

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

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 547.1:577.1 (043.2)

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**

Teză de doctor habilitat în științe chimice

Consultant științific:

Arîcu Aculina,
doctor habilitat,
conferențiar cercetător

Autor:

CHIȘINĂU, 2024

© CIOCÂRLAN Alexandru, 2024

CUPRINS

ADNOTARI	5
LISTA TABELELOR	9
LISTA FIGURILOR	10
LISTA ABREVIERILOR	14
INTRODUCERE	16
1. CARACTERISTICA GENERALĂ A COMPUȘILOR LABDANICI	24
1.1. Sinteze recente în bază de (-)-sclareol	25
1.2. Sinteze recente în bază de (+)-larixol	35
1.3. Metodele neconvenționale în sinteza organică.....	45
1.4. Studii fitochimice și biologice recente asupra surselor vegetale de interes.....	56
1.5. Concluzii la Capitolul 1.....	59
2. TRANSFORMĂRI CHIMICE ÎN BAZA UNOR DERIVAȚI TETRA- ȘI PENTANORLABDANICI AI (-)-SCLAREOLULUI	61
2.1. Generalități	61
2.2. Sinteza și derivatizarea esterilor metilici ai acizilor biciclohomofarnesenici prin metode de sinteză clasice și cele neconvenționale.....	61
2.3. Obținerea unor derivați tetranorlabdanici polifuncționali din metil 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-oat	68
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.....	74
2.5. Derivați tetra- și pentanorlabdanici cu schelet regrupat.....	84
2.6. Metode de sinteză și cercetare ale unor derivați ai (-)-sclareolului.....	91
2.7. Concluzii la Capitolul 2.....	114
3. TRANSFORMĂRI CHIMICE ÎN BAZĂ DE (+)-LARIXOL ȘI DERIVAȚII SĂI DI- ȘI PENTANORLABDANICI	115
3.1. Derivați de sinteză ai (+)-larixolului funcționalizați în ciclul B.....	115
3.2. Sinteza (+)-crotonadiolului din 6 <i>a</i> -acetoxi-14,15- <i>bis</i> -norlabd-8(17)-en-13-onă.....	118
3.3. Sinteza regio- și stereoselectivă a unor analogi naturali sesquiterpenici.....	122
3.4. Metode de sinteză și cercetare ale unor derivați ai (+)-larixolului.....	134
3.5. Concluzii la Capitolul 3.....	152
4. HIBRIZI MOLECULARI TERPENO-HETEROCICLICI	153
4.1. Sinteza hibrizilor moleculari tetra- și pentanorlabdanici cu unități diazinice.....	154
4.2. Obținerea hibrizilor moleculari tetranorlabdanici cu unități 1,2,4-triazolice.....	158
4.3. Hibrizi moleculari di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități 1,3-tiazolice.....	164
4.4. Sinteza hibrizilor moleculari tetranorlabdanici cu unități 1,3,4-oxadiazolice și 1,3,4-tiadiazolice.....	169
4.5. Metode de sinteză și cercetare ale unor hibrizi moleculari terpeno-heterociclici.....	175
4.6. Concluzii la Capitolul 4	200
5. CARACTERIZAREA FITOCHIMICĂ A PRODUSELOR VEGETALE LOCALE	202
5.1. Compoziția chimică a uleiului volatil de levănțică <i>Lavanda angustifolia</i> Mill. și de năpraznic <i>Tanacetum corymbosum</i> (L.) Sch. Bip.....	203
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.....	209
5.3. Profilul compușilor fenolici și flavonoidelor în unele soiuri de măr <i>Malus domestica</i> Borkh.....	215
5.4. Compoziția minerală a plantelor de levănțică <i>Lavanda angustifolia</i> Mill. și năpraznic <i>Tanacetum corymbosum</i> (L.) Sch. Bip.....	221
5.5. Metode de extracție și analiză a produselor vegetale.....	226
5.6. Concluzii la Capitolul 5	232

6. ACTIVITATEA BIOLOGICĂ A COMPUȘILOR DE SINTEZĂ, A PRODUSELOR VEGETALE ȘI RELAȚIA STRUCTURĂ- ACTIVITATE.....	234
6.1. Activitatea biologică a compușilor norlabdanici de sinteză.....	235
6.2. Activitatea biologică a produselor vegetale.....	241
6.3. Relația structură-activitate biologică a derivaților norlabdanici.....	243
6.4. Metode de evaluare a activității biologice.....	251
6.5. Concluzii la Capitolul 6.....	253
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANĂRI.....	255
BIBLIOGRAFIE.....	258
DECLARAȚIE PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	291
CV AUTORULUI.....	292

ADNOTARE

CIOCĂRLAN 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 un capitol în monografie, 15 articole cu factor de impact, 9 în reviste naționale, 37 rezumate la manifestări științifice naționale și internaționale, 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 deșeurile 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 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: 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

CIOCÂRLAN 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 one chapter in a book, 15 articles with impact factor, 9 in national journals, 37 abstracts at national and international scientific events, and 4 patents.

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

Keywords: (-)-Sclareol, (+)-larixol, norlabdane 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 pentanorlabdane 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, norlabdane compounds with advanced functionalization and series of molecular heterocyclic 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 labdane 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 molecular heterocyclic 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 norlabdane 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 главе в монографии, 15 статьях с импакт-фактором и 9 в национальных журналах, 37 тезисах на республиканских и международных научных мероприятиях, и в 4 патентах на изобретение.

Ключевые слова: (-)-Склареол, (+)-лариксол, норлабдановые соединения, синтез, фотохимические 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 молекулярных гетероциклических 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.

