscate sau fructe de pădure uscate/proaspete.

Randamentele extracțiilor au variat între 9.7-16.6% pentru plantele medicinale și între 1.6-15.1% pentru fructele de pădure, cu valori mai mari pentru gălbenele (16.6%), corn (15.1%) și măslinul rusesc (14.7%). Un randament ridicat al extracției, nu implică neapărat și un conținut ridicat de AO **192** și AU **193**, sursele naturale conținând și alți compuși, precum derivații hidroxilați și esterii acizilor **192** și **193**, dar și alți triterpeni bioactivi precum uvaolul, sterolii, și compușii fenolici, etc.

Conținutul de AO **192** în extractele analizate a variat pentru plantele medicinale în intervalul 0.6 – 135.0 mg/g extract și pentru fructele de pădure 4.6 - 165.9 mg/g extract, el fiind mai mare în extractele din cimbrul de stâncă (~135.1 mg) și corn (~165.9 mg), și mai mic în gălbenele (~0.6 mg), mentă ghimbir (~5.3 mg) și mure (~4.6 mg).

Conținutul de AU **193** în extractele din plantele medicinale a variat (4.8 - 215.9 mg/g extract) și în cele din fructele salbatice (3.9 - 522.8 mg/g de extract), el fiind mai mare pentru corn (~522.8 mg), păducel (~152.8 mg), cimbrul de stâncă (~215.9 mg) și mentă citronată (~111.4 mg) și mai mic în fructele de măslin rusesc (~3.9 mg), măceș (~9.7 mg), în gălbenele (~4.8 mg) și menta ghimbir (~8.8 mg).

Surse naturale valoroase de AO **192** și AU **193** sunt extractele din cimbru de stâncă (1142.9 - 1827.3 mg/100g masă uscată) și menta citrată (278.1 - 1092.0 mg/100g masă uscată) împreună cu cele din corn (25.0 - 78.9 mg/g de fructe proaspete), păducel (6.5 - 10.3 mg/g de fructe proaspete) și porumbar (1.3 - 7.6 mg/g de fructe proaspete) [46].

Datele randamentelor de extracție și cuantificării AO **192** și AU **193** au fost supuse analizei clusterelor ierarhice (HCA) rezultatele căreia sunt raportate în lucrarea [46]. Conform acesteia, grupul cu conținut mai mic de AO **192** și AU **193**, include măceșul, murele, gălbenelele, menta ghimbir și fructele de măslin rusesc, în timp ce porumbarul, păducelul, menta citrată și cimbrul de stâncă se regăsesc în grupul doi, cu un conținut mai mare. Analiza componentelor principale (PCA) a rezultatelor cuantificării AO **192** și AU **193** în cele 30 de probe indică prezența a 4 grupe distincte: I-ul include cornul; II-lea cimbrul de stâncă; III-lea murele, măceșul; al IV-lea speciile inseparabile, care au cel mai scăzut conținut de acizi triterpenici [46].

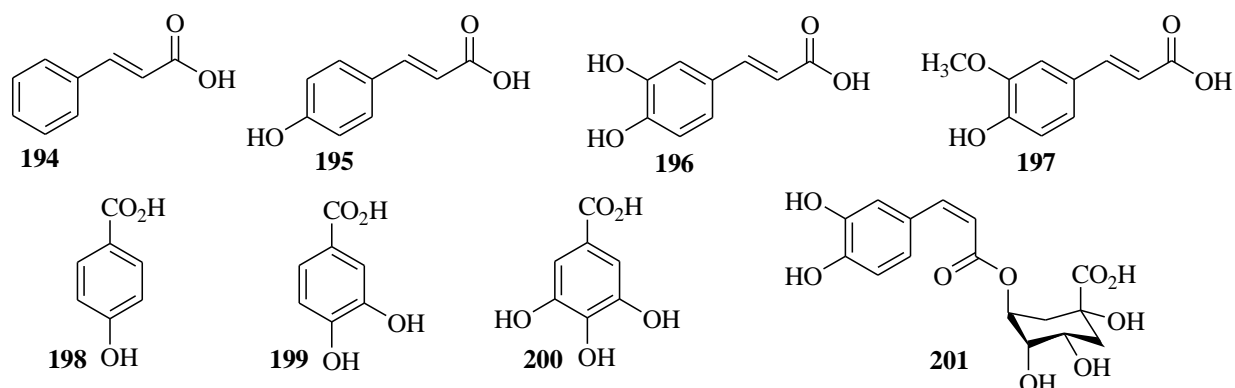
Astfel, în premieră, au fost cuantificați AO **192** și AU **193** în extractele obținute din stratul cuticular al soiurilor de măr cultivate în R Moldova și România, plantele de levănțică locală, deșeurile solide și apele florale. De asemenea, a fost determinat conținutul AO **192** și AU **193** în extractele obținute din 4 specii de plante medicinale și 6 specii de fructe de pădure. Analizele au arătat o variație mare a conținutului de la soi la soi sau de la specie la specie, dar în comparație cu datele bibliografice, sursele locale reprezintă surse naturale valoroase de AO **192** și AU **193**, ceea ce confirmă beneficiile cultivării acestora ca surse de compuși naturali bioactivi pentru sănătatea umană și de materii prime potențiale pentru industria farmaceutică [47].

### **5.3. Profilul compușilor fenolici și flavonoidelor în unele soiuri de măr *Malus domestica* Borkh.**

După cuantificarea compușilor monoterpenici, sesquiterpenici și triterpenici în sursele cercetate în **Subcapitolele 5.1** și **5.2**, studul fitochimic a continuat asupra acizilor fenolici **194-201**, flavonoidelor **202-205** și (*E*)-resveratrolului **206** [48]. Cuantificarea compușilor fenolici



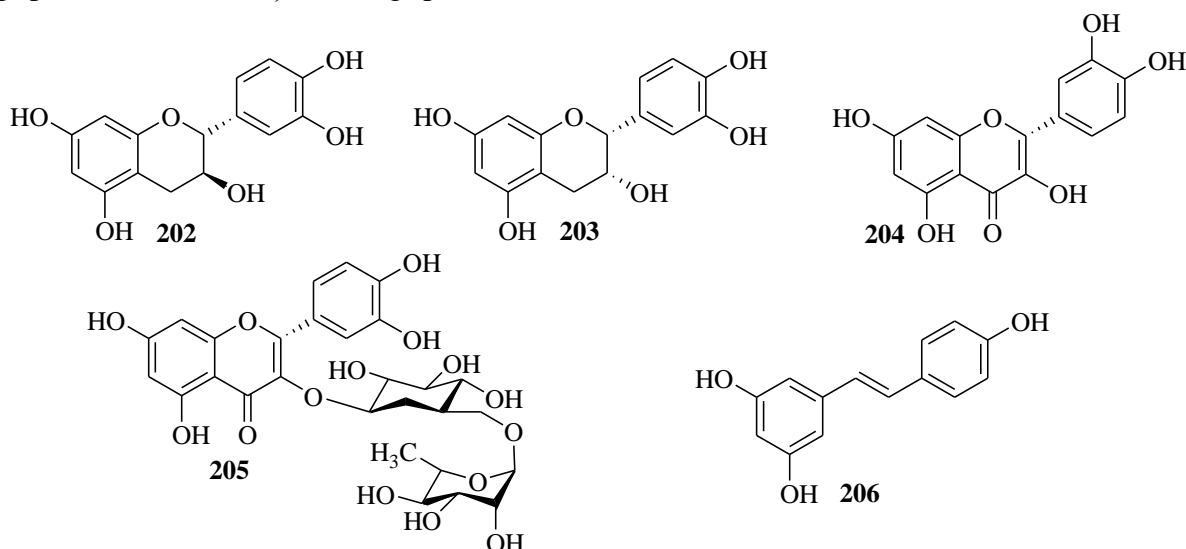
(Figura 5.3) prin metoda UHPLC a fost realizată în conformitate cu protocolul analitic descris în teză.



**Fig. 5.3.** Acizi fenolici **194-201**.

În ceea ce privește componentele fenolice, rezultatele generate au arătat, că derivații acidului cinamic **194**, acizii *p*-cumaric **195** (1.1–16.3 mg), cafeic **196** (9.4–47.2 mg), ferulic **197** (0.4–7.3 mg) și galic **200** (0.5–21.7 mg) sunt majoritari, cu valori recalculat pentru 100 g masă uscată. Chiar dacă diferite studii au raportat cantități mari de acid clorogenic **201** în mere, cantitatea acestuia în soiurile de măr investigate a variat de la nedetectabilă până la 3.77 mg, similară cu constatările anterioare. Soiurile cu cel mai mare nivel de acizi fenolici (mg/100 g masă uscată) au fost MO (55.0 mg), GD-MD (47.5 mg), CR (45.7 mg) și SP (44.9 mg), în timp ce soiul cu cel mai scăzut nivel de acizi fenolici a fost RCH (17.6 mg).

Cât privește flavonoidele (Figura 5.4), cantitatea de flavan-3-oli monomerici identificați a variat de la (0.6–4.1 mg/100 g masă uscată) pentru (+)-catechină **202** și de la (n.d. - 25.0 mg) pentru (-)-*epi*-catechină **203**, acești compuși fiind majoritari. Conținutul de (+)-catechină **202** și (-)-*epi*-catechină **203** în extractele din diferite soiuri de măr, deasemenea diferă mult (~1.0 și 1.8 mg) pentru SP la (~1.2 și 13.5 mg) pentru GD-RO [48].



**Fig. 5.4.** Flavonoide **202-205** și (*E*)-resveratrol **206**.

Cele mai înalte concentrații de (+)-catechină **202** și (-)-*epi*-catechină **203** (~4.1 și 25.0 mg) au fost identificate în soiul STK, urmate pentru (-)-*epi*-catechină **203** de FL (~19.7 mg) și RCH (~22.4 mg), la concentrații de ~5 ori mai mari decât în celelalte soiuri. Concentrația quercetinei **204** cuantificată în soiurile studiate a variat între (~1.1-11.6 mg), mai înaltă pentru BN (~11.6 mg) și SP (9.9 mg), și mai mică pentru RS (~1.3 mg) și RCH (~1.5 mg). Rutina **205** este o componentă minoră printre celelalte flavonoide, cu cea mai mare concentrație în soiurile

BN (~3.8 mg), MO (~2.5 mg) și CR (~2.2 mg), datele fiind în concordanță cu literatura de specialitate. (*E*)-resveratrolul **206** a fost cuantificat într-o cantitate mare în soiurile BN (~4.8 mg), STK și MO (câte ~3.4 mg), iar cele mai mici cantități au fost detectate la soiurile ID (~1.3 mg) și RS (~1.6 mg). Conținutul de polifenoli individuali este similar cu alte date din literatură [43, 49].

Conform rezultatelor, soiurile de măr studiate sunt dominate de acizi fenolici, cu excepția soiului RCH, care este dominat de flavonoide. Cantitatea cea mai mare de flavonoide totale (mg/100 g masă uscată) a fost determinată în soiul STK (33.3 mg), în timp ce o cantitate mai mică a fost determinată în soiul CR (6.8 mg). Soiul FL prezintă cantități similare de acizi fenolici (25.1 mg) și flavonoide (24.7 mg). Valorile compușilor fenolici totali obținute prin metoda colorimetrică Folin Ciocalteu au variat de la 240–576 mg GAE/100 g masă uscată, iar a flavonoidelor totale (65–166 mg RE/100 g masă uscată). STK, RCH și ID sunt soiurile de măr cu un conținut ridicat de fenoli totali, în timp ce MO, JO și SP sunt soiuri de măr cu conținut ridicat de flavonoide totale.

Rezultatele capacității antioxidante a soiurilor de măr investigate, măsurate prin testul DPPH, a demonstrat o variabilitate mare (1277 la 2794 μmol Trolox/100 g masă uscată). Extractele din soiurile STK, JO, RCH și BN au arătat cele mai mari capacități antioxidante, în timp ce GL, MO, GD și SP cele mai scăzute.

Datele privind conținutul compușilor fenolici totali și flavonoidelor totale obținute prin metoda colorimetrică au fost mai mari în comparație cu rezultate de cuantificare prin metoda UHPLC, fiind în concordanță cu cele raportate anterior și indicând, că există mai mulți compuși fenolici, inclusiv floretin, floridzin, procianidine polimerice (procianidin B<sub>1</sub>, procianidin B<sub>2</sub>), quercetin-glicozide și altele, care au contribuit la conținutul total de polifenoli, dar care nu au fost cuantificate în acest studiu din lipsa standardelor necesare.

Rezultatele ANOVA aplicate datelor spectrofotometrice indică faptul, că fenolii totali, și flavonoidele totale au fost semnificativ diferite în funcție de soiurile de măr: fenoli totali (STK, RCH și ID); flavonoide totale (BN și MO).

În baza datelor analizelor cantitative UHPLC și UV-Vis ale compușilor polifenolici a fost efectuată analiza componentelor principale (PCA) rezultatele căreia sunt descrise în lucrarea [48]. Conform acesteia, acizii 3,4-dihidroxibenzoic **199**, clorogenic **201**, (+)-catechina **202** și (*E*)-resveratrolul **206**, împreună cu fenolii totali și capacitatea antioxidantă ar putea sugera, că compușii polifenolici sunt markeri ai soiului STK, în timp ce acidul ferulic **197** și (-)-*epi*-catechina **203** reprezintă markerii polifenolici ai soiurilor RCH, FL și ID. Acizii *p*-cumaric **195** și galic **200**, quercetina **204** și rutina **205**, caracterizează soiurile BN, SP și CR, în timp ce acizii (*E*)-cinamic **194**, cafeic **196** și 4-hidroxibenzoic **198** sunt reprezentativi pentru soiurile de măr RS și MO.

Ca instrument de explorare pentru evaluarea eterogenității între diferitele soiuri de măr pe baza compoziției compușilor triterpenici a fost folosită analiza clusterelor ierarhice (HCA), rezultatele căreia sunt descrise în aceeași sursă [48]. Rezultatele acesteia indică faptul, că soiurile cu un potențial mai mare de polifenoli (STK, JO și CR) reprezintă un potențial mai scăzut de acizi triterpenici, și invers pentru soiurile MO și GD. Soiurile de mere BN, GD și RCH prezintă, atât potențial de acizi polifenolic, cât și triterpenici.

Astfel, în premieră, au fost cuantificați prin diverse metode de analiză acizii fenolici **194-201**, flavonoidele **202-205** și (*E*)-resveratrolul **206** în extractele din soiurile de măr cultivate în R Moldova și România. Analiza datelor a permis scoaterea în evidență a markerilor pentru soiurile cercetate și au confirmat valoarea antioxidantă înaltă a soiurilor de măr în comparație cu alte studii.

#### 5.4. Compoziția minerală a plantelor de levănțică *Lavanda angustifolia* Mill. și năpraznic *Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip.

Spre deosebire de terpene, fenoli sau flavonoide, compoziția minerală a plantelor aromatice, medicinale sau etero-oleaginoase este studiată mai rar, ceea ce reprezintă un dezavantaj când este vorba despre sănătatea umană. Din acest motiv, studiul fitochimic a continuat cu analiza compoziției minerale a plantelor de levănțică și năpraznic prin metoda activării cu neutroni (NAA) [50, 51].

În plantele de levănțică au fost identificate și cuantificate 36 de macro- și microelemente, dintre care, 12 sunt fie esențiale, fie benefice pentru organismul uman la anumite concentrații (Ca, Cl, Co, Cr, Fe, K, Mg, Mn, Na, Se, V, Zn), 6 sunt potențial toxice (Al, As, Ba, Rb, Sb, Sr), iar restul elementelor nu au funcții biologice distincte [52]. Din cele 36 de elemente determinate în organele plantelor de levănțică, s-a dovedit, că 23 au cel mai mare conținut în frunze, enumerate în ordine descrescătoare: K>Al>Fe>Ti>Mn>Zr>Rb>Cr>Ce>La>Nd>Hf>Th>Co>As>Sc>Sm>Yb>Cs>U>Eu>Ta>Tb. În rădăcini predomină 6 elemente din cele 36, în ordinea descrescătoare Mg>Na>Zn>V>Ni>Sb și 5 elemente în inflorescențe K>Ca>SR> Ba>Br>W>Se.

În tulpinile de levănțică conținutul tuturor elementelor este relativ mic, cu excepția Cl (2260 mg/kg), care este prezent și în inflorescențe (2080 mg/kg). Conținutul de Ba, Br, Ca, Sr în tulpini și frunze a fost similar, în timp ce Zn este prezent în toate părțile plantei (~31.0 - 96.0 mg/kg). Conținutul de Tb în rădăcini și tulpini este comparabil (~0.04 mg/kg).

Plantele de levănțică pot fi caracterizate prin următoarea „amprentă chimică”: As, Eu, Fe, La, Nd, Ta, Th, Sm, Tb, U, V, Yb, Zr. În 1999, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a stabilit nivelul maxim admisibil de As (1.0 mg/kg) în materiile prime vegetale [53]. În cazul nostru, conținutul de As în frunze și inflorescențe îl depășec (1.3 și 1.01 mg/kg). Conținutul de Cr în toate organele (4.95-12.0 mg/kg) a depășit valoarea limită de 2 mg/kg, ceea ce demonstrează, că levănțica fitoacumulează o varietate de macro- și microelemente chiar și atunci când este cultivată pe soluri necontaminate și nefertilizate.

Spre deosebire de levănțică, compoziția minerală a speciei *T. corymbosum* nu a fost studiată. În plantele acesteia au fost determinate concentrațiile a 21 de macro- și microelemente. Întrucât în literatură nu există date despre compoziția elementală a năpraznicului, rezultatele obținute au fost comparate cu compoziția speciei *T. cinerariifolium* (valoarea medie a părților supraterrane), datele obținute pentru fam. *Asteraceae* și pentru plantele de referință (PR).