LISTA TABELELOR

Nr.	Titlul tabelelor	Pagina
2.1	Rezultatele analizei GC-MS a amestecului de esteri metilici biciclohomofarnesenici 233-235 .	63
2.2	Datele analizei <i>IR</i> ale compușilor 293-298 .	76
2.3	Datele analizei 1H RMN ale compușilor 293-298 .	76
2.4	Datele analizei ^{13}C RMN ale compușilor 293-298 .	77
2.5	Condițiile și rezultatele reacțiilor de bromurare ale compusului 38 cu NBS în solvenți apoși.	80
2.6	Rezultatele reacțiilor de bromurare ale compusului 29 cu NBS.	82
2.7	Datele analizei <i>IR</i> ale compușilor 313-316 .	82
2.8	Datele analizei 1H RMN ale compușilor 313-316 .	82
2.9	Datele analizei ^{13}C RMN ale compușilor 313-316 .	83
2.10	Date cristalografice și detalii privind fitarea structurilor 317-320 .	90
4.1	Sinteza sesquiterpenoidelor drimanice cu unități azaheterociclice 376-379 prin metode clasice și la iradiere cu microunde (MW).	156
4.2	Sinteza carbotioamidelor 381a-d în condițiile clasice și asistate de microunde.	160
4.3	Studiul comparativ al reacției de heterociclizare a hidrazidei 380 cu TMTD.	170
5.1	Compoziția fitochimică a uleiului volatil de levănțică produs în R Moldova.	204
5.2	Clasificarea componentelor din uleiul volatil de levănțică.	205
5.3	Compoziția chimică a probelor de ulei volatil de năpraznic <i>T. corymbosum</i> obținute din material vegetal proaspăt (A) și uscat (B).	207
5.4	Clasificarea componentelor din uleiul volatil de năpraznic.	208
5.5	Conținutul de acizi oleanolic 425 și ursolic 426 în plantele de levănțică.	212
5.6	Conținutul de acizi oleanolic 425 și ursolic 426 în deșeurile solide de levănțică.	212
5.7	Cuantificarea acizilor oleanolic 425 și ursolic 426 în extractele din specii de plante medicinale.	213
5.8	Concentrația compușilor fenolici 427-434 (mg/100g masă uscată) în diferite soiuri de măr.	217
5.9	Concentrația flavonoidelor 435-438 și (<i>E</i>)-resveratrolului 439 în unele soiuri de măr.	217
5.10	Compuși bioactivi identificați în soiurile de măr, activitățile biologice, terapeutice și farmacologice ale acestora.	220
5.11	Conținutul mineral al speciei <i>Lavandula angustifolia</i> Mill.: rădăcini, tulpini, frunze și inflorescențe.	222
5.12	Compoziția minerală a plantelor de năpraznic <i>T. corymbosum</i> și a plantelor de referință.	224
6.1	Rezultatele testării <i>in vitro</i> a activității antimicrobiene a compușilor 295, 296, 300, 305 și 306 .	236
6.2	Rezultatele testării <i>in vitro</i> a activității antimicrobiene a compușilor 298, 302, 308, 310 și 370 .	237
6.3	Rezultatele testării <i>in vitro</i> a activității antimicrobiene a compușilor 282, 283, 284, 288d, și 317/318 .	238
6.4	Rezultatele testării <i>in vitro</i> a activității antimicrobiene a compușilor 381c, 385a,b, 392a,b și 404 .	238
6.5	Rezultatele testării <i>in vitro</i> a activității citotoxice a compușilor 381c și 381d în comparație cu Cisplatina	239
6.6	Rezultatele testării <i>in vitro</i> a activității antifungice și antibacteriene a hibridilor moleculari 375, 377, 412, 415, 416 și 424b .	240
6.7	Rezultatele testării <i>in vitro</i> a activității antifungice și antibacteriene a	241

	compușilor 413, 422a și 382d .	
6.8	Activitatea antimicrobiană a uleiului volatil de levănțică.	242
6.9	Activitatea antimicrobiană a apei florale și a extractelor etanolice din plante și deșeuri solide de levănțică.	242
6.10	Activitatea antimicrobiană a extractului etanolic din plantele uscate de năpraznic.	243
6.11	Energia de legare a compușilor cercetați de enzimele țintă și valorile experimentale ale CMI.	247
6.12	Interacțiunile proteină-ligand pentru compușii cercetați.	250

LISTA FIGURILOR

Nr.	Titlul figurei	Pagina
1.1.	Schema generală de biosinteză a diterpenoidelor.	24
1.2.	Diterpenoide naturale biologic active 11-14 .	25
1.3.	Schelet labdanic 15 , (-)-sclareol 16 , (+)-larixol 17 și acetat de larixil 18 .	25
1.4.	Derivați dinorlabdanici 19-21 și trinorlabdanici 22-24 ai (-)-sclareolului 16 .	25
1.5.	Derivați tetranorlabdanici 25-27 și pentanorlabdanici 28-30 ai (-)-sclareolului 16 .	26
1.6.	Ambroxidul 31 și compușii naturali pentanorlabdanici biologic activi 32-36 .	26
1.7.	Sinteza intermediarilor cu conținut de azot 42 și 44 din esterul metilic al acidului zamoranic 37 .	26
1.8.	Schema de sinteză a intermediarilor cu conținut de azot 44-49 ai 9- <i>epi</i> -warburganalului 34 și pereniporinei A 35 .	27
1.9.	Schema de sinteză a 9,11-drimen-8 α -olului 59 din (-)-sclareol 16 .	27
1.10.	Compuși pentanorlabdanici cu conținut de azot 60-64 .	27
1.11.	Compuși di- 65, 66 , tri- 70 , tetra- 67, 68 și pentanorlabdanici 69 cu azot.	28
1.12.	Amine di- 71 și trinorlabdanice 72-75 , amida Weinreb 76 și derivații săi 77, 78 .	28
1.13.	Diterpenoide labdanice naturale 79, 80 și 82 obținute din (+)-sclareolida 25 .	28
1.14.	Nitrili, oxime și amine tetra- 83-85 și pentanorlabdanice 86, 87 .	29
1.15.	4-Metil-decarboxihaumanamida 88 și 4-metil decarboxi-spongolactamele A 89 și C 90 .	29
1.16.	Schema de sinteză a diazinelor 93a-c și <i>bis</i> -acilamidei 94 din acidul $\Delta^{8,17}$ -biciclohomofarnesoic 26 .	30
1.17.	Schema mecanismului de formare a biciclohomofarnezenoil- <i>N,N'</i> -dodiclohexilureei 96 .	31
1.18.	Schema de sinteză a compușilor tetranorlabdanici cu unități 3-amino-1,2,4-triazolice 97 și <i>N</i> -aminocarbazolice 98 .	32
1.19.	Schema de sinteză a sesquiterpenelor homodrimanice hibride 101a-c, 102-104 derivate din acidul 11-homodrim-6,8-dien-12-oic 99 .	32
1.20.	Schema de sinteză a diazinelor 106a-c, 107 , 3-amino-1,2,4-triazolului 108 și carbazolului 109 pentanorlabdanici.	33
1.21.	Schema de sinteză a compușilor di- 110, 111 și trinorlabdanici 112-114 cu unități 2-amino-1,3-tiazolice.	33
1.22.	Schema de sinteză a compușilor pentanorlabdanici cu unități 1,3,4-oxadiazolice 116-118 și 121a,b și 1,3,4-tiadiazolice 119a,b 2-funcționalizate.	34
1.23.	Drimenolul 62 și sesquiterpenoide drimanice naturale 122-126 obținute din (+)-larixol 17 .	36
1.24.	Cinnamosmolida 127 și compuși de tip ambrox 128-131 C ₅ , C ₆ și C ₇ funcționalizați.	36

1.25.	Diterpenoide furano-labdanice 132-134 derivate din (+)-larixol 17 .	36
1.26.	Compușii majori 136 și minori 137-139 obținuți prin fotoliza metil cetonei 135 .	37
1.27.	Prođuși minori 144-146 și majori 141, 143 proveniți din reacția de tip Norrish II a metilcetonelor 140 și 142 .	38
1.28.	Derivați labdanici ai (+)-larixolului 17 funcționalizați în ciclul B.	38
1.29	Constituenți majori 152-158 ai unor specii de conifere.	39
1.30	Constituenți majori 159-167 ai uleiurilor volatile și a extractelor din specii de plante medicinale.	41
1.31	Constituenți terpenici majori ai uleiului volatil de <i>Dracocephalum</i> spp.	41
1.32	Alți constituenți ai uleiului volatil de <i>Dracocephalum</i> spp.	42
1.33	Metaboliți identificați în uleiul volatil din <i>Leonurus pseudomacranthus</i> și extractul SC-CO ₂ din <i>Croton matourensis</i> .	42
1.34	Fotooxidarea sensibilizată a ergosterolului 185 .	47
1.35	Sinteza conjugatilor cumarinei 187a-d și endoperoxidului de ergosterol 186 .	47
1.36	Sinteza confertifolinei 192 și eurifuranului 193 .	48
1.37	Sinteza drimdienei 197 din diacetatul sclareolului 194 .	48
1.38	Fotooxidarea sensibilizată a β -cariofilenului 161 .	48
1.39	Dehidrogenarea fotooxidativă sensibilizată a enolacetatului 201 .	49
1.40	Reacții de dehidrogenare fotooxidativă sensibilizată în seria pentanorlabdanică.	50
1.41	Prođuși de oxidare anodică a limonenului 212 .	50
1.42	Prođuși de oxidare anodică a β -pinenului 165 .	51
1.43	Prođuși de oxidare anodică a α -pinenului 164 .	51
1.44	Prođuși de oxidare anodică a hispanolonei 226 .	51
1.45	Prođuși de oxidare anodică a triterpenoidelor oleananice 229 și 231 .	52
1.46	Oxidarea anodică a esterilor metilici ai acizilor biciclohomofarnesenici 233-235 .	52
1.47	Sinteze asistate de microunde în baza epoxi carenei 238 .	54
1.48	Sinteze asistate de microunde în seria steroidică.	54
1.49	Hibridi moleculari steroid-azaheterociclici obținuți prin sinteze asistate de microunde.	55
1.50	Derivați antrachinonici cu proprietăți antitrombotice obținuți prin sinteze asistate de microunde.	55
1.51	Compuși bioactivi obținuți prin sinteze asistate de microunde.	56
1.52	Compuși cu proprietăți analgezice și citotoxice obținuți prin sinteze asistate de microunde.	56
2.1	Sinteze ale esterilor metilici biciclohomofarnesenici 233-235 din (+)-sclareolida 25 .	63
2.2	Sinteze ale cetoesterului 27 și drimenonei 29 .	63
2.3	Sinteza compușilor 27, 237, 261-264 prin oxidarea anodică a amestecului de esteri 233-235 .	65
2.4	Fotooxidarea sensibilizată a amestecului de esteri metilici 233-235 .	65
2.5	Compuși tetra- 273, 274 și pentanorlabdanici 32, 275 biologic activi.	68
2.6	Sinteza derivaților C ₆ -C ₉ funcționalizați ai cetoesterului 27 .	69
2.7	Structura moleculară a compusului 277 .	70
2.8	Sinteza derivaților C ₁₇ funcționalizați ai cetoesterului 27 .	71
2.9	Produse de bromurare ale cetoesterului 27 .	71
2.10	Structura moleculară a compusului 283 .	71
2.11	Sinteza dimerului 285 .	72