Elementele precum Al, As, Br, Fe, Mn, Mo, Rb, SR și Zn s-au dovedit a fi prezente la concentrații joase, iar Co, Cs, La, Sb, Sm și Th la niveluri de urme. Fierul, Mn, Zn, Br și Mo sunt considerați nutrienți esențiali pentru corpul uman și devin toxici doar la concentrații ridicate. Conținutul de Fe în *T. corymbosum* ( $85 \pm 8,5 \mu\text{g/g}$ ) este mai mare decât în plantele speciei *T. cinerariifolium*. Conținutul de Mn în *T. corymbosum* ( $42 \pm 1.7 \mu\text{g/g}$ ) este de aproximativ 2.5 ori mai mic decât în *T. cinerariifolium*. Conținutul de Zn în *T. corymbosum* ( $42 \pm 1.7 \mu\text{g/g}$ ) este mai mic decât în *T. cinerariifolium*. Conținutul de Br ( $9.6 \pm 0.4 \mu\text{g/g}$ ) determinat în năpraznic este semnificativ mai mic decât limita de toleranță [53].

În plantele analizate au fost determinate trei elemente de pământuri rare (EPR), și anume La, Sc, Sm la concentrații de (~0.09, 0.03 și 0.01  $\mu\text{g/g}$ ). Conținutul de As în *T. corymbosum* a fost mai mic decât limitele tolerabile (~0.7  $\mu\text{g/g}$ ) stabilite de OMS. Consumul de ceai din plante contribuie semnificativ la aportul și acumularea de metale în corpul uman. Elementele din infuziile de ceai pot fi clasificate în trei grupe: slab, moderat și foarte extractibile. Din elementele determinate în năpraznic slab extractibile sunt considerate Ca, Co, Fe, La, Sb, Sm, Sc, SR, și Th.

Aluminiu, As, Cr, Mg, Mn și Zn sunt considerate elemente moderat extractibile. Cesium, K, Na și Rb se caracterizează printr-o capacitate de extracție ridicată. Astfel, năpraznicului poate fi luat în considerare ca sursă importantă de macro- și microelemente.

Pentru a detecta experimental „*amprenta*” speciei *T. corymbosum* valorile obținute au fost comparate cu valorile normalizate ale „*plantelor de referință*” PR, demonstrându-se că valorile obținute pentru Al, As, Br, Cl, K, Mg, Mo și Sc au fost mai mari în comparație cu PR. În conformitate cu studiul [54], conținutul mai ridicat al elementelor menționate în năpraznic se explică prin compoziția minerală a solurilor locale, bogate în dolomiți, calcar, K-feldspați, etc. Conținutul altor elemente a fost similar sau mai mic decât cel în PR.

Astfel, în premieră, folosind analiza prin metoda NAA a fost determinată compoziția minerală a plantelor de levănțică în diferite organe (rădăcini, tulpini, frunze și inflorescențe) și a plantelor de năpraznic. Datele obținute au permis stabilirea „*amprentelor chimice*” pentru fiecare specie, realizarea unei analize comparative cu „*plantele de referință după Market*”, iar în cazul năpraznicului și cu alte specii din gen. *Tanacetum*.

## 6. ACTIVITATEA BIOLOGICĂ A COMPUȘILOR DE SINTEZĂ, A PRODUSELOR VEGETALE ȘI RELAȚIA STRUCTURĂ-ACTIVITATE

În prezent, rezistența la antibiotice devine una dintre principalele probleme ale medicinei moderne deoarece reduce substanțial eficiența tratamentelor antimicrobiene și este una din cauzele principale a mortalității crescute a pacienților ca urmare a complicațiilor postoperatorii. O soluție pentru rezolvarea acestei probleme, ar fi elaborarea unor clase noi de antibiotice, optimizarea sau combinarea lor cu compușii bioactivi cunoscuți pentru a oferi remedii eficiente împotriva tulpinilor multirezistente la medicamente.

În acest Capitol sunt descrise rezultatele testărilor prin metode omologate, accesibile și relevante ale activităților antifungice și antibacteriene ale compușilor norlabdanici de sinteză și ale hibridilor terpeno-heterociclici obținuți în bază de (-)-sclareol **1**, (+)-larixol **2** și acetat de larixil **95**, dar și ale uleiurilor volatile, produselor secundare, extractelor obținute din surse vegetale locale precum levănțica și năpraznicul pe speciile menționate de microorganisme. De asemenea, a fost efectuat andocarea moleculară a celor mai activi compuși de sinteză pe 4 modele de proteine țintă.

### 6.1. Activitatea biologică a compușilor norlabdanici de sinteză

Toți compușii sintetizați au fost testați *in vitro* pentru activitatea lor antifungică și antibacteriană pe culturi pure de fungi (*Aspergillus niger*, *A. flavus*, *Fusarium solani*, *Penicillium chrysogenum*, *P. frequentans*, *Alternaria alternata*) și de bacterii Gram-negative (*Pseudomonas aeruginosa*) și Gram-pozitive (*Bacillus polymyxa*). Din numărul total de compuși sintetizați, 29 au manifestat activitate antifungică și antibacteriană de la excelentă la bună sau moderată.

În acest Subcapitol compușii bioactivi au fost clasificați în funcție de scheletul carbonic și grupările funcționale deținute. Primul grup include compuși de sinteză pentanorlabdanici nesaturați **50**, **54**, **60** și **61** care conțin grupări acetat, iar în cazul compusului **51** combinația ei cu gruparea peroxidică (Figura 6.1.).

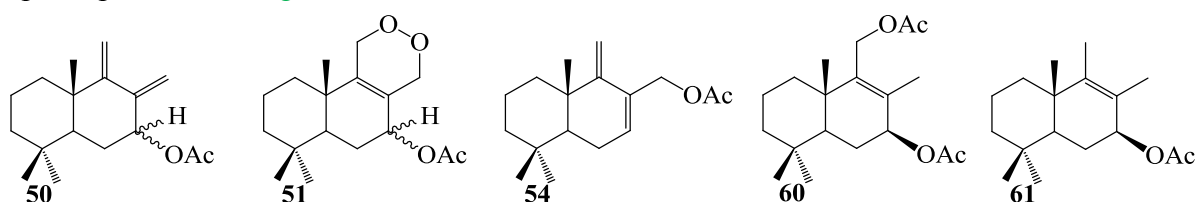
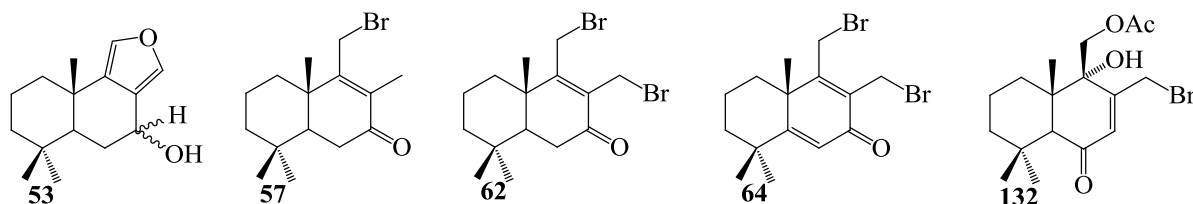


Fig. 6.1. Acetați pentanorlabdanici cu proprietăți antimicrobiene.

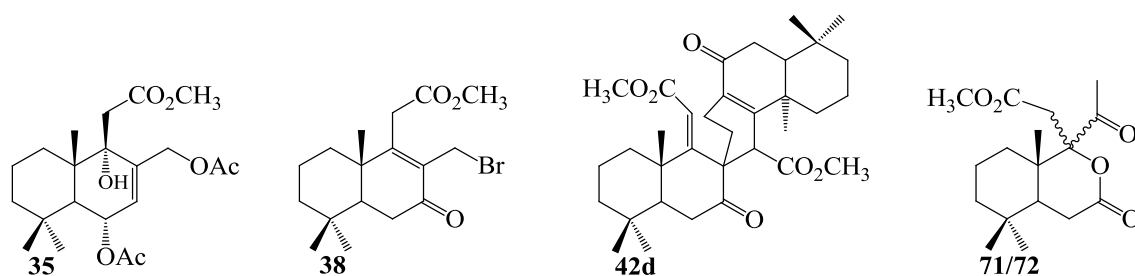
Valorile CMI ale compușilor din serie, care variază de la 0.06 până la 4.0  $\mu\text{g/mL}$ , relevă un efect antimicrobian al acetatilor **60** (CMI=3.0  $\mu\text{g/mL}$ ) și **61** mai bun (CMI=2.0 și 2,5  $\mu\text{g/mL}$ ), iar pentru compusul **50** unul excelent (CMI=0.06 și 0.125  $\mu\text{g/mL}$ ), în comparație cu compusul de referință (CMI=4.0  $\mu\text{g/mL}$ ). Acetatul **51** manifestă activitate antifungică selectivă (CMI=2.0  $\mu\text{g/mL}$ ), iar activitatea antimicrobiană a acetatilor **51** și **54** este comparabilă cu cea a standardului. Conform acestor date, compusul **50** prezintă activitate antibacteriană de 66 de ori și antifungică de 32 de ori mai mare decât standardul [8, 9].

Următorul grup include cetobromurile pentanorlabdanice nesaturate **57**, **62** și **64**, 7-hidroxiEurifuranul **53** și compusul polifuncțional **132**. Cel mai activ compus din acest grup s-a dovedit a fi 7-hidroxiEurifuranul **53**, care a manifestat o activitate antimicrobiană excelentă la valori ale CMI de 0.9 și 1.0  $\mu\text{g/mL}$ , respectiv, adică el este de ~ 4 ori mai activ decât standardul (CMI=4.0  $\mu\text{g/mL}$ ). Ceilalți compuși din grup prezintă activitate antimicrobiană moderată în comparație cu compusul de referință. Conform acestor teste, bromura **132** a prezentat o activitate antifungică bună (CMI de 0.85  $\mu\text{g/mL}$ ) în comparație cu compusul de referință Caspofungina (CMI= 0.42  $\mu\text{g/mL}$ ) și o activitate antimicrobiană bună (CMI= 0.90  $\mu\text{g/mL}$ ) în comparație cu compusul de referință Kanamicina (CMI= 0.50  $\mu\text{g/mL}$ ). De remarcat, că activitatea antifungică a bromurii **132** este mai mare decât cea raportată pentru cinnamosmolida **130**. Bromurile **57**, **62** și **64**, manifestă activitate antibacteriană moderată la valori ale CMI de la 10 până la 16  $\mu\text{g/mL}$  (Figura 6.2.).



**Fig. 6.2.** Bromuri și compuși polifuncționali pentanorlabdanici cu proprietăți antimicrobiene.

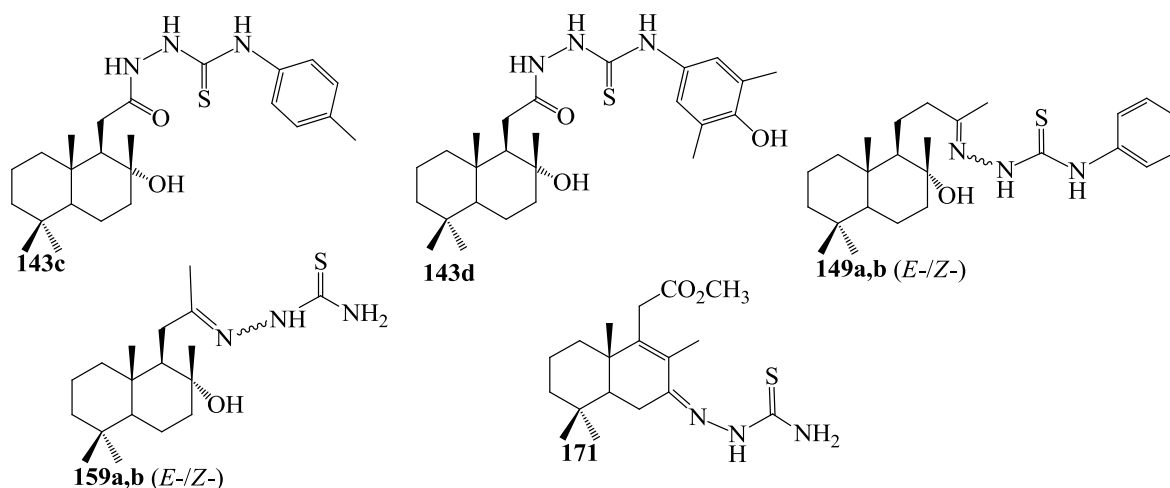
Compușii de sinteză bioactivi din seria tetranorlabdanică **35**, **38**, **42d** și **71/72**, sunt mai puțin numeroși și includ derivați ai cetoesterului **7**, care în afară de grupările esterice și carbonil, mai poartă halogen, grupări acetat sau lactonice [13]. Bromura tetranorlabdanică **38** manifestă activitate antifungică (CMI= 1.8  $\mu\text{g/mL}$ ) și antibacteriană (CMI= 2.0  $\mu\text{g/mL}$ ) bună, și este urmată de compușii **35** și **42d** care la acest capitol manifestă activitate antifungică selectivă (CMI=3.5  $\mu\text{g/mL}$ ). Cea mai înaltă activitate antifungică au manifestat lactonii tetranorlabdanici **71/72** la CMI= 0.064  $\mu\text{g/mL}$ , care o depășește de ~62 de ori, iar cea antibacteriană (CMI= 2.0  $\mu\text{g/mL}$ ) de 2 ori pe cea a compusului de referință (CMI=4.0  $\mu\text{g/mL}$ ) (Figura 6.3.).



**Fig. 6.3.** Compuși tetranorlabdanici cu proprietăți antimicrobiene.

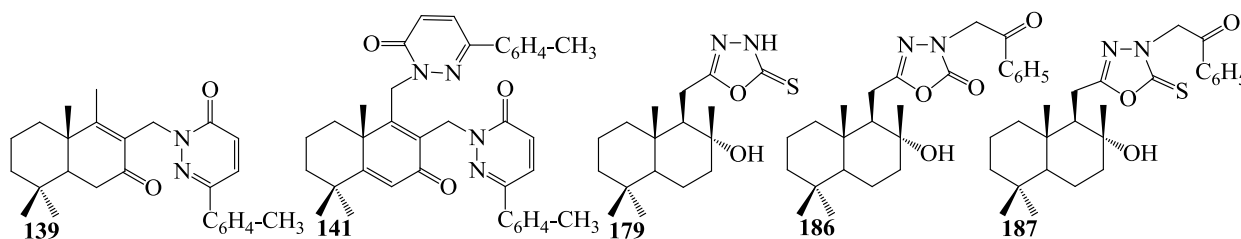
În continuare vor fi prezentate rezultatele evaluării activității antimicrobiene a compușilor dinorlabdanici **149a,b**, trinorlabdanici **159a,b** și tetranorlabdanici **171** cu unități tiosemicarbazonice nesubstituite și substituite, și hidrazincarbotioamidele **143c** și **143d** [32, 37].

Compusul **159a,b** manifestă activitate antimicrobiană și antibacteriană bună (CMI=0.19 și 3.0  $\mu\text{g/mL}$ ), iar compusul **149a,b** comparabilă cu standardul (CMI=0.25 și 4.0  $\mu\text{g/mL}$ ). Activitatea antifungică a tiosemicarbazonelor trinorlabdanice **159a,b** a fost brevetată [55]. Compusul **171** manifestă activitate antibacteriană selectivă la valoarea CMI= 0.125  $\mu\text{g/mL}$ , care este mai mare de 24 de ori în comparație cu standardul (CMI=4.0  $\mu\text{g/mL}$ ). Cea mai ridicată activitate antimicrobiană a manifestat compusul **143c** la CMI= 0.125 și 0.064  $\mu\text{g/mL}$ , adică de 2, și respectiv, de 62 de ori mai mare decât cea a standardului (CMI=0.25 și 4.0  $\mu\text{g/mL}$ ) (Figura 6.4.).