2.12	Structura moleculară a compusului 285 .	72
2.13	Mecanismul de formare a dimerului 285 .	73
2.14	Formarea spirodimerului intermediar 288d .	73
2.15	Structura moleculară a dimerului 288d .	74
2.16	Sinteza (-)-7-cetoeurifuranului 126 .	75
2.17	Structura moleculară a compusului 126 .	77
2.18	Metode alternative de sinteză a 12-acetoxi-drim-7,9(11)-dienei 300 .	78
2.19	Proiecția moleculei 292 .	78
2.20	Bromurarea și oxidarea anodică a drim-7,9(11)-dienei 38 .	79
2.21	Proiecția moleculei 302 .	80
2.22	Derivați noi ai drimenonei 29 , funcționalizați în pozițiile C ₆ , C ₁₁ și C ₁₂ .	83
2.23	Oxidarea Baeyer-Villiger a lactonelor 27 și 29 .	85
2.24	Structura moleculară a compușilor 318 (a), 319 (b) și 320 (c).	86
2.25	Catena supramoleculară 1D în cristalul compusului 318 .	86
2.26	Catena supramoleculară 1D în cristalul compusului 319 .	86
2.27	Catena supramoleculară 2D în cristalul compusului 320 .	87
2.28	Mecanismul reacției de oxidare Baeyer-Villiger a cetonei norlabdanice 27 și 29 .	87
2.29	Regruparea Beckmann a cetoximei tetranorlandanice 83 .	88
2.30a	Corelațiile COSY și HMBC ale lactamei 324 .	89
2.30b	Corelațiile NOESY ale lactamei 324 .	89
2.31	Regruparea Beckmann a oximei pentanorlabdanice 86 .	89
2.32	Structura moleculară a compusului 328 .	90
2.33	Sinteza 1,2-benzotiazolilor din <i>o</i> -toluidine substituie.	90
3.1	Sinteza derivaților labdanici ai (+)-larixolului 17 .	116
3.2	Reacția de enolacetilare a cetoacetatului 333 .	116
3.3	Reacțiile de fotooxidare sensibilizată a enolacetaților 334 și 335 .	117
3.4	Proiecția moleculară a compusului 337 .	118
3.5	Sinteza (+)-crotonadiolului 339 din acetatul de larixil 18 .	118
3.6	Reacția Wittig-Horner a 6-acetoxi-14,15- <i>bis</i> -norlabd-8(17)-en-13-unei 135 .	119
3.7	Sinteza crotonadiolului (+)- 339 și izomerului său (<i>Z</i>)- 340 .	120
3.8	(+)-Crotonadiolul și enantiomerul său (-)- 351 .	121
3.9	Derivați eurifuranici naturali și sintetici.	122
3.10	Sinteze ale (+)-6-cetoeurifuranului 125 .	124
3.11	Sinteza (+)-6-cetowinterinei 356 .	126
3.12	Sinteza (+)-fragrolidei 355 .	127
3.13	Sinteza drim-7,9(11)-dien-6-unei 143 prin reacția de degradare fotolitică.	128
3.14	Sinteza (-)-albrassitriolului 123 și (-)-6- <i>epi</i> -albrassitriolului 124 .	129
3.15	Experimente diferențiate NOE pentru amestecul 367 și 368 .	130
3.16	Sinteza cetodiolului 366 prin izomerizarea compusului 368 și hidroliza 367 .	131
3.17	Sinteza intermediarului 370 .	133
3.18	Sinteza formală a pereniporinei 36 și cinnamosmolidei 127 .	134
4.1	Sinteza hibridului molecular tetranorlabdanic 375 .	155
4.2	Sinteza hibrizilor moleculari pentanorlabdanici 376-379 .	156
4.3	Structura moleculară a compusului 379 .	158
4.4	Proiecția coloanelor asimetrice în structura cristalină a compusului 379 .	158
4.5	Sinteza hibrizilor molecular tetranorlabdanici cu fragment 1,2,4-triazolic.	160
4.6	Structura moleculară a compușilor 382c și 383d .	162
4.7	Rețeaua supramoleculară 2D din structura cristalină a compusului 382c văzută de-a lungul axei <i>c</i> .	163
4.8	Rețeaua supramoleculară consolidată prin legături de H în structura cristalină a compusului 383d .	163

4.9	Sinteza compușilor dinorlabdanici cu fragment 1,3-tiazolic	164
4.10	Sinteza compușilor trinorlabdanici cu fragment 1,3-tiazolic.	166
4.11	Sinteza hibrizilor moleculari tetra- și pentanorlandanici cu fragment 1,3-tiazolic.	168
4.12	Sinteza hibrizilor moleculari cu fragmente 1,3,4-oxadiazolic și 1,3,4-tiadiazolic.	170
4.13	Structura moleculară a compusului 412 .	171
4.14	Legăturile de H intermoleculare în structura compusului 412 .	171
4.15	Fragmentul structurii cristaline care prezintă împachetarea paralelă a straturilor supramoleculare 2D în compusul 412 .	171
4.16	Mecanismul probabil de formare a inelului 1,3,4-tiadiazolic.	172
4.17	Structura moleculară a compusului 417 .	173
4.18	Sinteza compușilor homodrimanici cu fragment 2-amino-1,3,4-tiadiazolic și 2-amino-1,3,4-oxadiazolic	174
5.1	Acizi triterpenici oleanolic 425 și ursolic 426 .	210
5.2	Conținutul acizilor oleanolic 425 și ursolic 426 în extractele din soiurile de măr.	211
5.3	Acizi fenolici 427-434 .	216
5.4	Flavonoide 435-438 și (<i>E</i>)-resveratrol 439 .	216
5.5	Raportul între rezultatele obținute și valorile pentru PR.	226
6.1	Acetați pentanorlabdanici cu proprietăți antimicrobiene.	236
6.2	Bromuri și compuși polifuncționali pentanorlabdanici cu proprietăți antimicrobiene.	236
6.3	Compuși tetranorlabdanici cu proprietăți antimicrobiene.	237
6.4	Compuși norlabdanici biologic activi cu unități tiosemicarbazonice.	238
6.5	Curbele concentrație-efect ale compușilor 381c și 381d pe liniile celulare de carcinom ovarian unam A2780 și A2780cis și linia de celule embrionare renale umane necanceroase HEK293.	239
6.6	Hibrizi diazinici și oxadiazolici cu proprietăți antimicrobiene.	240
6.7	Hibrizi oxadiazolici, tiadiazolici și triazolici cu proprietăți antimicrobiene.	240
6.8	Compuș pentanorlabdanici inactivi 126 și 292 versus cei activi 296 și 298 .	244
6.9	Amplificarea activității antimicrobiene în șirul acetaților pentanorlabdanici.	244
6.10	Amplificarea activității antimicrobiene ai derivaților bromurați ai drimenonei 29 .	245
6.11	Amplificarea activității antimicrobiene în șirul derivaților cetoesterului 27 .	245
6.12	Hibrizi tetranorlabdanici cu sulf 381c , 382d activi și inactivi 383a-d .	245
6.13	Compuși hibrizi terpeno-azaheterociclici biologic activi 377 , 375 și oxadiazolici 412 , 415 și 416 .	246
6.14	Compuși hibrizi oxadiazolici 424b , tiadiazolici 413 , 422a și triazolici 382d .	246
6.15	Pozițiile conformațiilor cu cel mai mare scor ale tuturor compușilor cercetați în situsul proteic al 1KZN.	248
6.16	Pozițiile conformațiilor cu cel mai mare scor ale tuturor compușilor cercetați în situsul proteic al 1U1Z	248
6.17	Pozițiile conformațiilor cu cel mai mare scor ale tuturor compușilor cercetați în situsul proteic al 3QLS	249
6.18	Pozițiile conformațiilor cu cel mai mare scor ale tuturor compușilor cercetați în situsul proteic al 2Q85	249

LISTA ABREVIERILOR

AcCl	clorură de acetil	<i>t</i>-BuOK	<i>tert</i> -butilat de potasiu
Ac₂O	anhidridă acetică	TMTD	disulfură de tetrametiltiuram
AF	ape florale	TMSCHN₂	trimetilsilildiazometan
OAc	acetoxi	t.c.	temperatura camerei
AO	acid oleanolic	p.f.	punct de fierbere
AcOH	acid acetic	p.t.	punct de topire
AU	acid ursolic	ppm	părți per milion
AMPF	acid monoperftalic	THF	tetrahidrofuran
ATCC	Colecția Americană de culturi microbiene	¹H RMN	spectru protonic
(BOC)₂O	di- <i>tert</i> -butil dicarbonat	¹³C RMN	spectru carbonic
CDI	1,1'-carbonildiimidazol	¹⁵N RMN	spectru de azot
CMI	concentrație minimă inhibitorie	1D RMN	rezonanță magnetică nucleară monodimensională
COX 1 și 2	ciclooxigenaze 1 și 2	2D RMN	rezonanță magnetică nucleară bidimensională
CSA	acid camforsulfonic	RNCS	izotiocianați substituiți
CPC	cromatografie pe coloană	ROS	specii reactive de oxigen
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimidă	UV	ultraviolet
DCM	diclorometan	UHPLC	cromatografie de lichide ultraperformantă
DPPA	difenil fosforil azida	RB	roz Bengal
DIBAL-H	hidrură de diizobutilaluminu	s	singlet
DMA	dimetil acetamida	SC-CO₂	extracție cu dioxid de carbon supercritic
DMAA	dimetil acetoacetamida	SK-Hep1	linie de celule ale cancerului hepatocelular
DMAP	4-dimetilaminopiridina	t	Triplet
DMF	dimetilformamida	TFA	acid trifluoroacetic
DMSO	dimetilsulfoxid	TLC	cromatografie în strat subțire
2,4-DNPH	2,4-dinitrofenilhidrazonă	LOD	limită de detecție

DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidrazil	LOQ	limită de cuantificare
Et₄NOTs	toluensulfonat de tetraetilamoniu	MCF-7	linie de celule ale cancerului mamar
EP	eter de petrol	MeCN	acetonitril
Et	etil	MeOH	metanol
Et₃N	trietil amină	Me₂CO	acetonă
EtOAc	acetat de etil	m-CPBA	acid <i>meta</i> -cloroperbenzoic
EtOH	alcool etilic	MeONa	metilat de sodiu
EPR	elemente pământuri rare	MVL	material vegetal de levănțică
Et₂O	eter dietilic	MW	iradiere cu microunde
FT	flavonoide totale	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimidă
FT-IR	spectroscopie în infraroșu cu transformare Fourier	NaOAc	acetat de sodiu
GAE	echivalent de acid galic	OMS	Organizația Mondială a Sănătății
GC-MS	gaz-cromatografie-spectrometrie de masă	OEC	componente extractive de ulei
HCC	celulele carcinomului hepatocelular	PCA	analiza componentelor principale
HepG2	linie de celule ale carcinomului hepatocelular	PCC	clorocromat de piridiniu
HeLa	linie de celule imortalizate	PR	plante de referință
HPLC	cromatografie de lichide	<i>p</i>-TsOH	acid <i>p</i> -toluensulfonic
H2tpp	<i>mezo</i> -tetrafenil porfirina	OMe	metoxi
IR	spectroscopie în infraroșu	PC-3	celulele ale cancerului de prostată uman
IC₅₀	concentrația de inhibiție semimaximală	Ph	fenil
KOAc	acetat de potasiu	PPh₃	trifenilfosfină
LC₅₀	concentrație letală semimaximală	Py	piridina
LIRE	edem de ischemie-reperfuzie pulmonară	<i>t</i>-BuOH	alcool <i>terț</i> -butilic

INTRODUCERE

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 timpi utili. 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 acelorași 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 testate *in vitro*, iar compușii de sinteză cu activitate înaltă și procedeele de obținere a acestora au fost brevetați.

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.

Lucrarea prezentă este o confirmare practică a celor menționate, prin totalitatea de structuri hibride obținute și, în special, prin cele cu activitatea antimicrobiană confirmată.

Lucrarea a fost realizată în Laboratorul „*Chimia Compușilor Naturali și Biologic Activi*” al Institutului de Chimie al Universității de Stat din Moldova, iar materiile și obiectele de studiu în mare parte sunt de origine locală.

Scopul lucrării. Datorită faptului, că mulți compuși norlabdanici posedă proprietăți valoroase și au diverse aplicații practice, scopul principal al prezentei lucrări a fost elaborarea unor scheme de sinteză a analogilor naturali, derivaților cu un grad avansat de funcționalizare și hibrizilor 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. Pentru atingerea scopului declarat, au fost stabilite și realizate următoarele obiective specifice, care au definit structura și conținutul prezentei lucrări:

- 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 hibrizilor 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 hibrizilor 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. Toate acestea au permis realizarea obiectivelor și scopului lucrării. 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 ^1H , 100,62 MHz pentru ^{13}C și 40,55 MHz pentru ^{15}N în CDCl_3 , ca standard intern a servit tetrametilsilanul (TMS). Spectrele de masă 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, CHEM Corporation, Matthews, NC, USA). 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), dotat cu un injector (250 °C, 1:50, 1 μL), o coloană capilară calibrată HP-5 (30 m x 0.25 mm x 0.25 μm), la temperatura de termostatare de 250° și un debit constant al gazului purtător (He) de 1.1 mL/min, la o presiune în interiorul camerei de ionizare de 8,8 psi, cuptor 70°C-2 min, 5°C/min-200C-20 min- 300°C-5 min; in scan 30-300 uam, 15 min, 30-450, reținerea solventului 3 min.