**Fig. 6.4.** Compuși norlabdanici biologic activi cu unități tiosemicarbazonice.

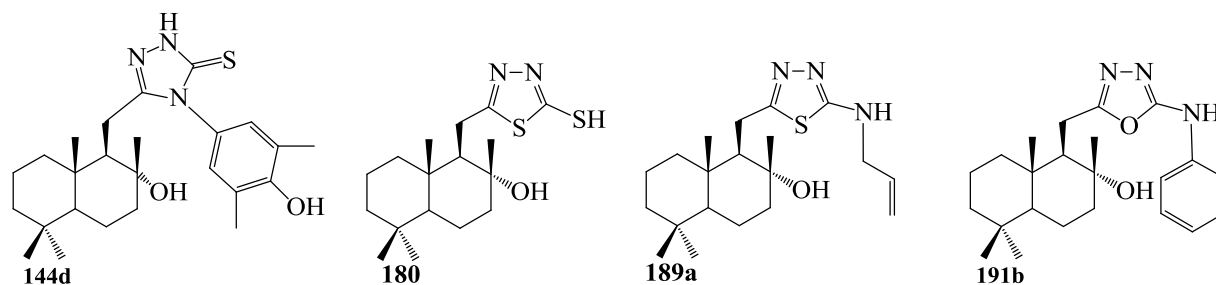
Hibridii moleculari noi, sintetizați în baza unor intermediari tetra- și pentanorlabdanici, de asemenea, au fost supuși unui screening preliminar al activității antifungice și antibacteriene *in vitro*, folosind aceeași metodă aplicată în cazul seriilor descrise mai sus. Dintre aceștea pot fi menționați hibridii cu unități diazinice **139** și **141** [10], și cei cu fragmente structurale oxadiazolice nesubstituite **179** și substituite **186**, **187** și **191b** [39]. Diazina **141** manifestă activitate antifungică la valoarea CMI=  $5 \times 10^{-3}$   $\mu\text{g/mL}$ , fiind de 50 de ori mai activă decât compusul de referință Caspofungina (0.25  $\mu\text{g/mL}$ ). Activitatea sa antibacteriană se manifestă la CMI=  $3.2 \times 10^{-2}$   $\mu\text{g/mL}$ , fiind de aproximativ 90 de ori mai mare decât cea a compusului de referință Kanamicina (CMI= 3.0  $\mu\text{g/mL}$ ). Compusul **139**, ce poartă o unitate diazinică în poziția C<sub>12</sub>, dar nu posedă fragment chinonic, prezintă activitate moderată (CMI=  $15 \times 10^{-1}$   $\mu\text{g/mL}$ ), dar care este mult mai mică decât cea a compusului de referință Caspofungina (CMI= 0.25  $\mu\text{g/mL}$ ) [10]. Proprietățile antifungică și antibacteriană a compusului pentanorlabdanic piridazinonic disubstituit **141** au fost brevetate [12]. Oxadiazolul **186** manifestă activitate antibacteriană selectivă la CMI= 0.5  $\mu\text{g/mL}$ , iar ceilalți compuși din această serie **179**, **187** și **191b** activitate antimicrobiană moderată la CMI de la 0.75 până la 11.0  $\mu\text{g/mL}$  (Figurile 6.5. și 6.6.).



**Fig. 6.5.** Hibridi diazinici și oxadiazolici cu proprietăți antimicrobiene.

O altă serie de hibridi moleculari care au manifestat activitate antimicrobiană include triazolul **144d**, tiadiazolii **180** și **189a**. Valorile concentrațiilor minime inhibitorii obținute arată,

că compușii **144d** și **180** posedă activitate antifungică și antibacteriană neselectivă excelentă la (CMI= 0.094 și 0.047 μg/mL, respectiv) și (CMI= 0.032 și 0.25 μg/mL, respectiv), adică de 2.6 și 64 ori, și respectiv, de 7.8 și 32 ori mai mare decât standardele. Valorile concentrației minime inhibitorii relevă faptul, că compusul **189a** posedă activitate antibacteriană selectivă la CMI= 0.5 μg/mL, respectiv, adică de 6 de ori mai pronunțată decât compusul de referință Kanamicina. Proprietățile antifungică și antibacteriană a 1,3,4-tiadiazolului tetranorlabdanic **180** au fost brevete [56] (Figura 6.6).



**Fig. 6.6.** Hibridi oxadiazolici, tiadiazolici și triazolici cu proprietăți antimicrobiene.

Astfel, în urma testărilor microbiologice *in vitro* a compușilor norlabdanici de sinteză, inclusiv a hibridilor moleculari, a fost selectată o serie de compuși care au manifestat activitate antifungică și antibacteriană de la excelentă până la bună. De asemenea, doi compuși au manifestat activitate citotoxică moderată împotriva a trei linii celulare canceroase.

## 6.2. Activitatea biologică a produselor vegetale

În prezent din sursele naturale utilizate pentru obținerea remediilor antimicrobiene noi o atenție deosebită se acordă unor produse naturale printre care se regăsește și uleiul volatil de levănțică care manifestă proprietăți antiinflamatoare, antioxidante, sedative, citotoxice, analgezice, antimicrobiene și anticonvulsante.

Efectele terapeutice ale *L. angustifolia* sunt determinate în special de mono- și sesquiterpene, dar și de alți metaboliți secundari precum acizii oleanolic **192** și ursolic **193**, împreună cu alte triterpene pentaciclice. Există, totuși, puține informații despre compoziția și activitatea antimicrobiană a apei florale de levănțică, a extractelor din plante și deșeurile solide, acestea referindu-se în principal la hidrosolul de levănțică, care este un produs sintetic.

În acest Subcapitol sunt prezentate datele testărilor activității antimicrobiene *in vitro* ale probelor de ulei volatil, ale apelor florale [41], extractelor din deșeurile solide și plantele de levănțică, care au fost efectuate pe speciile de fungi și tulpinile de bacterii menționate mai jos, utilizând metodele raportate anterior [32, 57].

De menționat, că în literatura de specialitate lipsește informația despre orice efecte antimicrobiene ale uleiului volatil de levănțică asupra speciilor *Erwinia carotovora*, *E. amylovora* și *Candida utilis*. Uleiul volatil de levănțică de origine moldovenească, compoziția căruia este descrisă în Capitolul V, a manifestat activitate antibacteriană bună, atât împotriva bacteriilor Gram-pozitive/Gram-negative nepatogene (*Bacillus subtilis* și *Pseudomonas fluorescens*) la CMI= 300 μg/mL, cât și activitate antifungică bună împotriva bacteriilor fitopatogene (*Xanthomonas campestris*, *E. amylovora*, *E. carotovora*) și fungi *C. utilis* la CMI= 150–300 μg/mL. Activitatea lui este mai mică în comparație cu uleiul de coriandru, însă comparabilă cu cel de salvie și leuștean, și mai mare decât cea a uleiului de mărar [41].

Cea mai pronunțată activitate antifungică și antibacteriană a fost observată pentru apa florală (CMI= 0.08 și 0.125 μg/mL). Activități bune antifungice și antibacteriene au fost

constatate și pentru extractele din deșeuri solide (CMI= 0.50 și 4.0  $\mu\text{g/mL}$ ), iar extractele din plantele de levănțică au prezentat activitate antifungică și antibacteriană moderată (CMI= 0.75 și 6.0  $\mu\text{g/mL}$ ).

Datorită proprietăților menționate mai sus, speciile *Tanacetum* sunt folosite și la producerea cosmeticelor, insecticidelor, balsamurilor, coloranților, conservanților alimentari, agenților odoranți și a altor remedii pe bază de plante.

Evaluarea *in vitro* a extractului etanolic din plantele uscate de năpraznic de origine moldovenească a evidențiat o activitate antibacteriană ridicată, atât împotriva bacteriilor Gram-pozitive/Gram-negative nepatogene (*B. subtilis* și *P. fluorescens*), cât și împotriva celor fitopatogene (*X. campestris*, *E. amylovora*, *E. carotovora*) în intervalul CMI= 300-600  $\mu\text{g/mL}$ . Proprietățile sale antifungice împotriva tulpinilor de *Candida utilis* și *Saccharomyces cerevisiae* se află în intervalul CMI= 150-300  $\mu\text{g/mL}$ .

Astfel, testările microbiologice *in vitro* au confirmat activitatea antimicrobiană ridicată a apei florale de levănțică, activitatea bună a uleiului volatil din levănțică locală și activitatea moderată a extractelor din deșeurile de levănțică, plantele de levănțică și năpraznic.

### 6.3. Relația structură-activitate biologică a derivaților norlabdanici

În acest Capitol, se va analiza relația dintre structura și activitatea antimicrobiană a celor 8 compuși de sinteză care au prezentat o activitate excelentă împotriva microorganismelor, în comparație cu alte substanțe testate. Această analiză se va fundamenta pe studiile originale în care au fost publicate aceste date.

Conform valorilor CMI obținute, compușii **44** și **49** sunt inactivi. Prin comparație cu compuşii **50**, **51**, **53**, **54**, **60** și **61**, se poate deduce, că atât fragmentul furanic, cât și cel endoperoxidic nu determină acest tip de activitate biologică [8, 9]. În acest caz, activitatea compușilor testați **44**, **50**, **51**, **54**, **60** și **61**, este puternic influențată de grupările funcționale legate de atomul C<sub>7</sub>, în cazul compusului **53** de gruparea hidroxil (Figurile 6.7 și 6.8).

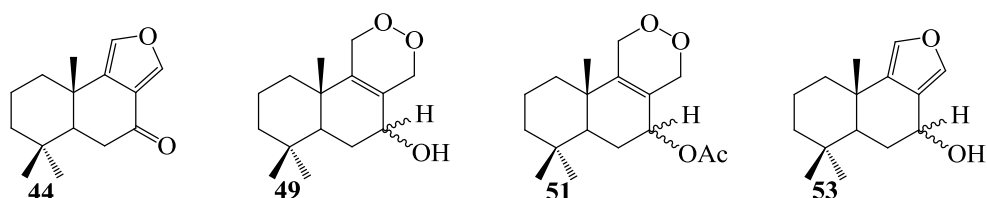


Fig. 6.7. Compuși pentanorlabdanici inactivi **44** și **49** versus cei activi **51** și **53**.

Prezența grupărilor hidroxil C<sub>7</sub> donoare de legături de hidrogen, sau a grupărilor acetat C<sub>7</sub> acceptoare a legăturilor de hidrogen nu este foarte selectivă. În schimb, prezența unui grup carbonil în poziția C<sub>7</sub> are un efect negativ puternic asupra activității antimicrobiene. De fapt, hibridizarea sp<sup>2</sup> la C<sub>7</sub> aplatizează inelul B așa cum este prezentat în proiecția cu raze X a compusului **44** (Figura 2.16).

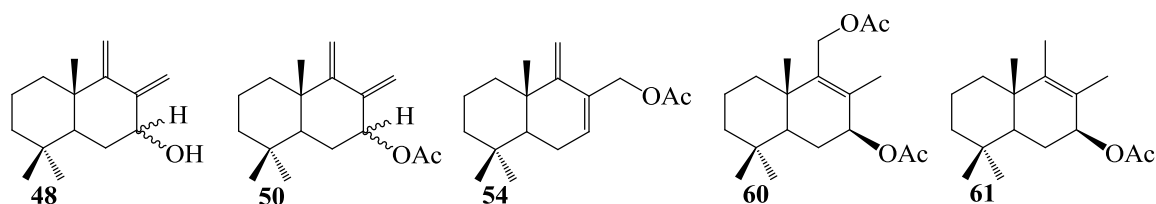
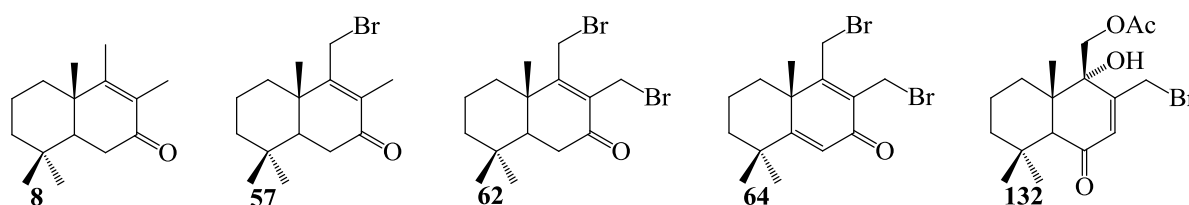


Fig. 6.8. Amplificarea activității antimicrobiene în șirul acetaților pentanorlabdanici.



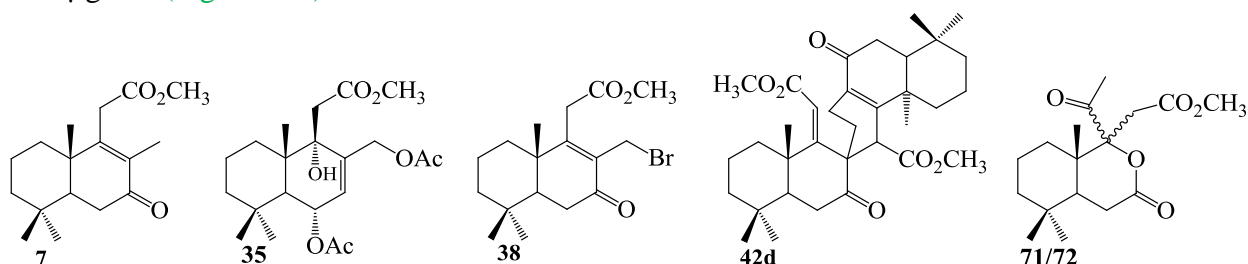
Compusul **48** nu a prezentat niciun efect asupra fungilor și bacteriilor testate, deoarece nici fragmentul dienic, nici gruparea hidroxi nu contribuie la dezvoltarea unei astfel de activități biologice. Compusul **54**, pe lângă importanța sa sintetică a arătat activitate antifungică și antimicrobiană bună la CMI= 4.0 μg/mL. În schimb, prezența grupării C<sub>7</sub>-OAc îmbunătățește bioactivitatea compusului **60** la CMI= 3.0 μg/mL. Acest fapt îl confirmă și valorile CMI= 2.0 și 4.0 μg/mL determinate pentru compusul **51**, și în special a compusului **61** nesubstituit în poziția C<sub>11</sub>, care a manifestat activitate biologică mai bună la valori ale CMI de 2.0 μg/mL pentru speciile de fungi și 2.5 μg/mL pentru bacterii. Conform datelor obținute, se poate deduce, că prezența simultană a unui schelet drimanic oxidat la C<sub>7</sub> și a unei conformații tip scaun a inelului B conferă compusului **50** cea mai pronunțată activitate biologică potențială (CMI = 0.06 și 0.125 μg/mL) (Figura 6.8.).

Drimenona **8**, care conține un fragment enonic în moleculă, nu a prezentat activitate biologică ca urmare a suprimării sale de către gruparea C<sub>7</sub>-carbonil. Această presupunere este dovedită prin valorile CMI ale bromurilor sesquiterpenice **57**, **62** și **64**, care posedă atât activități antifungice, cât și antibacteriene moderate (Figura 6.9.).



**Fig. 6.9.** Amplificarea activității antimicrobiene a derivaților bromurați ai drimenonei **8**.

Substituția suplimentară în poziția C<sub>11</sub> face compusul **57** activ (CMI= 15.0 și 16.0 μg/mL), iar substituția dublă în C<sub>11</sub> și C<sub>12</sub> crește activitatea compusului **62** la CMI= 12.0 și 12.5 μg/mL. Funcționalizarea completă a ciclului B în molecula compusului **64**, care înseamnă doi atomi de brom legați de un sistem α,α'-dienonic, oferă cea mai bună activitate din această serie (CMI= 10.0 și 11.0 μg/mL). Compusul **132** derivă din (+)-larixol **2** și are anumite asemănări cu acetății **54** și **60**, și cu bromura **64**, dar se deosebește de bromurile **57**, **62** și **64** prin localizarea grupei carbonil în poziția C<sub>6</sub>, iar acest fapt determină activitatea sa înaltă la valorile CMI= 0.85 și 0.90 μg/mL (Figura 6.9.).

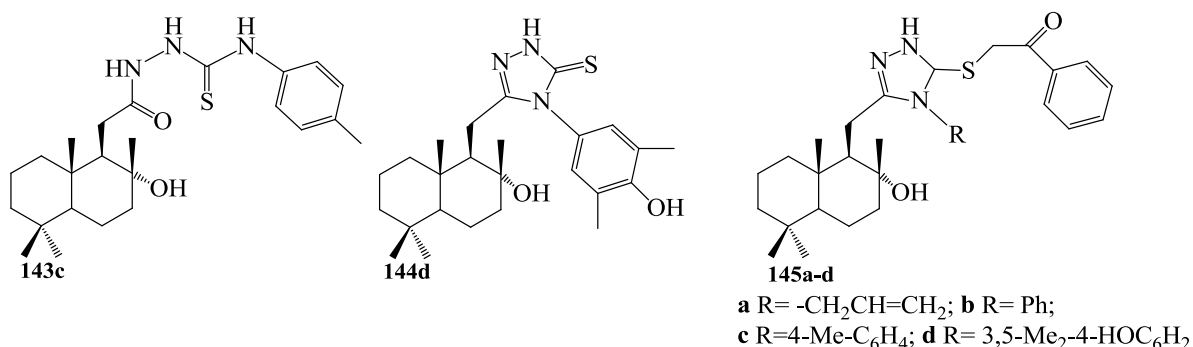


**Fig. 6.10.** Amplificarea activității antimicrobiene în șirul derivaților cetoesterului **7**.

Conform datelor de evaluare a activității antimicrobiene, lactonii tetranorlabdanici **71** și **72** au prezentat o activitate antifungică mai mare decât compusul de referință Caspofungina la CMI= 6.4·10<sup>-2</sup> μg/mL și activitate antibacteriană de 2 ori mai mare decât cea a compusului de referință Kanamicina la CMI= 2.0 μg/mL. Activitatea compușilor **71** și **72** se datorează coexistenței grupărilor lactonice, >C=O și celei esterice (Figura 6.10.).

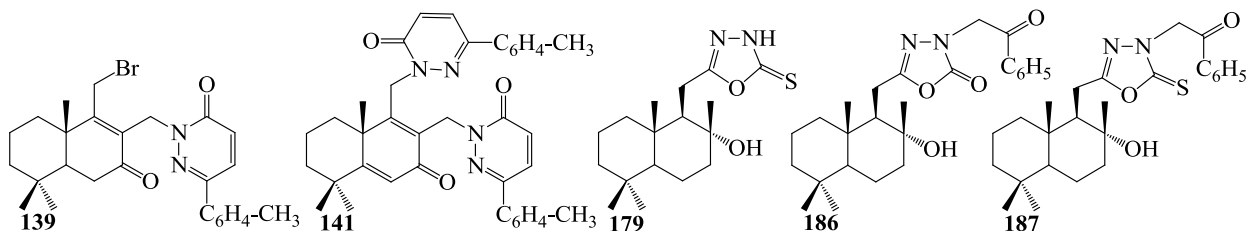
Cel mai probabil, activitățile antifungice și antibacteriene îmbunătățite ale compușilor **143c** și **144d** sunt determinate de prezența grupărilor amidică, tioamidică și tiocarbonil. În

consecință, homodrimanii **145a-d** *S*-substituiți sunt inactivi, confirmând astfel contribuția importantă a grupării tiocarbonil liberă în activitatea biologică a compușilor investigați (Figura 6.11.).