Acizii fenolici și cei triterpenici au fost cuantificați printr-o metodă HPLC-PDA, utilizând un sistem HPLC Thermo Finnigan Surveyor Plus (Thermo Fisher Scientific Inc., San Jose, SUA). Compușii de interes din extracte au fost identificați prin timpii lor de retenție și datele spectrale prin comparație cu standardele. Pentru a confirma identitatea semnalelor dintre posibilele semnale de interferență, a fost aplicată tehnica adăugării standardului la probă, iar puritatea maximă pentru semnalele de interes a fost satisfăcătoare. Curbele de calibrare ale

standardelor au acoperit intervalul de 1–400 mg/L și au relevat liniaritate bună, cu coeficienți de corelație mai mari de 0,995.

Compoziția minerală a speciilor de plante analizate a fost determinată prin metoda activării cu neutroni, în laboratorul radioanalitic REGATA, pe un reactor IBR-2 din Laboratorul Frank de Fizică a Neutronilor, Institutul Unificat de Cercetări Nucleare, or. Dubna, Rusia.

Activitatea antimicrobiană a compușilor noi sintetizați a fost testată *in vitro* pe tulpinile de fungi (*Aspergillus niger*, *Fusarium solani*, *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium frequentans*, *Alternaria alternata*) și speciile de bacterii, Gram-negative *Pseudomonas aeruginosa* și Gram- pozitive *Bacillus sp.* 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 hibrizi 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.

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 aceștea, 29 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 50th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Moldavian Academy of Sciences May 26 – 28, 2009, Chișinău, Moldova; XXXI-a Conferință

Națională de Chimie, 06-08 octombrie **2010**, Râmnicu Vâlcea, 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; XXVII-a Conferință Națională de Chimie, 03-05 octombrie **2012**, Călimanești-Căciulata, România; International Conference dedicated to the 55th anniversary of the Institute of Applied Physics of the A.S.M. Chișinău, Moldova, **2014**; International Conference dedicated to the 55th anniversary of the Institute of Chemistry of the A.S.M. Chișinău, Moldova, May 28-30, **2014**; XXXIII-nd Romanian Chemistry Conference, Călimanești-Căciulata, România, October 1-3 **2014**; XX-a Conferință Națională cu participare Internațională “*Progrese în Criogenie și Separarea Izotopilor*”, 23-24 octombrie, **2014**, Râmnicul Vâlcea, România; XVIII-th Conference “*Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry*”, Chișinău, Moldova, October 8-9 **2015**; 8-th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics. Chișinău, Moldova, September 12-16 **2016**; XXXIV-th Romanian Chemistry Conference, Călimanești-Căciulata, România, October 4-7, **2016**; „A.I. Cuza” University Days, Faculty of Chemistry Conference, October 27-29, **2016**; 6-th International Conference Ecological & Environmental Chemistry. Chișinău, Moldova, March 2-3, **2017**; 20-th Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering., Poiana Brașov, România, September 6–9, **2017**; 19th Central and Eastern European *RMN* Symposium & Bruker Users’ Meeting, Timișoara, România, September 5-8, **2017**; XXXV-th Romanian Chemistry Conference, Călimanești-Căciulata, România, October 2–5, **2018**; International Conference “*Achievements and perspectives of modern chemistry*” dedicated to the 60th anniversary of Institute of Chemistry. Chișinău, Moldova, October 9-11, **2019**; 23rd 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*”6th Edition. Chișinău, Moldova, 4 iunie, **2021**; International Conference “*Intelligent Valorisation of Agro-Industrial Wastes*”, October 07-08, **2021**; Conference “*Ecological and environmental chemistry 2022*” 7th Edition, Chișinău, Moldova, March 3-4, **2022**; National Conference with International Participation: *Life Sciences in the Dialogue of Generations: Connections Between Universities, Academia and Business Community*, September 29-30, **2022**, Chișinău, Moldova.

Publicații la tema tezei. Rezultatele cercetărilor prezentate în lucrare au fost publicate în 66 lucrări științifice, inclusiv 1 capitol în monografie, 15 articole în reviste cu factor de impact, 9 în reviste naționale, 37 rezumate la manifestări științifice naționale și internaționale, și 4 brevete de invenție.

Sumarul capitolelor tezei. Lucrarea este expusă pe 235 pagini text de bază dactilografiate și include compartimente: adnotări în limbile română, engleză și rusă,

introducere, 6 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografia din 514 referințe, 144 figuri și 37 tabele.

În **Introducere** sunt descrise elementele: motivația alegerii obiectelor de cercetare, actualitatea și importanța temei abordate, încadrarea ei în activitățile de cercetare internaționale și naționale, scopul și obiectivele cercetării, ipoteza de cercetare, sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor folosite, importanța teoretică și inovația științifică, valoarea aplicativă a rezultatelor obținute și sumarul capitolelor.

Capitolul I, **Caracteristica generală a compușilor labdanici**, include date despre clasificarea compușilor terpenici și 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 și (-)-larixol, diterpenoide labdanice naturale, obținute industrial din deșeuri vegetale și care sunt materii prime de sinteză comercial accesibile. Accentele sunt puse pe sintezele cunoscute ale compușilor cu grad avansat de funcționalizare și hibridilor moleculari terpeno-heterociclici. Sunt descrise studii fitochimice recente ale speciilor de foioase și de conifere în rezultatul cărora, împreună cu alți compuși terpenici au fost identificați pentru prima dată (+)-larixolul și acetatul său. 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 prezentate unele sinteze pe substrate terpenice. De asemenea, în ultimul subcapitol sunt prezentate studiile fitochimice recente asupra unor surse vegetale locale de interes.

În Capitolul II, **Transformări chimice în baza unor derivați tetra- și pentanorlabdanici ai (-)-sclareolului** sunt prezentate rezultatele originale. Sunt descrise procedeele îmbunătățite de obținere a esterilor metilici ai acizilor biciclohomofarnesenici și a drimenonei prin intermediul reacțiilor asistate de microunde, iar în continuare sintezele în baza esterilor metilici ai acizilor biciclohomofarnesenici, 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-oatului de metil și drimenonei, inclusiv prin oxidarea anodică, fotooxidare sensibilizată, oxidare Baeyer-Villiger sau regrupare Beckmann, care au condus la analogi naturali, derivați de sinteză cu grad avansat de funcționalizare, la compuși cu structură dimerică neobișnuită sau compuși terpenici cu schelet carbonic regrupat. Capitolul include discuțiile privind mecanismele de reacții, interpretarea detaliată a spectrelor, datele analizelor prin difracție cu raze X pe monocristal, Subcapitolul Metode de sinteză și cercetare ale unor derivați ai (-)-sclareolului și se încheie cu compartimentul concluzii.