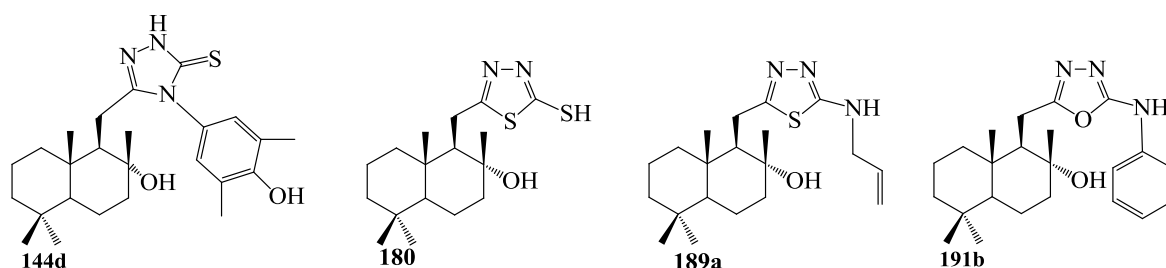
**Fig. 6.11.** Derivați tetranorlabdanici cu sulf **143c**, **144d** activi și inactivi **145a-d**.

Remarcabil, compusul **141**, care conține un schelet combinat dintr-o unitate analog-chinonică și două unități diazinice, are activitate antibacteriană și antifungică extrem de ridicată (CMI= 0.005 și 0.032 μg/mL). Datele de mai sus sugerează, că prezența unității chinonice în schelet și substituția atomului de brom în molecula compusului **139** prin unitatea diazinică, pe exemplul compusului **141** favorizează activitatea antibacteriană și antifungică. Aceste date sugerează, de asemenea, că poziția unei unități diazinice în scheletul drimanic este crucială, în special în poziția C<sub>12</sub>, deoarece compusul **139** este încă activ și fără unitatea diazinică C<sub>11</sub> (Figura 6.12.)



**Fig. 6.12.** Compuși hibridi terpeno-azaheterociclici **139**, **141** și oxadiazolici **179**, **186** și **187** biologic activi.

Compușii **180** și **189a**, care posedă în moleculă fragmentul 1,3,4-tiadiazolic sunt mai activi în comparație cu compușii **179**, **186**, **187** și **191b**, care posedă un fragment 1,3,4-oxadiazolic. Din seria sesquiterpenoidelor homodrimanice cu unități 1,3,4-tiadiazolice raportate, compusul **180** care posedă o grupare mercapto (-SH) în poziția 2-, este mult mai mult activ în comparație cu ceilalți. Prezența fragmentului triazolic în molecula **144d** face ca acest compus să manifeste o activitate comparabilă cu cea a tiadiazolului **180** (Figura 6.13.).



**Fig. 6.13.** Compuși hibridi triazolici **144d**, tiadiazolici **180** și **189a**, și oxadiazolici **191b**.

Cu referință la activitatea antimicrobiană pronunțată a extractului etanolic din plantele de *T. corymbosum*, aceasta poate fi explicată prin conținutul semnificativ de flavonoide și în special de lactone sesquiterpenice.

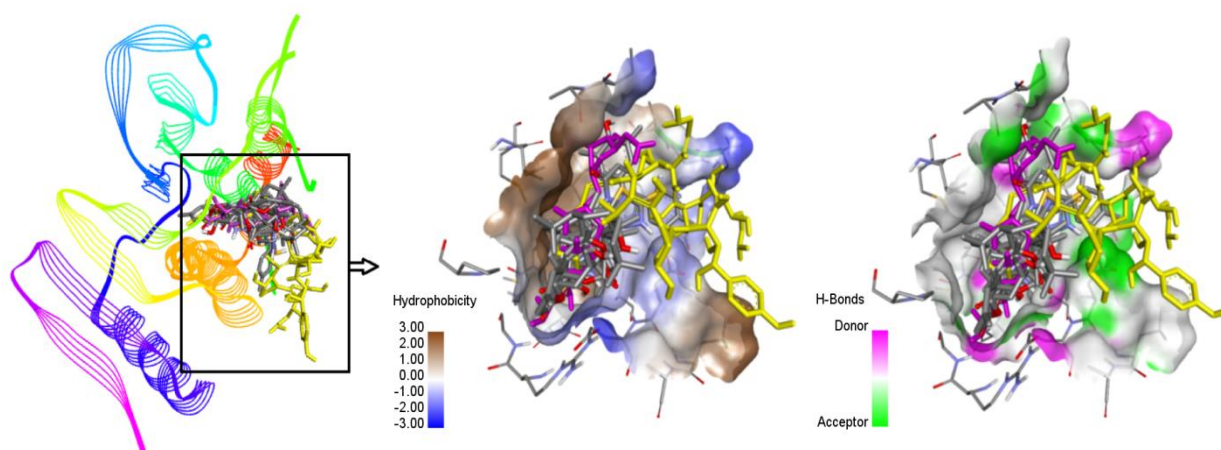
Pentru a explica mecanismele de inhibiție a microorganismelor prin interacțiunea intermoleculă ligand-receptor care definesc activitatea antimicrobiană a fost realizat un studiu de andocare moleculară comparativă a celor 8 compuși de sinteză cu activitate pronunțată pe 4 modele de proteine: ADN-giraza din *Escherichia coli* (1KZN), Fabz din *P. aeruginosa* (1U1Z), dihidrofolat reductaza din *C. albicans* (3QLS) și MurB din *E. coli* (2Q85).

Energiile de legare a compușilor cercetați (Tabelul 6.1) sunt similare celor ale standardelor utilizate, iar în multe cazuri chiar le depășesc, demonstrând faptul, că aceștia se leagă eficient cu enzimele țintă contribuind la inhibiția lor. Rezultatele calculelor computaționale demonstrează faptul, că majoritatea compușilor au o afinitate mai mare de legare față de 1U1Z, sugerând idea, că anume întreruperea biosintezei acizilor grași ar fi calea cea mai probabilă de acțiune a compușilor cercetați asupra patogenilor. Compusul **141** și Caspofungina au arătat cea mai mare afinitate de legare de structura 3QLS, în timp ce **53** și **180** s-au legat cel mai puternic de structura 2Q85. Kanamicina a demonstrat valori similare ale energiei de legare de structurile 3QLS și 2Q85, și anume -8,0 și -8,1 kcal/mol, respectiv.

**Tabel 6.1.** Energia de legare a compușilor cercetați de enzimele țintă și valorile experimentale ale CMI ( $\mu\text{g/mL}$ ).

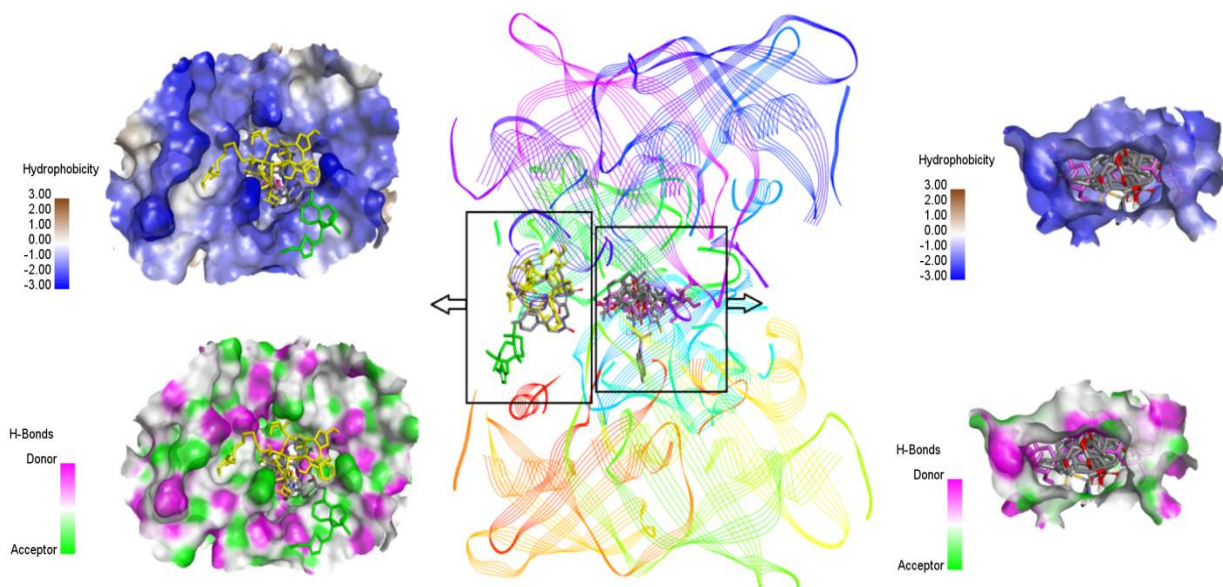
Compus cercetat	Energia de legare calculată (kcal/mol)				CMI ( $\mu\text{g/mL}$ ) - conform tabelelor amintite în text
	<i>E. coli</i> ADN giraza, 1KZN	<i>P. aeruginosa</i> FabZ, 1U1Z	<i>C. albicans</i> dihidrofolat reductaza, 3QLS	<i>E. coli</i> MurB, 2Q85	
<b>50</b>	-6.8	-7.7	-6.9	-6.7	0.06-0.125
<b>53</b>	-7.5	-7.7	-7.3	-8.1	0.9-1.0
<b>71</b>	-6.6	-7.7	-6.7	-7.1	0.064-2.0
<b>72</b>	-6.2	-7.7	-6.4	-6.4	0.064-2.0
<b>141</b>	-8.9	-8.8	-10.2	-8.4	0.005-0.032
<b>143c</b>	-7.6	-9.7	-8.7	-7.4	0.064-0.125
<b>144d</b>	-8.0	-10.0	-8.5	-7.7	0.047-0.094
<b>180</b>	-6.1	-6.3	-6.9	-7.3	0.032-0.094
Caspofungina	-6.1	-7.3	-7.7	-6.8	0.2-4.0
Kanamicina	-6.8	-8.0	-7.6	-8.1	

Pentru *E. coli* ADN girază (1KZN), șirul activității compușilor cercetați conform energiei de legare cu structura bacteriei este următorul: **141** > **144d** > **143c**  $\approx$  **53** > **50** = Kanamicina > **71** > **72**  $\approx$  **180** = Caspofungina. Vizualizarea detaliată a rezultatelor obținute arată, că toți compușii cercetați ocupă situsul proteic în același mod ca și standardele utilizate, Caspofungina și Kanamicina (Figura 6.14).



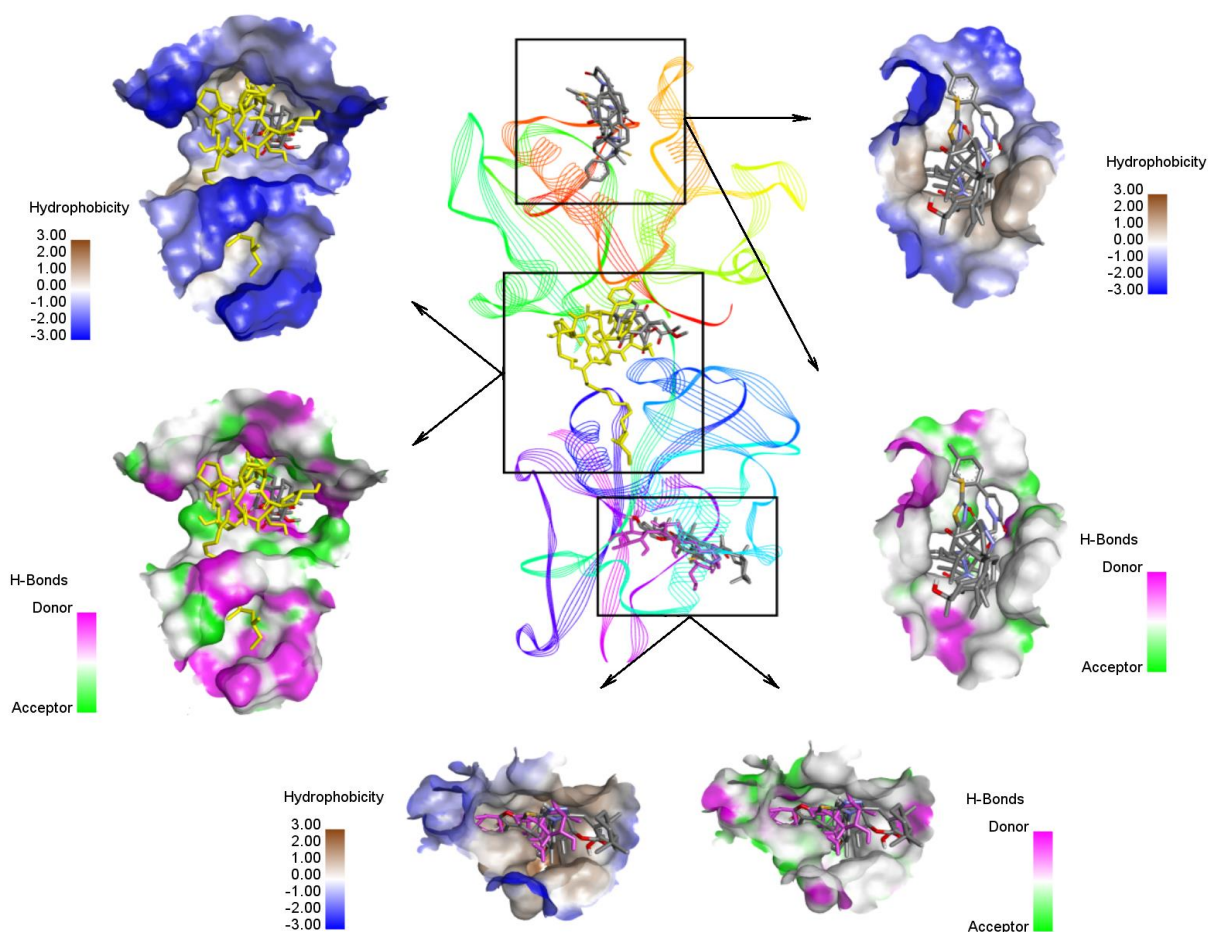
**Fig. 6.14.** Pozițiile conformațiilor cu cel mai mare scor ale tuturor compușilor cercetați în situsul proteic al 1KZN (Caspofungina - galben, Kanamicina - violet).

Pentru *P. aeruginosa* FabZ (1U1Z), șirul activității compușilor cercetați conform energiei de legare cu structura bacteriei este următorul: **144d** > **143c** > **141** > Kanamicina > **53** = **50** = **71/72** > Caspofungina > **180**. Vizualizarea detaliată a rezultatelor obținute arată, că majoritatea compușilor cercetați ocupă situsul proteic în același mod ca și Kanamicina (Figura 6.15). Compusul **141** se plasează în același situs cu Caspofungina, iar compusul **180** se leagă în apropiere de caspofungină, însă în alt situs, cele două locații având proprietăți fizico-chimice diferite (Figura 6.15).



**Fig. 6.15.** Pozițiile conformațiilor cu cel mai mare scor ale tuturor compușilor cercetați în situsul proteic al 1U1Z (Caspofungina - galben, Kanamicina - violet, **141** - sur, **180** - verde).

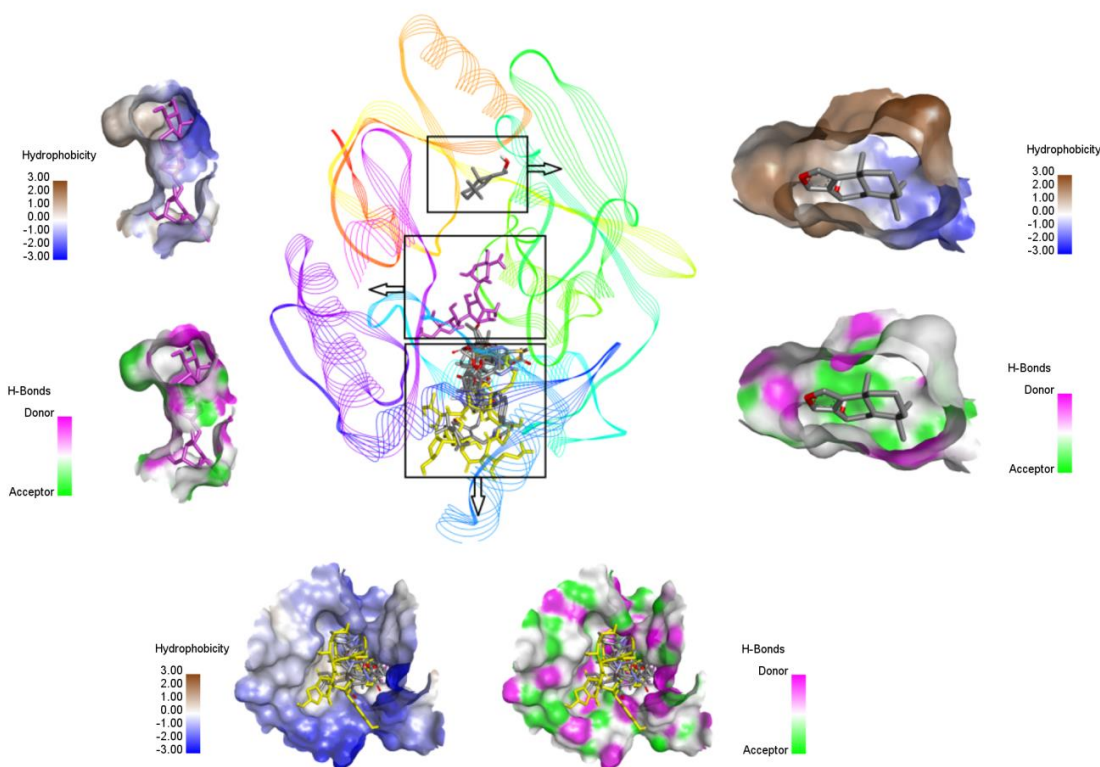
Pentru *C. albicans* dihidrofolat reductaza (3QLS), șirul activității compușilor cercetați conform energiei de legare cu structura bacteriei este următorul: **71** > Kanamicina > **72** > **143c** ≈ **144d** > **180** > Caspofungina = **141** > **53** > **50**. Vizualizarea detaliată a rezultatelor obținute arată, că structurile **71** și **72** ocupă situsul proteic în același mod ca și Caspofungina, structurile **53**, **50** și **144d** se leagă în situsul de legare a Kanamicinei, iar structurile **141**, **143c** și **180** ocupă un alt situs proteic (Figura 6.16).



**Fig. 6.16.** Pozițiile conformațiilor cu cel mai mare scor ale tuturor compușilor cercetați în situsul proteic al 3QLS (Caspofungina - galben, Kanamicina - violet).

Pentru *E. coli* MurB (2Q85), șirul activității compușilor cercetați conform energiei de legare cu structura bacteriei este următorul: **141** > **53** = Kanamicină > **144d** > **143c** ≈ **180** > **71** > Caspofungina ≈ **50** > **72**. Vizualizarea detaliată a rezultatelor obținute arată, că toate structurile compușilor sintetizați în afară de **53** se plasează în situsul proteic în același mod ca și Caspofungina, iar Kanamicina și compusul **53** ocupă două situse distincte (Figura 6.17).

Interacțiunile au loc la interfața proteină-ligand, iar rezultatele obținute demonstrează formarea legăturilor de hidrogen și a interacțiunilor hidrofobe care stabilizează liganzii în situsurile de legare cu substratul.



**Fig. 6.17.** Pozițiile conformațiilor cu cel mai mare scor ale tuturor compușilor cercetați în situsul proteic al 2Q85 (Caspofungina - galben, Kanamicina - violet, **53** - sur).

Astfel, rezultatele simulărilor computaționale corelează foarte bine cu cele experimentale, fiind identificați corect cei mai activi trei compuși, și anume **141**, **144d** și **143c**. În același timp, astfel de simulări oferă o perspectivă mai cuprinzătoare asupra modului în care compușii se leagă de proteinele-țintă și acționează împotriva microorganismelor patogene, făcând posibilă, pe viitor, identificarea potențialilor compuși antimicrobieni înainte de sinteza lor, prin testarea diverselor structuri moleculare și optimizarea proprietăților compușilor într-un mod mai rapid și mai eficient. Această abordare extrem de valoroasă poate duce la dezvoltarea de compuși cu activitate antimicrobiană mai eficienți și mai siguri.

## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Conceptul principal al prezentei teze se referă la elaborarea unor metode noi chemo-, regio- și stereoselective de sinteză, în bază de (-)-sclareol și (+)-larixol, a compușilor norlabdanici cu grad avansat de funcționalizare, analogilor compușilor naturali și hibridilor moleculari terpeno-heterociclici, prin combinarea metodelor clasice de sinteză cu metodele neconvenționale electrochimice (oxidarea anodică), fotochimice (degradarea fotolitică, fotooxidarea sensibilizată, dehidrogenarea fotooxidativă) și electromagnetice (iradierea cu microunde), care s-a dovedit a fi un instrument eficient de transformare a substratelor terpenice în conformitate cu abordările moderne ale chimiei verzi. Astfel, rezultatele obținute pot fi rezumate prin următoarele concluzii generale:

1. Făcând uz de *metodele neconvenționale* menționate în preambul, au fost *eficientizate considerabil* condițiile reacțiilor cheie Stoll-Hinder din chimia (-)-sclareolului, *realizate numeroase sinteze scurte și eficiente* ale compușilor țintă, ale hibridilor moleculari sub aspect timpi de reacție – randamente totale și *stabilite condițiile optime* ale reacțiilor de obținere a unor intermediari importanți de sinteză;

2. În premieră au fost obținuți *compuși cu structuri neordinare*, precum dimerii tetranorlabdanici, sesquiterpenoida cu inelul B aromatic și schelet analog diterpenoidelor biciclice naturale fregenedadiol și izofregenedadiol, lactonii și lactamele tetra- și pentanorlabdanice cu schelet regrupat;
3. Au fost realizate *sinteze eficiente ale analogilor compușilor naturali și biologic activi*, precum (-)-7-cetoeurifuranul, (-)-albrassitriolul, (-)-6-*epi*-albrassitriolul, (+)-6-cetoeurifuranul, pereniporina B, cinnamosmolida, (+)-fragrolida, (+)-crotonadiolul, și în premieră au fost obținuți (+)-6-cetowinterina, derivații (+)-larixolului cu grad avansat de funcționalizare în ciclul B și (*Z*)-izomerul crotonadiolului;
4. Urmând diverse strategii, în premieră, în bază de (-)-sclareol, au fost sintetizate serii de hibridi moleculari terpeno-heterociclici: 6 *compuși cu unități azaheterociclice* obținuți prin reacția de cuplare a unor bromuri tetra- și pentanorlabdanice cu 6-(*p*-tolil)-3(2*H*)-piridazinona; 4 *compuși cu unități 1,2,4-triazolice* obținuți prin reacțiile de heterociclizare a hidrazincarbotioamidelor tetranorlabdanice corespunzătoare; 12 *compuși cu unități 1,3-tiazolice* obținuți prin reacțiile de heterociclizare a tiosemicarbazonelor di-, tri-, tetra-, pentanorlabdanice corespunzătoare; 5 *compuși cu unități 1,3,4-oxadiazolice* obținuți prin reacții de cuplare a hidrazidei tetranorlabdanice intermediare cu 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) sau cu bromura de cianogen (CNBr), sau prin heterociclizarea hidrazincarbotioamidelor intermediare în prezență de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimidă (DCC); 5 *compuși cu unități 1,3,4-oxadiazolice sau 1,3,4-tiadiazolice* prin reacțiile de cuplare a hidrazidei tetranorlabdanice cu izotiocianați substituiți (R-NCS), sau cu cantități variabile de disulfură de tetrametiltiuram (TMTD), cu alchilarea ulterioară ce a condus la 3 *derivații noi N- și S-substituiți*;
5. Au fost, de asemenea, propuse mecanismele probabile ale reacțiilor: de *oxidare anodică* a amestecului de esteri biciclohomofarnesenici; de *formare a dimerilor tetranorlabdanici* cu structură neordinară; de *formare a lactonilor și lactamelor cu schelet regrupat*, inclusiv a tiolactamei pentanorlabdanice; de *conversie a fragmentelor 1,3,4-oxadiazolice în 1,3,4-tiadiazolice* sub acțiunea disulfurii de tetrametiltiuram (TMTD);

În premieră a fost realizat un *studiu fitochimic* care a permis:

6. *Cuantificarea comparativă* a componentelor terpenice în probele de ulei volatil de levănțică *L. angustifolia* Mill., obținute de la 7 producători din diferite zone geografice ale R Moldova și probele de ulei volatil obținute din plantele proaspete și uscate de năpraznic *T. corymbosum* (L.) Shi. Bip., fapt ce a permis scoaterea în evidență a relației compoziție chimică - condiții de producere a uleiului de levănțică, și de condițiile de procesare a plantelor de năpraznic. S-a stabilit, că uleiul de năpraznic de origine moldovenească aparține *chemotipului germacrenul D*;
7. *Cuantificarea acizilor triterpenici* oleanolic și ursolic din compoziția fructelor de măr din 12 soiuri cultivate în diferite zone geografice ale R Moldova și României, în plantele de levănțică și deșeurile sale, în specii de plante medicinale și fructe de pădure locale, fapt ce a confirmat, relația conținut - zonă de origine și soi, și că merele din acest areal reprezintă o sursă importantă de compuși bioactivi, la fel ca și plantele medicinale, și fructele de pădure utilizate în alimentație și tratamente terapeutice; A fost argumentată utilizarea plantelor de levănțică și a deșeurilor sale, în care conținutul de acizi oleanolic și ursolic este de, respectiv, 5% și 1%, în calitate de materii prime de obținere a acestora;
8. *Cuantificarea acizilor fenolici, flavonoidelor și (E)-resveratrolului* în soiurile de măr menționate, constatându-se variații semnificative ale conținutului componentelor bioactive

de la soi la soi, și faptul, că soiurile de măr din acest areal reprezintă o sursă importantă de antioxidanți;

9. *Determinarea compoziției minerale* a părților de plantele de levănțică (rădăcini, tulpini, frunze și inflorescențe) și a plantelor de năpraznic, stabilindu-se pentru ambele specii ”*amprenta chimică*”. Datele obținute au permis calcularea coeficienților de transfer și de acumulare a elementelor chimice din sol în organele plantelor de levănțică și faptul, că compoziția minerală a plantelor de năpraznic corespunde cerințelor înaintate față de plantele medicinale, iar rezultatele obținute, în general corespund, cu unele excepții, normelor admise de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) și confirmă compoziția minerală specifică a solurilor din R Moldova.
10. Au fost testați *in vitro*, pe 6 tulpini de funghi și 7 specii de bacterii nepatogene și fitopatogene, compușii noi de sinteză, probele de ulei volatil de levănțică, apele florale, extractele etanolice din deșeurile de levănțică, din plantele de levănțică și năpraznic, stabilindu-se, că 29 *compuși și extractele posedă activitate antifungică și antibacteriană* de la bună la moderată, iar 8 compuși și apele florale activitate excelentă în comparație cu compușii de referință. Suplimentar, 2 *compuși hibrizi* au fost testați pe liniile de celule ale cancerului ovarian A2780 și A2780cis și linia de celule embrionare renale umane necanceroase HEK293, manifestând *activitate citotoxică moderată* la concentrații milimolare. În baza datelor obținute *au fost emise ipoteze privind relația structură-activitate* pentru compușii cei mai activi, care *au fost confirmate de andocarea moleculară* pe patru ținte proteice. Proprietățile antimicrobiene ale unor compuși de sinteză *au fost protejate prin 3 brevete de invenție*.

#### **În baza concluziilor generale se pot face următoarele recomandări:**

1. *Realizarea testărilor preclinice și clinice* ale compușilor norlabdanici, inclusiv a hibrizilor moleculari cu activitate antimicrobiană înaltă brevetată, în perspectiva utilizării acestora în industria farmaceutică în calitate de agenți antifungici și antibacterieni;
2. *Valorificarea* merelor, fructelor de pădure, plantelor etero-oleaginoase, aromatice, medicinale și a deșeurilor provenite din ele în vederea obținerii unor produse cu potențial biologic sporit precum terpenele, acizii fenolici și flavonoidele;
3. *Cultivarea* pe suprafețe extise a soiurilor de levănțică Moldovenească 4 și Chisiniovskaia 90, uleiul volatil din care corespunde Standardului Internațional și a năpraznicului local, care are o compoziție chimică specifică și aparține chemotipului Germacren D.

#### **BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ**

1. FRIJA, L., FRADE, R., AFONSO, C. Isolation, chemical and biotransformation routes of labdane-type diterpenes. In: *Chemical Reviews*. 2011, nr. 111, 8, pp. 4418-4452.
2. KOLTSA, M., MIRONOV, G., MALINOVSKII, S., VLAD, P. Synthesis of drim-8(9)-en-7-one, drima-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.
3. VLAD, P., ARYKU, A., CHOKYRLAN, A. Synthesis of (+)-drim-9(11)-en-8 $\alpha$ -ol from sclareol. In: *Russian Chemical Bulletin*. 2004, nr. 53, 2, pp. 443-446.
4. VLAD P., COLTSA, M., ARICU, A., CIOCARLAN, A., GORINCIOI, E., EDU, C., DELEANU, C. Photooxidative dehydrogenation of  $\Delta^8$ -drimen- and  $\Delta^8$ -11-homodrimen-7-ones into  $\alpha,\alpha'$ -dienones. In: *Russian Chemical Bulletin*. 2006, nr. 55, 4, pp. 703-707.
5. VLAD, P., CIOCARLAN, A., MIRONOV, G., COLTSA, M., SIMONOV, YU., KRAVTSOV, V., LIPKOWSKI, J. Synthesis of 7 $\alpha$ - and 17-bromonorambreinolides from norambreinolide. In: *Chemistry Journal of Moldova*. 2007, nr. 2, 1, pp. 114-118.



6. VLAD P., CIOCARLAN, A., COLTSA, M., BARANOVSKY, A., KHRIPACH, N. Synthesis of drim-7,9(11)-diene and its hydroxylated derivatives. In: *Synthetic Communications*. 2008, nr. 38, 22, pp. 3960-3972.
7. VLAD, P., EDU, K., KOLTSA, M., CIOCARLAN, A., NIKOLESCU, A., DELYANU, K. Enantioselective synthesis of 11-homodrim-7-en-9 $\alpha$ ,12,13-triol. In: *Chemistry of Natural Compounds*. 2011, nr. 47, 4, pp. 574-578.
8. VLAD, P., CIOCARLAN, A., EDU, C., ARICU, A., BIRIIAC, 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.
9. CIOCARLAN, A., EDU, C., BIRIIAC, A., LUNGU, L., ARICU, A., D'AMBROSIO, M., SHOVA, S., NICOLESCU, A., DELEANU, C., VORNICU, N. Synthesis of polyfunctional drimanes from drim-7,9(11)-diene and drim-8-en-7-one. In: *Synthetic Communications*. 2013, nr. 43, 22, pp. 3020-3033.
10. 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. 15, 2, pp. 69-77.
11. 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.
12. ARICU, A., MANGALAGIU, I., CIOCARLAN, A., LUNGU, L., ZBÂNCIOC, Gh., VORNICU, N. *11,12-Bis-p-tolil-piridazonil-drim-5(6),8(9)-dien-7-onă care manifestă proprietăți antifungice și antibacteriene*. MD Patent 2015, No 4370
13. 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.
14. CLENNAN, E., PACE, A. Advances in singlet oxygen chemistry. In: *Tetrahedron*. 2005, nr. 61, pp. 6665-6691.
15. MIRONOV, G., COLȚA, M., VLAD, P., CIOCÂRLAN, A. *Electrochemical process for obtaining 7 $\beta$ ,11-diacetoxy-drim-8-ene*. MD Patent 2009, No 3967.
16. CIOCARLAN, A., LUNGU, L., BLAJA, S., SHOVA, S., VORNICU, N., BOLOCAN, N., ARICU, A. Synthesis of norlabdane compounds with rearranged cycle B and molecular docking studies. In: *Acta Chimica Slovenica* (in press).
17. CIOCARLAN, A., ARICU, A., BIRIIAC, A., LUNGU, L., NICOLESCU, A., DELEANU, C., VORNICU, N. New antifungal and antibacterial nitrogen containing terpenes. In: Book of Abstracts of the International Conference dedicated to the 55<sup>th</sup> anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova, May 28-30, 2014, Chisinau (Moldova), p. 196.
18. CIOCARLAN, A., LUNGU, L., BLAJA, S., SHOVA, S., ARICU, A. Synthesis of cycle B functionalized derivatives of (+)-larixol. 2024, In: *Chemistry Journal of Moldova*. (in press).
19. VLAD, P., CHOKYRLAN, A., D'AMBROSIO, M., KOLTSA, M., BARBA, A., EDU, K., BYRYYAK, A., NIKOLESCU, A., MARI, A., DELEANU, K. Synthesis of *ent*-crotonadiol and compounds related to it from (+)-larixol. In: *Chemistry of Natural Compounds*. 2011, nr. 47, 3, pp. 397-403.
20. LAGNEL, B., MORIN, C., DE GROOT, A. Synthesis of drimanes from (+)-larixol. In: *Synthesis*. 2000, nr. 13, pp. 1907-1916.
21. VLAD, P., CIOCARLAN, A., COLTSA, M., EDU, C., BIRIIAC, A., BARBA, A., DELEANU, C., NICOLESCU, A., D'AMBROSIO, M., DE GROOT, A. Synthesis of (-)-albrassitriol and (-)-6-*epi*-albrassitriol from (+)-larixol. In: *Natural Product Research*. 2013, nr. 27, 9, pp. 809-817.