Capitolul III include rezultate originale **Transformări chimice în bază de (+)-larixol și derivații săi di- și pentanorlabdanici**. Acestea pot fi divizate în două grupe, transformări cu conservarea catenei laterale, care au condus la compuși diterpenici naturali sau cei de sinteză cu funcționalizare avansată a ciclului B. Grupul doi include transformări cu scindarea catenei

laterale, care au fost realizate prin intermediul unor derivați importanți, precum metilcetonele dinorlabdanice obținute prin degradarea oxidativă a catenei laterale ale (+)-larixolului. Acestea la rândul său au fost transformate în dienele pentanorlabdanice corespunzătoare într-o singură etapă prin reacțiile de degradare fotolitică de tip Norrish II, care în continuare au fost transformate în sesquiterpenoide drimanice naturale izolate anterior din diverse surse naturale și cele cu grad avansat de funcționalizare. De menționat, că transformările descrise în acest capitol includ frecvent transformările fotochimice, precum degradarea fotolitică și fotooxidarea sensibilizată. Capitolul include discuțiile privind mecanismele unor reacții, interpretarea detaliată a spectrelor, datele analizelor prin difracție cu raze X pe monocristal, Subcapitolul Metode de sinteză și cercetare a unor derivați ai (+)-larixolului și se încheie cu compartimentul concluzii.

În Capitolul IV, **Hibridi moleculari terpeno-heterociclici** include rezultate originale privind sinteza acestui grup nou de compuși. Sunt descrise sintezele hibrizilor moleculari tetra- și pentanorlabdanici cu unități diazinice, obținuți din derivații bromurați ai 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-olului de metil și drimenonei menționați în Capitolul II. De asemenea, sunt descrise sintezele hibrizilor moleculari cu unități 1,2,4-triazolice obținuți din (+)-sclareolidă, prin intermediul hidrazidei sale și a hidrazincarbonamidelor, obținute inclusiv prin reacțiile asistate cu microunde și supuse în continuare reacțiilor de heterociclizare. Capitolul include și informațiile privind sinteza unor hibridi moleculari di-, tri- și tetranorlabdanici cu unități 2-amino-1,3-tiazolice obținute din cetone C₁₈, C₁₇, C₁₆ și C₁₅ prin intermediul tiosemicarbazonelor corespunzătoare și heterociclizarea ulterioară a acestora. În continuare sunt descrise sintezele hibrizilor moleculari tetranorlabdanici cu unități 1,3,4-oxadiazolice și 1,3,4-tiadiazolice obținuți din (+)-sclareolidă, prin intermediul hidrazidei sale și condesarea ulterioară a acesteia. Capitolul include discuțiile privind mecanismele unor reacții, interpretarea detaliată a spectrelor, datele analizelor prin difracție cu raze X pe monocristal, Subcapitolul Metode de sinteză și cercetare a unor hibridi moleculari terpeno-heterociclici și se încheie cu compartimentul concluzii.

Capitolul V, **Caracterizarea fitochimică a produselor vegetale locale** prezintă date privind profilul unor acizi fenolici, flavonoidelor și a acizilor triterpenici în diferite soiuri de măr (*Malus domestica* Borkh.) și unele specii de plante medicinale, precum Gălbenele (*Calendula officinalis* L.), Menta citronată (*Mentha piperita* var. *citrata* (Ehrh.) Briq.), Menta de bergamot (*Mentha x gracilis* 'Variegata'), Cimbrul de stâncă (*Thymus comosus* Heuff. ex Griseb.) și fructe de pădure, precum Cornul (*Cornus mas* L.), Măceșul (*Rosa canina* L.), Murul (*Rubus fruticosus* L.), Porumbarul (*Prunus spinosa* L.), Păducelul (*Grataegus monogyna* Jack.) și Măslinul rusesc (*Elaeagnus angustifolia* Mill.). De asemenea, sunt prezentate rezultatele studiului fitochimic al uleiului volatil de levănțică (*Lavandula angustifolia* Mill.) oferit de producătorii mai importanți din R. Moldova și cel obținut din inflorescențe de Năpraznic (*Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip.), a apei florale de levănțică, plantelor proaspete de levănțică și deșeurile obținute după

hidrodistilarea uleiului volatil. Pe durata studiului au fost cuantificate componentele terpenice volatile prin cromatografia cu gaze (GC-MS), iar acizii fenolici, flavonoidele și acizii triterpenici prin cromatografia de lichide de performanță înaltă (RP-HPLC). De menționat, că datele privind compoziția și conținutul de acizi polifenolici și triterpenici au fost analizate prin metodele componentelor principale (PCA) și analiza clusterelor ierarhice (HCA). A fost analizată prin metodă de activare cu neutroni (NAA) conținutul mineral al plantelor de levănțică pe părți de plante și a plantelor integrale de Năpraznic (*Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip.), fiind identificate 36 și 21 de macro-, micro- și elemente pământuri rare, respectiv.

Capitolul include discuțiile și analiza comparativă privind compoziția chimică a surselor vegetale, produselor și deșeurilor analizate, Subcapitolul Metode de extracție și analiză a produselor vegetale și se încheie cu compartimentul concluzii.

În Capitolul VI, **Activitatea biologică a compușilor de sinteză, a produselor vegetale și relația structură-activitate** sunt descrise rezultatele testărilor *in vitro* a activității antimicrobiene și, selectiv, a activității citotoxice ale compușilor de sinteză și a unor produse derivate din sursele vegetale și deșeuri, precum uleiul volatil și extractele. Capitolul include, de asemenea, discuțiile privind relația structură-activitate a compușilor de sinteză și rezultatele andocării moleculare pe patru ținte proteice, Subcapitolul Metode de evaluare a activității biologice și se încheie cu compartimentul concluzii.