22. VLAD, P., CIOCARLAN, A., COLTSA, M., DELEANU, C., COSTAN, O., SIMONOV, YU., KRAVTSOV, V., 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.
23. GARCIA-GRANADOS, A., LOPEZ, P., MELGUIZO, E., PARRA, A., SIMEO, Y. Reactivity of chiral sesquiterpene synthons obtained by the degradation of maslinic acid from olive-pressing residues. In: *Synthetic Communications*. 2006, nr. 36, 20, pp. 3001-3018.
24. CIOCARLAN, A., ARICU, A., UNGUR, N., BIRIAC, A., COLTSA, M., NICOLESCU, A., DELEANU, C., VORNICU, N. Formal synthesis of (-)-pereniporin B and (-)-cinnamosmolide. In: *Natural Product Research*. 2014, nr. 28, 19, pp. 1619-1625.
25. ZHOU, H., ZHU, T., CAI, S., GU, Q., LI, D. Drimane sesquiterpenoids from the mangrove-derived fungus *Aspergillus ustus*. In: *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2011, nr. 59, 6, pp. 762-766.
26. BÉRUBÉ, G. An overview of molecular hybrids in drug discovery. In: *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2016, nr. 11, 3, pp. 281-305.
27. ARICU, A., CIOCARLAN, A., LUNGU, L., BARBA, A., SHOVA, S., ZBANCIOC, Gh., 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.
28. 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, 6, pp. 697-700.
29. KUCHKOVA, K., ARICU, A., SECARA, E., BARBA, A., VLAD, P., UNGUR, N., TUCHILUS, C., SHOVA, S., ZBANCIOC, Gh., 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.
30. KUCHKOVA, K., ARYCU, A., SEKARA, E., BARBA, A., VLAD, P., MAKAEV, F., MEL'NIK, E., KRAVTSOV, V. Synthesis and structure of homodrimane sesquiterpenoids containing 1,2,4-triazole and carbazole rings. In: *Chemistry of Natural Compounds*. 2015, nr. 51, 14, pp. 684-688.
31. CUCICOVA, C., RUDIC, V., ARICU, A., CEPOI, L., RUDI, L., SECARA, E., VALUTA, A., BARBA, A., MISCU, V., VLAD, P., CHIRIAC, T. *N-( $\Delta^{8,13}$ -Bicyclohomofarnesenoyl)-3-amino-1,2,4-triazole compound and process for cultivation of *Nostoc linckia cyanobacterium* with its use*. MD Patent 2013, No 4327.
32. LUNGU, L., CIOCARLAN, A., BARBA, A., SHOVA, S., POGREBNOI, S., MANGALAGIU, I., MOLDOVEANU, C., VORNICU, N., D'AMBROSIO, M., BABAK, M., 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.
33. STYNGACH, E., MALINOVSKII, S., BETS, L., VLAD, L., GDANETS, M., MAKAEV, F. Crystal and molecular structure of (1*S*,2*S*,4*aS*,8*aS*)-*N*-(*N*-allyldiaminomethanethione)-1-(2-hydroxy-2,5,5,8*a*-tetramethyldecahydro-naphthalenyl) acetamide. In: *Journal of Structural Chemistry*. 2005, nr. 46, 4, pp. 765-769.
34. NAMRATHA, B., GAONKAR, S. 1,2,4-Triazoles: synthetic strategies and pharmacological. In: *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2014, nr. 6, 8, pp. 73-80.
35. JOGDAND, G.F. *RMN studies on five membered 1,2,3/1,2,4-triazoles and their hybrid systems*. PhD thesis in philosophy in chemistry. 2016. 324 p.
36. MACAEV, F., RUSU, G., POGREBNOI, S., GUDIMA, A., STINGACI, E., VLAD, L., SHVETS, N., KANDEMIRLI, F., DIMOGLO, A., REYNOLDS, R. Synthesis of novel 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazoles and the study of their structure-anti-mycobacterial activities. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2005, nr. 13, 16, pp. 4842-4850.

37. 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. 57, 1, pp. 101–110.
38. CUCICOVA, C., ARICU, A., SECARA, E., VLAD, P., UNGUR, N. *Process for producing 14,15-bisnorlabdane-8(9)-en-13-one*. MD Patent 2013, No 4248.
39. 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-tiadiazole units. In: *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2020, nr. 56, 5, pp. 578–585.
40. GRZESZCZUK, M., JADCZAK, D. Estimation of biological value of some species of mint (*Mentha L.*). In: *Herba Polonica*. 2009, nr. 55, pp. 193-199.
41. **CIOCARLAN, A.**, LUPASCU, L., ARICU, A., DRAGALIN, I., POPESCU, V., GEANA, E.-I., IONETE, R.-E., VORNICU, N., DULIU, O.G., HRISTOZOVA, G., ZINICOVSCAIA, I. Chemical composition and assessment of antimicrobial activity of lavender essential oil and some by-products. In: *Plants*, 2021, nr 10, 9, pp. 1829-1843.
42. PIRES, T., DIAS, M., BARROS, L., ALVES, M., OLIVEIRA, M., SANTOS-BUELGA, C., FERREIRA, I. Antioxidant and antimicrobial properties of dried Portuguese apple variety (*Malus domestica* Borkh. cv Bravo de Esmolfe). In: *Food Chemistry*. 2018, nr. 240, pp. 701–706.
43. ALARCÓN-FLORES, M.I., ROMERO-GONZÁLEZ, R., MARTÍNEZ VIDAL, J.L., GARRIDO FRENICH, A. Evaluation of the presence of phenolic compounds in different varieties of apple by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. In: *Food Analytical Methods*. 2015, nr. 8, pp. 696–709.
44. CARGNIN, S.T., GNOATTO, S.B. Ursolic acid from apple pomace and traditional plants: A valuable triterpenoid with functional properties. In: *Food Chemistry*. 2017, nr. 220, pp. 477–489.
45. GEANĂ, E., IONETE, R., **CIOCARLAN, A.**, ARICU, A., FULGA, A., UNGUR, N., PODOGOVA, M., NIKOLAEVA, D. HPLC determination of oleanolic and ursolic acids in apples and by-products. In: *Progress of Cryogenics and Isotopes Separation*. 2014, nr. 17, pp. 53–62.
46. **CIOCARLAN, A.**, ARICU, A., GEANA, E.-I. Investigating the therapeutic potential of some medicinal plant and wild fruits based on terpenic ursolic and oleanolic acids. In: *Cient Periodique Nutrition*. 2019, nr. 3, pp. 1–12.
47. KONG, L., LI, S., LIAO, Q., ZHANG, Y., SU, R., ZHU, X., ZHANG, Q., WANG, J., WU, X., FANG, X., ZHU, Y. Oleanolic acid and ursolic acid: novel hepatitis C virus antivirals that inhibit NS5B activity. In: *Antiviral Research*. 2013, nr. 98, 1, pp. 44-53.
48. GEANĂ, E., CIUCURE, C., IONETE, R., **CIOCARLAN, A.**, ARÎCU, A., FICAI, A., ANDRONESCU, E. Profiling of phenolic compounds and triterpene acids in different apple (*Malus domestica* Borkh.) cultivars. In: *Foods*, **2021**, nr. 10, 2, pp. 267-282. ISSN 2304-8158.
49. BONDONNO, C., BONDONNO, N., SHINDE, S., SHAFAEI, A., BOYCE, M., SWINNY, E., JACOB, S., LACEY, K., WOODMAN, R., CROFT, K., CONSIDINE, M., HODGSON, J. Phenolic composition of 91 Australian apple varieties: Towards understanding their health attributes. In: *Food & Function*. 2020, nr. 11, pp. 7115–7125.
50. **CIOCARLAN A.**, HRISTOZOVA G., ARICU A., DRAGALIN I., ZINICOVSCAIA I., YUSHIN N., GROZDOV D., POPESCU V. Determination of the elemental composition of aromatic plants cultivated industrially in the Republic of Moldova using neutron activation analysis. In: *Agronomy*, 2021, nr. 11, 5, pp. 1011-1030.
51. ZINICOVSCAIA I., **CIOCARLAN A.**, LUPASCU L., ARICU A., DRAGALIN I., CIOCARLAN N., YUSHIN N. Chemical analysis of *Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip.

- using neutron activation analysis. In: *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2019, nr. 321, 2, pp. 349-354.
52. MARKERT, B., FRÄNZLE, S., WÜNSCHMANN, S. *Chemical Evolution - The biological system of the elements*. 1st ed. Switzerland: Springer International Publishing, 2015. 490 p.
  53. ZINICOVSCAIA, I., GUNDORINA, S., VERGEL, K., GROZDOV, D., **CIOCARLAN, A.**, ARICU, A., DRAGALIN, I., CIOCARLAN, N. Elemental analysis of *Lamiaceae* medicinal and aromatic plants growing in the Republic of Moldova using neutron activation analysis. In: *Phytochemistry Letters*. 2020, nr. 35, pp. 119–127.
  54. ZINICOVSCAIA, I., DULIU, O., CULICOV, O., FRONTASYEVA, M., STURZA, R. Major and trace element distribution in soil of two Moldavian vineyards: Romanesti and Cricova. In: *Romanian Reports in Physics*. 2018, nr. 70, 2, p. 701.
  55. BLAJA, S., LUNGU, L., ARICU, A., **CIOCARLAN, A.**, VORNICU, N. (Z/E)-2-(1-((1R,2R,8aS)-2-hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il)propan-2-iliden)hidrazincarbotioamidă pentru utilizare în calitate de remediu antifungic. MD Patent 2021, No 4769
  56. ARICU, A., **CIOCARLAN, A.**, LUNGU, L., VORNICU, N. *Compus (1R,2R,8aS)-1-((5-mercapto-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-2,5,5,8a-tetrametildecahidro naftalen-2-ol cu proprietăți antifungice și antibacteriene*. MD Patent 2019, MD 4580..
  57. LUPASCU, G., **CIOCARLAN, A.**, DRAGALIN, I., LUPASCU, L. Antimicrobial activity of the Coriander oil (*Coriandrum sativum* L.). In: *Romanian Journal of Biology*. 2019, nr. 64, 1-2, pp. 31–42.

## LISTA PUBLICAȚIILOR AUTORULUI LA TEMA TEZEI

### 1. Monografii

#### 1.1. capitole în monografii

1. ARICU, A., **CIOCARLAN, A.**, LUNGU, L., CUCICOVA, C., BLAJA, S., SECARA, E., UNGUR, N. Synthesis of biologically active nitrogen and sulfur-containing terpenoids. In book: *Fundamental and Biomedical Aspects of Redox Processes. Chapter 17*. IGI GLOBAL, 2023, 31 p. DOI: [10.4018/978-1-6684-7198-2.ch017](https://doi.org/10.4018/978-1-6684-7198-2.ch017)

### 2. Articole în reviste științifice

#### 2.1. în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS

1. **CIOCARLAN, A.**, LUNGU, L., BLAJA, S., SHOVA, S., VORNICU, N., BOLOCAN, N. ARICU, A. Synthesis of norlabdane compounds with rearranged cycle B and molecular docking studies. In: *Acta Chimica Slovenica*, 2024, (in press). (I.F. 1.51)
2. **CIOCARLAN, A.**, HRISTOZOVA, G., ARICU, A., DRAGALIN, I., ZINICOVSCAIA, I., YUSHIN, N., GROZDOV, D., POPESCU, V. Determination of the elemental composition of aromatic plants cultivated industrially in the Republic of Moldova using neutron activation analysis. In: *Agronomy*, 2021, vol. 11, nr. 5, pp.1011-1030. ISSN 2073-4395. DOI: [10.3390/agronomy11051011](https://doi.org/10.3390/agronomy11051011) (I.F. 2.603)
3. **CIOCARLAN, A.**, LUPASCU, L., ARICU, A., DRAGALIN, I., POPESCU, V., GEANA, E.-I., IONETE, R.-E., VORNICU, N., DULIU, O.G., HRISTOZOVA, G., ZINICOVSCAIA, I. Chemical composition and assessment of antimicrobial activity of lavender essential oil and some by-products. In: *Plants*, 2021, vol. 10, nr. 9, pp. 1829-1843. ISSN 2223-7747. DOI: [10.3390/plants10091829](https://doi.org/10.3390/plants10091829) (I.F. 3.935)
4. 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, vol. 57, nr. 1, pp. 101-110. ISSN 0009-3130. DOI: [10.1007/s10600-021-03292-3](https://doi.org/10.1007/s10600-021-03292-3) (I.F. 0.653)

5. GEANĂ, E., CIUCURE, C., IONETE, R., **CIOCARLAN, A.**, ARÎCU, A., FICAI, A., ANDRONESCU, E. Profiling of phenolic compounds and triterpene acids in different apple (*Malus domestica* Borkh.) cultivars. In: *Foods*, 2021, vol. 10, nr. 2, pp. 267-282. ISSN 2304-8158. DOI: [10.3390/foods10020267](https://doi.org/10.3390/foods10020267) (**I.F. 4.092**)
6. 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, vol. 56, nr. 5, pp. 578-585. [*Khim. Geterotsikl. Soedin.* 2020, nr. 56, p. 578.]. ISSN 0009-3122. DOI: [10.1007/s10593-020-02703-7](https://doi.org/10.1007/s10593-020-02703-7). (**I.F. 1.492**)
7. ZINICOVSCAIA, I., **CIOCARLAN, A.**, LUPASCU, L., ARICU, A., DRAGALIN, I., CIOCARLAN, N., YUSHIN, N. Chemical analysis of *Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip. using neutron activation analysis. In: *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2019, vol. 321, nr. 2, pp. 349-354. ISSN 0236-5731. DOI: [10.1007/s10967-019-06590-x](https://doi.org/10.1007/s10967-019-06590-x) (**I.F. 0.983**)
8. LUNGU, L., **CIOCARLAN, A.**, BARBA, A., SHOVA, S., POGREBNOI, S., MANGALAGIU, I., MOLDOVEANU, C., VORNICU, N., D'AMBROSIO, M., BABAK, M., 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, vol. 55, nr. 8, pp. 716-724. [*Khim. Geterotsikl. Soedin.* 2019, 55, 716.] ISSN 0009-3122. DOI: [10.1007/s10593-019-02526-1](https://doi.org/10.1007/s10593-019-02526-1) (**I.F. 1.492**)
9. **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, vol. 28, nr. 5, pp. 565-571. ISSN 0936-5214. DOI: [10.1055/s-0036-1588651](https://doi.org/10.1055/s-0036-1588651) (**I.F. 2.15**)
10. ARICU, A., **CIOCARLAN, A.**, LUNGU, L., SHOVA, S., ZBANCIOC, Gh., MANGALAGIU I., D'AMBROSIO, M., VORNICU, N. Synthesis, antibacterial and antifungal activity of new drimane sesquiterpenoids with azaheterocyclic units. In: *Medicinal Chemistry Research*, 2016, vol. 25, nr. 10, pp. 2316-2323. ISSN 1054-2523. DOI: [10.1007/s00044-016-1665-0](https://doi.org/10.1007/s00044-016-1665-0) (**I.F. 1.436**)
11. **CIOCARLAN, A.**, ARICU, A., UNGUR, N., BIRIAC, A., COLTSA, M., NICOLESCU, A., DELEANU C., VORNICU, N. Formal synthesis of (-)-pereniporine B and (-)-cinnamosmolide. In: *Natural Product Research*, 2014, vol. 28, nr. 19, pp. 1619-1625. ISSN 1478-6419. DOI: [10.1080/14786419.2014.930860](https://doi.org/10.1080/14786419.2014.930860) (**I. F. 1.02**)
12. VLAD P., **CIOCARLAN, A.** COLTSA, M., EDU, C., BIRIAC, A., BARBA, A., DELEANU, C., NICOLESCU, A., D'AMBROSIO, M., DE GROOT, A. Synthesis of (-)-albrassitriol and (-)-*epi*-albrassitriol from (+)-larixol. In: *Natural Product Research*, 2013, vol. 27, pp. 809-817. ISSN 1478-6419. DOI: [10.1080/14786419.2012.706297](https://doi.org/10.1080/14786419.2012.706297) (**I. F. 0.58**)
13. VLAD, P., **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, vol. 69, nr. 2, pp. 918-926. ISSN 0040-4020. DOI: [10.1016/j.tet.2012.10.096](https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.10.096) (**I. F. 2.82**)

14. **CIOCARLAN, A.**, EDU, C., BIRIIAC, A., LUNGU, L., ARICU, A., D'AMBROSIO, M., SHOVA, S., NICOLESCU, A., DELEANU, C., VORNICU, N. Synthesis of polyfunctional drimanes from drim-7,9(11)-diene and drim-8-en-7-one. In: *Synthetic communications*, 2013, vol. 43, nr. 22, p. 3020-3033. ISSN 0039-7911. DOI: [10.1080/00397911.2012.762105](https://doi.org/10.1080/00397911.2012.762105) (**I. F. 1.02**)
15. VLAD, P., **CHOKYRLAN (CIOCARLAN), A.**, D'AMBROSIO, M., KOLTSA, M., BARBA, A., EDU, K., BYRYYAK, A., NIKOLESCU, A., MARI, A., DELEANU, K. Synthesis of *ent*-crotonadiol and compounds related to it from (+)-larixol. In: *Chemistry of Natural Compounds*, 2011, vol. 47, nr. 3, pp. 397-403. ISSN 0009-3130. DOI: [10.1007/s10600-011-9943-z](https://doi.org/10.1007/s10600-011-9943-z) (**I. F. 0.53**)

## 2.2. în reviste din alte baze de date acceptate de către ANACEC

1. **CIOCARLAN, A.**, LUNGU, L., BLAJA, S., SHOVA, S., ARICU, A. Synthesis of cycle B functionalized derivatives of (+)-larixol. In: *Chemistry Journal of Moldova*, **2024**, vol. 19, nr. 1. DOI: [10.19261/cjm.2024.1156](https://doi.org/10.19261/cjm.2024.1156)
2. **CIOCARLAN, A.** From (-)-sclareol to norlabdane heterocyclic hybride compounds. In: *Chemistry Journal of Moldova*. 2022, vol. 17, nr. 2, pp. 19-34. ISSN 1857-1727. DOI: [10.19261/cjm.2022.958](https://doi.org/10.19261/cjm.2022.958)
3. **CIOCARLAN, A.**, LUPASCU, L., ARICU, A., DRAGALIN, I., CIOCARLAN, N., ZINICOVSCAIA, I., SLANINA, V., YUSHIN, N. Chemical composition of the essential oil and antimicrobial properties of crude extract from *Tanacetum corymbosum* (L.). In: *Chemistry Journal of Moldova*, 2021, vol. 16, nr. 2, pp. 83-90. ISSN 1857-1727. DOI: [10.19261/cjm.2021.877](https://doi.org/10.19261/cjm.2021.877)
4. **CIOCARLAN, A.** (+)-Larixol: recent syntheses, phytochemical studies and biological activity assessments. In: *Chemistry Journal of Moldova*. 2021, vol. 16, nr. 1, pp. 30-45. ISSN 1857-1727. DOI: [10.19261/cjm.2021.836](https://doi.org/10.19261/cjm.2021.836)
5. **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, vol. 15, nr. 2, pp. 69-77. ISSN 1857-1727. DOI: [10.19261/cjm.2020.791](https://doi.org/10.19261/cjm.2020.791)
6. **CIOCARLAN, A.**, ARICU, A., GEANĂ E.-I. Investigating the therapeutic potential of some medicinal plant and wild fruits based on terpenic ursolic and oleanolic acids. In: *Cient Periodique Nutrition*, 2019, vol. 3, nr. 5, pp. 1-12.
7. DUCA, GH., ARICU, A., LUNGU, L., TENU, N., **CIOCARLAN, A.**, GUTU, YA., DRAGALIN, I., BARBA, A. Synthesis of new homodrimane sesquiterpenoids containing diazine, 1,2,4-triazole and carbazole rings. In: *Chemistry Journal of Moldova*, 2018, vol. 13, nr. 1, pp. 69-73. ISSN 1857-1727. DOI: [10.19261/cjm.2017.458](https://doi.org/10.19261/cjm.2017.458)
8. **CIOCARLAN, A.**, VLAD, P., COLTSA, M., EDU, C., BIRIIAC, E., NICOLESCU, A., DELEANU, C. Synthesis of C<sub>6</sub> and C<sub>7</sub> functionalized drimanes from larixol and sclareol. In: *Chemistry Journal of Moldova*, 2011, vol. 6, nr. 2, pp. 13-15. ISSN 1857-1727. DOI: [10.19261/cjm.2011.06\(2\).03](https://doi.org/10.19261/cjm.2011.06(2).03)

## 2.3. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil

### - articole în reviste de tipul B

1. GEANĂ, E.-I., IONETE, R.-E., **CIOCARLAN, A.**, ARICU, A., FULGA, A., UNGUR, N., PODOGOVA, M., NIKOLAEVA, D. HPLC determination of oleanolic and ursolic acid in

apples and apple pomace. Rezumat în extensor. In: *Progress of Cryogenics and Isotop Separation*. 2014, vol. 17, nr. 2, pp. 53-62. ISSN 1582-2575.

### 3. Articole în lucrările conferințelor și altor manifestări științifice

1. **CIOCARLAN, A., COLTSA, M., VLAD, P.F., BIRIYAC, A., NICOLESCU, A., DELEANU, C., D'AMBROSIO, M.** Photochemical transformation of drim-7,9(11)-diene. In: *Book of Abstracts of the International Conference dedicated to the 50<sup>th</sup> anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Moldavian Academy of Sciences 26 – 28 May, 2009*, Chisinau, Republic of Moldova, p. 131, ISBN 978-9975-62-258-5.
2. **EDU, C., CIOCARLAN, A., COLTSA, M., D'AMBROSIO, M., NICOLESCU, A., DELEANU, C., VLAD, P.F.** Syntheses of 11-bromo-drim-8-ene-7-one. In: *Book of Abstracts of the International Conference dedicated to the 50<sup>th</sup> anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Moldavian Academy of Sciences 26 – 28 May, 2009*, Chisinau, Republic of Moldova, p. 134. ISBN 978-9975-62-258-5.
3. **CIOCARLAN, A., VLAD, P. F., COLȚA, M., BIRIAC, A., NICOLESCU, A., DELEANU, C., D'AMBROSIO, M.** Synthesis of C-6 and C-7 functionalized euryfurans from larixol and sclarol via photochemical transformations. In: *Culegerea de lucrări. XXXI-a Conferința Natională de Chimie, 06-08 octombrie, 2010*, Ramnicu Valcea, Romania, p. 20 (plus comunicare orală).
4. **CIOCARLAN, A., EDU, C., BIRIAC, A., COLTSA, M., VLAD, P., NICOLESCU, A., IVANOV, D., VORNICU, N. DELEANU, C.** New drimanic sesquiterpenoids with antibacterial and antifungal activity. In: *Book of abstracts. ZAI 2011, a XXIII-a sesiune de comunicări științifice "Progrese în știința compușilor organici și macromoleculeri, 28 septembrie-1 octombrie, 2011*, Iași, România, p. 58.
5. **CIOCARLAN, A., EDU, C., BIRIAC, A., SIRBU, T., BARBA, A., ARICU, A., SOVA, S., NICOLESCU, A., DELEANU, C.** Synthesis of unusual tetranorlabdane dimer. In: *Book of abstracts. XXVII-a Conferința Natională de Chimie, 03-05 octombrie, 2012*, Calimanesti-Caciulata, Romania, p. 5.
6. **EDU, C., CIOCARLAN, A., BIRIAC, A., BARBA, A., ARICU, A., SHOVA, S., DELEANU, C., NICOLESCU, A., VORNICU, N.** Synthesis of new and bioactive terpenolactones. In: *Book of Abstracts of the XXXII-nd Romanian Chemistry Conference, 02-05 octombrie, 2012*, p. 7.
7. **BIRIAC, A., CIOCARLAN, A., EDU, C., ARICU, A., COLTSA, M., NICOLESCU, A., DELEANU, C. VLAD, P.** Regio- and stereoselective synthesis of (+)-6-ketowinterin from (+)- larixol. In: *Book of Abstracts of the XXXII-nd Romanian Chemistry Conference, 02-05 octombrie, 2012*, p. 27.
8. **EDU, C., CIOCARLAN, A., SECARA, E., LUNGU, L., BIRIAC, A., PAVALACHE, N., ARICU A., NICOLESCU, A., DELEANU, C., VORNICU, N.** Biologically active brominated sesquiterpenes. In: *Book of Abstracts of the XXXII-nd Romanian Chemistry Conference, 02-05 octombrie, 2012*, p. 44.
9. **CIOCARLAN, A., ARICU, A., BIRIAC, A., LUNGU, L., EDU, C., GORINCIO, I. E., BARBA, A., SHOVA, S.** Synthesis of new homodrimanic dimers. In: *Book of Abstracts of the International Conference dedicated to the 55th anniversary of the Institute of Applied Physics of the A.S.M., 2014*, Chisinau, Republic of Moldova, p. 146.
10. **CIOCARLAN, A., ARICU, A., LUNGU, L., BARBA, A., GORINCIOI, E., POPESCU, R., DINCA, O., ZBANCIOC, G., MOLDOVEANU, C., MANGALAGIU, I.** Synthesis of hybrid

- terpeno-azaheterocyclic compounds. In: *Book of Abstracts of the International Conference dedicated to the 55th anniversary of the Institute of Chemistry of the A.S.M.* May 28-30, 2014, Chisinau, Republic of Moldova, p. 45. [https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare\\_articol/70797](https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/70797)
11. **CIOCARLAN, A.,** ARICU, A., BIRIAC, A., LUNGU, L., NICOLESCU, A., DELEANU, C., VORNICU, N. New antifungal and antibacterial nitrogen containing terpenes. In: *Book of Abstracts of the International Conference dedicated to the 55th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova*, May 28-30, 2014, Chisinau, Republic of Moldova, p. 196.
  12. **CIOCARLAN, A.,** ARICU, A., FULGA, A., IONETE, R., GEANA, I., UNGUR, N. HPLC analysis of ursolic and oleanolic acids in some by-products. In: *Book of Abstracts of the International Conference dedicated to the 55th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova*, May 28-30, 2014, Chisinau, Republic of Moldova, p. 197. ISBN 978-9975-62-371-1.
  13. **CIOCARLAN, A.,** ARICU, A., FULGA, A., UNGUR, N., GEANA, I., IONETE, R., CIOCARLAN, N., VORNICU, N. Chemical composition and biological activity of lavender by-products. In: *Book of Abstracts of the XXXIII-nd Romanian Chemistry Conference*, 1-3 October, 2014, Calimanesti-Caciulata, Romania, p. 24.
  14. GEANA, I., IONETE, R., **CIOCARLAN, A.,** ARICU, A., FULGA, A., UNGUR, N., CIOCARLAN, N. RP-HPLC analysis of ursolic and oleanolic acids in some medicinal plants sources. In: *Book of Abstracts of the XXXIII-nd Romanian Chemistry Conference*, 1-3 October 2014, Calimanesti-Caciulata, Romania, p. 22.
  15. LUNGU, L., **CIOCARLAN, A.,** ARICU, A., BARBA, A., GORINCIOI, E., ZBANCIOC, G., MANGALAGIU, I.I., VORNICU, N. Synthesis of new biological active pentanorlabdane-azaheterocyclic compounds. In: *Book of Abstracts of the XXXIII-nd Romanian Chemistry Conference*, 1-3 October, 2014, Calimanesti-Caciulata, Romania, p. 25.
  16. BIRIAC, A., **CIOCARLAN, A.,** LUNGU, L., ARICU, A., BARBA, A., SHOVA, S. Synthesis of new drimanic derivatives with unusual structures. In: *Book of Abstracts of the XXXIII-nd Romanian Chemistry Conference*, 1-3 October, 2014, Calimanesti-Caciulata, Romania, p. 26.
  17. LUNGU, L., **CIOCARLAN, A.,** ARICU, A., ZBANCIOC, GH., MANGALAGIU, I., VORNICU, N., SHOVA, S. Synthesis, biological activity and X-Rays analysis of 11,12-*p*-tolyl-pyridazonyl-drim-5(6),8(9)-en-7-one. In: *Book of Abstracts of the XVIII-th Conference "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry"*, 8-9 October, 2015, Chişinău, Republica Moldova, p. 93.
  18. LUNGU, L., ŞMIGON, C., ARICU, A., **CIOCARLAN, A.,** BARBA, A., SHOVA, S. Synthesis and X-ray analysis of new tetranorlabdane compound with thiadiazole unit. In: *Book of Abstracts of the 8th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics*, 12-16 September, 2016, Chişinău, Republica Moldova, p. 151.
  19. LUNGU L., ARICU, A., **CIOCARLAN, A.,** BARBA, A., VORNICU, N. Synthesis of new biological active tetranorlabdane compounds with triazole units. In: *Book of Abstracts of the XXXIV-th Romanian Chemistry Conference*, October 4-7, 2016, Calimanesti-Caciulata, Romania, p. 11.
  20. ŞMIGON, C., LUNGU, L., ARICU, A., **CIOCARLAN, A.,** BARBA, A., VORNICU, N. Synthesis of new biological active tetranorlabdane compounds with thiadiazole units. In: *Book of Abstracts of the XXXIV-th Romanian Chemistry Conference*, October 4-7, 2016, Calimanesti-Caciulata, Romania, p. 14.



21. LUNGU, L., SMIGON, C., ARICU, A., **CIOCARLAN, A.**, BARBA, A., MOLDOVEANU C. Synthesis of new tetranorlabdane compounds with oxadiazole units. In: *Book of Abstracts of „A.I. Cuza” University Days, Faculty of Chemistry Conference, 27-29 October, 2016*, p. 63.
22. ARICU, A., LUNGU, L., **CIOCARLAN, A.**, BARBA A., DRAGANCEA, D. Synthesis of new biologically active polyfunctional terpenoids based on industrial wastes. In: *Book of Abstracts of the 6th International Conference Ecological & Environmental Chemistry, 2-3 March, 2017, Chisinau, Republic of Moldova*, p. 168.
23. 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: *Book of Abstracts of the 20th Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering, 6 – 9 September, 2017, Poiana Brasov, Romania*, p. S2- 52.
24. LUNGU, L., BILAN, D., ARICU, A., **CIOCARLAN, A.**, GORINCIOI, E., MACAEV, F. Synthesis and NMR characterization of some new compounds with combined skeleton containing heterocycle pharmacophores. In: *Book of Abstracts of 19<sup>th</sup> Central and Eastern European NMR Symposium & Bruker Users’ Meeting, 5-8 September, 2017, Timisoara, Romania*, p. 22.
25. BLAJA, S., LUNGU, L., ARICU, A., **CIOCARLAN, A.** Synthesis of new potential active trinorlabdane compounds with 1,3-thiazole units. In: *Book of Abstracts of the XXXV-th Romanian Chemistry Conference, 2–5 October, 2018, Calimanesti-Caciulata, Romania*, p. 6.
26. ARICU, A., LUNGU, L., **CIOCARLAN, A.**, BARBA, A., VORNICU, N., MANGALAGIU, I. Synthesis, structure and antimicrobial activity of new homodrimane sesquiterpenoids with oxa- and thiadiazole units. In: *Book of Abstracts of the XXXV-th Romanian Chemistry Conference, 2 – 5 October, 2018, Calimanesti-Caciulata, Romania*, p. 13.
27. LUNGU, L., TENU, N., ARICU, A., BARBA, A., **CIOCARLAN, A.**, VORNICU, N. Synthesis of new biological active tetranorlabdane compounds with 1,3,4-thiadiazole units. In: *Book of Abstracts of the XXXV-th Romanian Chemistry Conference, 2–5 October, 2018, Calimanesti-Caciulata, Romania*, p. 16.
28. **CIOCARLAN, A.**, LUNGU, L., ARICU, A., VORNICU, N. Antifungal and antibacterial activities of some new homodrimane sesquiterpenoids bearing 1,3,4-oxadiazole units. In: *Book of Abstracts of the XXXV-th Romanian Chemistry Conference, 2–5 October, 2018, Calimanesti-Caciulata, Romania*, p. 30.
29. LUNGU, L., **CIOCARLAN, A.**, ARICU, A., FILIP, G., BIRCA, N. The use of some non-conventional methods in chemistry of bicyclohomofarnesenic methyl esters. In: *Book of Abstracts of the International Conference “Achievements and perspectives of modern chemistry” dedicated to the 60<sup>th</sup> anniversary of Institute of Chemistry, 9-11 October, 2019, Chisinau, Republic of Moldova*, p. 53 (prezentare orală). ISBN 978-9975-62-428-2. [https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag\\_file/53-53\\_12.pdf](https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/53-53_12.pdf)
30. LUNGU, L., **CIOCARLAN, A.**, ARICU, A., OZER, I., BARBA A. Synthesis of new potential active homodrimane sesquiterpenoids with 1,3,4-thiadiazole units. In: *Book of Abstracts of the International Conference “Achievements and perspectives of modern chemistry” dedicated to the 60<sup>th</sup> anniversary of Institute of Chemistry. 9-11 October 2019, Chisinau, Republic of Moldova*, p. 225. ISBN 978-9975-62-428-2. [https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag\\_file/225-225\\_2.pdf](https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/225-225_2.pdf)

31. LUNGU, L., BLAJA, S., CIOCARLAN, A., OZER, I., ARICU, A., VORNICU, N. Synthesis of new active nitrogen and sulfur containing norlabdanic compounds. In: *Book of Abstracts of the International Conference "Achievements and perspectives of modern chemistry" dedicated to the 60<sup>th</sup> anniversary of Institute of Chemistry*, 9-11 October, 2019, Chisinau, Republic of Moldova, p. 226. ISBN 978-9975-62-428-2. [https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag\\_file/226-226\\_3.pdf](https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/226-226_3.pdf)
32. LUNGU, L., BLAJA S., CIOCARLAN, A., DRAGALIN, I., ARICU, A. The electrochemical transformations of methyl bicyclohomofarnesoates. In: *Scientific seminar "New frontiers in natural product chemistry" 6<sup>th</sup> Edition*, 4 iunie, 2021, Chişinău, Republica Moldova, p. 15 (poster). ISBN 978-9975-3336-7-2. DOI: [10.19261/nfnpc.2021.ab08](https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab08); [https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare\\_articol/131092](https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/131092)
33. CIOCARLAN, A. Valorisation of some terpenes from vegetable wastes. In: *International Conference "Intelligent Valorisation of Agro-Industrial Wastes"*, 07-08 October, 2021, Chisinau, Republic of Moldova, p. 12. ISBN 978-9975-3464-2-9. [https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag\\_file/12-12\\_38.pdf](https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/12-12_38.pdf)
34. ARICU, A., CIOCARLAN, A. Synthesis of biologically active terpenoids by valorization of some vegetable wastes. Conference "Ecological and environmental chemistry 2022" 7<sup>th</sup> Edition, Chisinau, Moldova. In: *Ecological and environmental chemistry*, 3-4 March, 2022, vol. 1, p. 146-147, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.19261/eec.2022.v1> [https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag\\_file/p-146-147\\_0.pdf](https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/p-146-147_0.pdf)
35. CIOCARLAN, A., ARICU, A., LUNGU, L., BLAJA, S., POPESCU, V., ZINICOVSCAIA, I., CARRUPT, V. Preliminary phytochemical analysis of crud extract from *Tanacetum corymbosum* (L.) Shi. Bip. National Conference with International Participation: *Life Sciences in the Dialogue of Generations: Connections Between Universities, Academia and Business Community*, In: *Book of abstracts*, 29-30 September, 2022, Chisinau, Republic of Moldova. p. 209. [https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag\\_file/209\\_7.pdf](https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/209_7.pdf)
36. CIOCARLAN, A., LUNGU, L., BLAJA, S., CUCICOVA, C., ARICU, A. Photochemical transformation of some (+)-larixol derivatives. Seminar ştiinţific "Noi frontiere în chimia compușilor naturali", 12-13 octombrie, 2023, Chişinău, R. Moldova. (cu prezentare orală).
37. LUNGU, L., CIOCARLAN, A., BLAJA, S., VORNICU, N., BOLOCAN, N., ARÎCU, A. Compuși norlabdanici biologic activi. Studiu comparativ: testările *in vitro* versus testul de andocare moleculară. Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin Cercetare și Inovare”. Noiembrie 09-10, 2023, Chisinau, Republica Moldova. (poster, rezumat în extenso)

#### 4. Brevete de invenție și alte obiecte de proprietate intelectuală (OPI)

##### 4.2. eliberate de Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală

1. ARÎCU, A., CIOCARLAN, 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 MD-4765 (13), B1 31.03.2012. <http://www.db.agepi.md/Inventions/details/a%202019%200072/LinkTitluAcc>
2. ARÎCU, A., LUNGU, L., CIOCARLAN, A., VORNICU, N. *Compus (1R,2R,8aS)-1-((5-mercapto-1,3,4-thiadiazol-2-il)metil)-2,5,5,8atetrametildecahidro naftalen-2-ol cu proprietăți antifungice și antibacteriene*. Brevet de invenție MD-4580 (13), B1 31.07.2018. <http://www.db.agepi.md/Inventions/details/a%202017%200101/LinkTitluElib>

3. ARÎCU, A., MANGALAGIU, I., CIOCÂRLAN, A., LUNGU, L., ZBÂNCIOC, Gh., VORNICU, N. *11,12-Bis-p-tolil-piridazonil-drim-5(6),8(9)-dien-7-ona cu proprietăți antifungale și antibacteriene*. Brevet de invenție MD-4370 (13) C1 30.09.2015.  
<http://www.db.agepi.md/Inventions/details/a%202015%200024/LinkTitluAcc>
4. MIRONOV, G., COLȚA, M., VLAD, P., CIOCÂRLAN, A. *Electrochemical process for obtaining 7β,11-diacetoxy-drim-8-ene*. Brevet de invenție 3967 (13), C2 31.10.2009.  
<http://www.db.agepi.md/Inventions/details/a%202009%200066/LinkTitluAcc>

## ADNOTARE

**CIOCÂRLAN Alexandru: Sinteza derivaților norlabdanici biologic activi cu funcționalizare avansată și studiul fitochimic al unor surse vegetale locale, Teză de doctor habilitat în științe chimice, Chișinău, 2024**

**Structura tezei:** Adnotare (în RO, EN și RU), Introducere, 6 capitole, Concluzii generale și recomandări, Bibliografie din 514 titluri, 235 pagini text de bază, 144 de figuri, 37 tabele. Rezultatele obținute au fost publicate în 66 lucrări științifice, inclusiv 15 articole cu factor de impact, un capitol în monografie și 4 brevete de invenție.

**Domeniul de studii:** 143.04 – Chimie bioorganică, chimia compușilor naturali și fiziologic activi.

**Cuvinte-cheie:** (-)-Sclareol, (+)-larixol, compuși norlabdanici, sinteza, transformări fotochimice, oxidare anodică, iradiere cu microunde, hibridi moleculari terpeno-heterociclici, diazine, 1,2,4-triazoli, 2-amino-1,3-tiazoli, 1,3,4-oxadiazoli, 1,3,4-tiadiazoli, studiu fitochimic, activitate antifungică și antibacteriană, testări *in vitro*.

**Scopul lucrării:** Elaborarea unor scheme de sinteză a analogilor naturali, derivaților cu un grad avansat de funcționalizare și hibridilor moleculari terpeno-heterociclici, biologic activi, prin metode clasice și neconvenționale în bază de (-)-sclareol și (+)-larixol, elucidarea mecanismelor de reacție, confirmarea structurilor, determinarea activității biologice a compușilor de sinteză și realizarea unui studiu fitochimic complementar al surselor vegetale locale de interes, testarea activității biologice.

**Obiectivele lucrării:** Constau în elaborarea metodelor noi de sinteză a analogilor naturali, compuși tetra- și pentanorlabdanici cu funcționalizare avansată și hibridi moleculari diazinici, 1,2,4-triazolici, 2-amino-1,3-tiazolici, 1,3,4-oxadiazolici, 1,3,4-tiadiazolici din deșeuri vegetale, prin metode clasice și neconvenționale (foto- și electrochimice, iradiere cu microunde); elucidarea mecanismelor posibile de reacție; realizarea studiilor fitochimice ale surselor vegetale locale; testarea biologică a compușilor sintetizați și a extractelor vegetale pentru utilizarea lor ulterioară; stabilirea relației structură-activitate.

**Noutatea și originalitatea științifică:** În premieră, au fost realizate, sinteze eficiente, originale, stereo- și regioselective ale analogilor naturali, compușilor norlabdanici cu funcționalizare avansată și seriilor de hibridi moleculari heterociclici; propuse mecanismele de reacție; realizate studii fitochimice ale surselor vegetale locale; identificată o serie de compuși de sinteză cu activitate antimicrobiană avansată și stabilită relația structură-activitate.

**Rezultate principial noi pentru știință și practică obținute:** Constă în elaborarea procedeelelor noi de transformare a diterpenoidelor labdanice naturale (-)-sclareol și (+)-larixol, obținute din deșeurile de salvie tămâioasă și rășina de zădă, în compuși naturali sau sintetici biologic activi cu posibile aplicații în industria farmaceutică, inclusiv prin metode de sinteză prietenoase mediului. A fost elaborată o direcție nouă de sinteză a unor hibridi moleculari heterociclici ce posedă activitate biologică. A fost stabilită în premieră compoziția fitochimică a surselor locale de importanță alimentară și terapeutică, precum merele și fructele de pădure, plantele aromatice și etero-oleaginoase.

**Semnificația teoretică:** Rezultatele cercetărilor confirmă posibilitatea transformării deșeurilor locale în compuși de importanță practică; demonstrează utilitatea și eficiența aplicării metodelor de sinteză neconvenționale în chimia compușilor naturali; completează informațiile științifice privind mecanismele reacțiilor în șirul compușilor norlabdanici, inclusiv a hibridilor heterociclici; și cele referitoare la relația structură-activitate ale compușilor de sinteză, compoziția calitativă și utilitatea materiilor vegetale locale și a produselor derivate din ele.

**Valoarea aplicativă:** Testarea activității antimicrobiene a compușilor de sinteză a confirmat, că 29 dintre aceștea manifestă activitate pronunțată. Studiul fitochimic al surselor vegetale locale a confirmat corespunderea compoziției chimice a materiilor vegetale locale și a produselor derivate din ele standardelor în vigoare. Rezultatele obținute prezintă interes pentru firmele farmaceutice, producătorii locali de fructe, plante aromatice, etero-oleaginoase și medicinale, și cei ocupați de procesarea acestora.

Utilizarea metodelor neconvenționale, precum degradările fotolitice, fotooxidările sensibilizate, oxidarea anodică și iradierea cu microunde, are impact pozitiv asupra mediului și justifică tehnologiile non-poluante, non-agresive și ieftine. Au fost obținute 4 brevete de invenție în care sunt revendicate procedeele de sinteză ale compușilor bioactivi.

**Implementarea rezultatelor științifice:** Rezultatele cercetărilor au fost implementate în procesul de instruire la cursurile "Chimie bioorganică" și "Obținerea sintetică și semisintetică a principiilor active" la programele de studii de licență *Tehnologia produselor cosmetice și medicinale*. Au fost brevetate procedeele de sinteză și activitatea a 4 compuși norlabdanici noi, care pot fi implementați în practică în calitate de remedii antifungice.

## SUMMARY

**CIOCĂRLAN Alexandru: Synthesis of biologically active norlabdanic derivatives with advanced functionalization and phytochemical study of some local plant sources, Thesis of doctor habilitate in chemistry, Chisinau, 2024**

**Structure of the thesis:** Annotation (in RO, EN and RU), Introduction, 6 chapters, General conclusions and recommendations, Bibliography of 514 titles, 235 pages of basic text, 144 figures, 37 tables. The results obtained have been published in 66 scientific papers, including 15 articles with impact factor, one chapter in a book and 4 patents.

**Field of studies:** 143.04 – Bioorganic chemistry, chemistry of natural and physiologically active compounds.

**Keywords:** (-)-Sclareol, (+)-larixol, norlabdanic compounds, synthesis, photochemical transformations, anodic oxidation, microwave irradiation, terpene-heterocyclic molecular hybrids, diazines, 1,2,4-triazoles, 2-amino-1,3-thiazoles, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-tiadiazoles, phytochemical study, antifungal and antibacterial activity, *in vitro* tests.

**The aim of the work:** Development of synthetic schemes of biologically active natural analogues, derivatives with an advanced degree of functionalization and terpene-heterocyclic molecular hybrids, by classical and unconventional methods based on (-)-sclareol and (+)-larixol, elucidation of reaction mechanisms, the structures confirmation, determination of the biological activity of the synthetic compounds and carrying out a complementary phytochemical study of the local plant sources of interest, testing the biological activity.

**The objectives of the work:** Consist in the development of new methods for the synthesis of natural analogues, tetra- and pentanorlabdanic compounds with advanced functionalization and diazine, 1,2,4-triazole, 2-amino-1,3-thiazole, 1,3,4-oxadiazole 1,3,4-tiadiazole molecular hybrids from vegetable waste, by classical and non-conventional methods (photo- and electrochemical, microwave irradiation); elucidation of possible reaction mechanisms; carrying out phytochemical studies of local plant sources; biological testing of synthesized compounds and plant extracts for their further uses; establishing the structure-activity relationship.

**Scientific novelty and originality:** For the first time, efficient, original, stereo- and regioselective syntheses of natural analogues, norlabdanic compounds with advanced functionalization and series of heterocyclic molecular hybrids were achieved; proposed the mechanisms of some reactions; carried out the phytochemical studies of local plant sources; identified a series of synthetic compounds with advanced antimicrobial activity and established the structure-activity relationship.

**Fundamentally new results for science and practice obtained:** Consist in the development of new procedures for the transformation of natural labdanic diterpenoids (-)-sclareol and (+)-larixol, obtained from Clary sage waste and larch oleoresin, into biologically active natural or synthetic compounds with possible applications in the pharmaceutical industry, including through environmentally friendly methods of synthesis. A new direction of synthesis of heterocyclic molecular hybrids possessing biological activity was developed. The phytochemical composition of local sources of food and therapeutic importance, such as apples and berries, aromatic and essential oil producing plants, was determined.

**Theoretical significance:** The research results confirm the possibility and practical utility of transforming local waste into compounds of practical importance; demonstrate the utility and efficiency of applying non-conventional synthetic methods in the chemistry of natural compounds; complete the scientific information regarding to mechanisms of reactions in the series of norlabdanic compounds, including heterocyclic hybrids; and those related to the structure-activity relationship of synthetic compounds, the qualitative composition and usefulness of local plant materials and products derived from them.

**Application value:** Antimicrobial activity testing of synthetic compounds confirmed that 29 of them show pronounced activity. The phytochemical study of the local plant sources confirmed the conformity of the chemical composition of the local plant materials and the products derived from them to the standards in

force. The obtained results are of interest to pharmaceutical companies, local producers of fruits, aromatic, essential oil producing and medicinal plants, and those involved in their processing. The use of non-conventional methods, such as photolytic degradations, sensitized photooxidations, anodic oxidation and microwave irradiation, have a positive impact on the environment and justify non-polluting, non-aggressive and cheap technologies. 4 invention patents were obtained in which the synthesis procedures of bioactive compounds are claimed.

**Implementation of scientific results:** The research results were implemented in the training process in the courses "Bioorganic Chemistry" and "Synthetic and semi-synthetic preparation of active principles" in the Bachelor's degree programs in the *Technology of cosmetic and medicinal products*. The synthesis procedures and the activity of 4 new norlabdanic compounds that can be implemented in practice as antifungal remedies were claimed.

## АННОТАЦИЯ

**ЧОКЫРЛАН Александру: Синтез биологически активных высоко-функционализированных норлабдановых производных и фитохимическое исследование некоторых местных растительных источников, диссертация доктора химических наук, Кишинев, 2024**

**Структура диссертации:** Аннотация (на RO, EN и RU), Введение, 6 глав, Общие выводы и рекомендации, Библиография из 514 источников, 235 страниц основного текста, 144 рисунков, 37 таблиц. Полученные результаты опубликованы в 66 научных статьях, в том числе в 15 статьях с импакт-фактором, в главе монографии и в 4 патентах на изобретение.

**Ключевые слова:** (-)-Склареол, (+)-лариксол, норлабдановые соединения, синтез, фитохимические превращения, анодное окисление, СВЧ-облучение, терпено-гетероциклические молекулярные гибриды, диазины, 1,2,4-триазолы, 2-амино-1,3-тиазолы, 1,3,4-оксадиазолы, 1,3,4-тиадиазолы, фитохимическое исследование, противогрибковая и антибактериальная активность, тесты *in vitro*.

**Цель работы:** Разработка схем синтеза биологически активных природных аналогов, производных с высокой степенью функционализации и терпен-гетероциклических молекулярных гибридов, классическими и неклассическими методами на основе (-)-склареола и (+)-лариксола, выяснение механизмов реакций, подтверждение структур, определение биологической активности синтезируемых соединений и проведение дополнительного фитохимического исследования местных растительных источников, представляющих интерес, тестирование биологической активности.

**Задачи работы:** Заключаются в разработке новых методов синтеза природных аналогов тетра- и пентанорлабдановых высоко-функционализированных соединений и диазиновых, 1,2,4-триазольных, 2-амино-1,3-тиазольных, 1,3,4-оксадиазольных, 1,3,4-тиадиазольных молекулярных гибридов, из отходов растительного происхождения, классическими и неклассическими методами (фото- и электрохимические, микроволновое облучение); выяснение возможных механизмов реакции; проведение фитохимических исследований местных растительных источников; биологические тестирования синтезированных соединений и растительных экстрактов для дальнейшего их использования; установление связи структура-активность.

**Научная новизна и оригинальность:** Впервые осуществлены эффективные, оригинальные, стерео- и региоселективные синтезы природных аналогов, норлабдановых высоко-функционализированных соединений и ряда гетероциклических молекулярных гибридов; предложены механизмы некоторых реакций; проведены фитохимические исследования местных растительных источников; идентифицирован ряд синтетических соединений с повышенной противомикробной активностью и установлена взаимосвязь структура-активность.

**Полученные принципиально новые результаты для науки и практики:** Заключаются в разработке новых методов превращения природных лабдановых дитерпеноидов (-)-склареола и (+)-лариксола, полученных из отходов шалфея мускатного и смолы лиственницы, в биологически активные природные или синтетические соединения с возможным применением в фармацевтической промышленности, в том числе за счет экологически чистых методов синтеза. Разработано новое направление синтеза гетероциклических молекулярных гибридов, обладающих биологической активностью. Определен фитохимический состав местных источников пищевого и лечебного значения, таких как яблоки и лесные ягоды, ароматические и эфиромасличные растения.

**Теоретическая значимость:** Результаты исследований подтверждают важность и возможность преобразования некоторых отходов в соединения, имеющие практическое значение; демонстрируют полезность и эффективность применения неклассических методов синтеза в химии природных соединений; дополняет научные сведения о механизмах реакций ряда норлабдановых соединений, в том числе с гетероциклическими единицами; и о взаимосвязи структура-активность

синтетических соединений, качестве и полезности местных растительных материалов и продуктов полученных из них.

Результаты исследований подтверждают возможность и практическую целесообразность преобразования местных отходов в соединения, имеющие практическое значение; демонстрируют полезность и эффективность применения неклассических методов синтеза в химии природных соединений; дополняют научную информацию о механизмах реакций в ряду норлабдановых соединений, в том числе гетероциклических гибридах; и о взаимосвязи структура-активность синтетических соединений, о качественном составе и практической пользе местного растительного сырья и продуктов, полученных из него.

**Практическое значение:** Тестирование антимикробной активности синтетических соединений подтвердило, что 29 из них проявляют выраженную активность. Фитохимическое исследование местного растительного сырья подтвердило соответствие химического состава местного растительного сырья и продуктов, полученных из него, действующим нормативам. Полученные результаты представляют интерес для фармацевтических компаний, местных производителей плодов, ароматических, эфиромасличных и лекарственных растений, а также лиц, занимающихся их переработкой. Использование неклассических методов, таких как фотолитическая деградация, сенсibilизированное фотоокисление, анодное окисление и микроволновое облучение, оказывают положительное влияние на окружающую среду и оправдывают экологически чистые, неагрессивные и дешевые технологии. Получено 4 патента на изобретения, в которых заявлены методы синтеза биоактивных соединений.

**Внедрение научных результатов:** Результаты исследований внедрены в учебный процесс по курсам «Биоорганическая химия» и «Синтетическое и полусинтетическое получение активных веществ» по учебной программе по специальности *Технология косметических и лекарственных средств*. Были запатентованы методы синтеза и активность 4 новых норлабдановых соединений, которые могут быть использованы на практике в качестве противогрибковых средств.

**CIOCÂRLAN, ALEXANDRU**

**SINTEZA DERIVAȚILOR NORLABDANICI BIOLOGIC ACTIVI  
CU FUNCȚIONALIZARE AVANSATĂ ȘI STUDIUL  
FITOCHIMIC AL UNOR SURSE VEGETALE LOCALE**

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

Rezumatul tezei de doctor/doctor habilitat în științe chimice.

Aprobat spre tipar: *data* 21.03.2024    Formatul hârtiei 60x84 1/16  
Hârtie ofset. Tipar ofset.                      Tiraj 50 ex...  
Coli de tipar.: 4.4                                      Comanda nr. 37/24

Centrul Editorial-Poligrafic al USM  
str. Al. Mateevici, 60, Chișinău, MD, 2009  
e mail: cep1usm@mail.ru