1. CARACTERISTICA GENERALĂ A COMPUȘILOR LABDANICI

Compușii izoprenici, cunoscuți, de asemenea, și ca terpeni sau terpenoide, formează una dintre clasele principale de metaboliți secundari și sunt printre cele mai răspândite produse naturale. Acestea, în mod obișnuit se găsesc în toate părțile plantelor superioare și a celor inferioare, precum mușchii, algele, lichenii, fungii, dar și în unele specii de insecte sau mamifere.

Contrar diversității lor structurale, toate izoprenoidele au o origine comună și provin din izopentenil pirofosfat, care dă naștere la hemiterpeni (C_5), monoterpene (C_{10}), sesquiterpene (C_{15}), diterpene (C_{20}), sesterterpene (C_{25}), triterpene (C_{30}), carotenoide (C_{40}) și poliprenoide ($(C_5)_n$).

Prezenta teză se referă la chimia compușilor labdanici, care sunt diterpene derivate din (*E*),(*E*)-geranilgeranil pirofosfat **1** și reprezintă ~10% din numărul total de terpenoide [1, 2]. Ele sunt răspândite pe scară largă în regnul vegetal și pot fi considerate ca intermediari centrali, precum cationul labdanil pirofosfat **2**, în sinteza mai multor diterpene, cum ar fi cele cu schelet abietanic **3**, pimaranic **4**, kauranic **5**, beieranic **6**, atisanic **7**, casanic **8**, stemodanic **9** și cel al alcoolului oxidului **10** (Figura 1.1) [3].

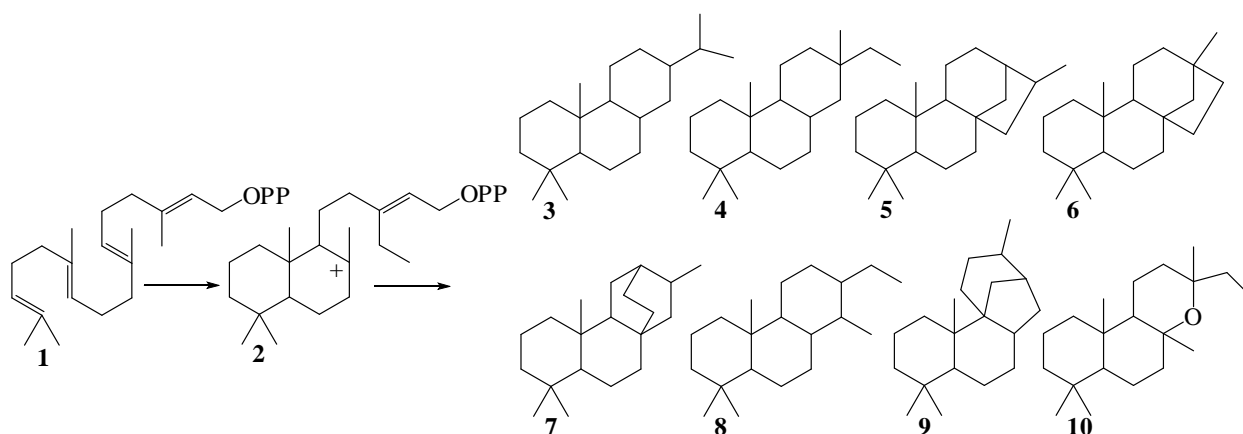


Fig. 1.1. Schema generală de biosinteză a diterpenoidelor.

Denumirea compușilor labdanici provine de la "labdanum", o rășină obținută din trandafirul de stâncă (*Cistus creticus* L.), din care pentru prima dată au fost izolate diterpenoide de tip labdanic [2]. Diterpenoidele labdanice sunt folosite pe scară largă în producerea parfumurilor, produselor cosmetice și alimentelor de secole. Multe dintre ele posedă diferite activități biologice, cum ar fi cea antimicrobiană, antivirală, antiinflamatorie și antitumorală [4-10] și, prin urmare, joacă roluri importante în eficacitatea plantelor medicinale corespunzătoare sau chiar sunt folosite ca medicamente comerciale. De exemplu, andrografolida **11** izolată din specia *Andrographis paniculata* (Burm. F.) Wall. Ex Ness. este folosită ca agent antiinflamator [11], triptolida **12** din specia *Tripterygium wilfordii* Hook F. este un agent antitumoral [12] ori tanșinonele I **13** și II **14** care sunt principalii constituenți antiinflamatori și antibacterieni izolați

din planta medicinală tradițională chinezească Danshen (*Salvia miltiorrhiza* Bunge) (Figura 1.2) [13].

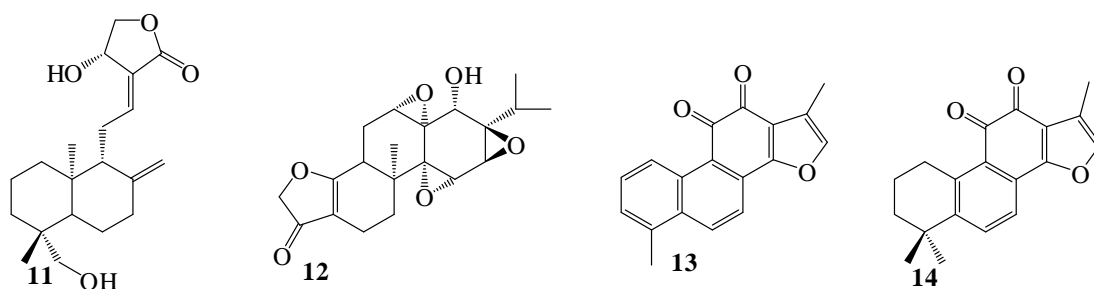


Fig. 1.2. Diterpenoide naturale biologic active 11-14.

Denumirea „*labdan*” este folosită pentru hidrocarbura saturată care este caracterizată structural de un sistem 4,4,10-trimetil *trans*-decalinic substituit cu o catenă laterală C₉ β-orientată. Atomii sunt numerotați așa cum este descris în Figura 1.3, și în toată lucrarea va fi folosită numerotarea scheletului carbonic labdanic așa cum este indicată în formula 15. Compușii labdaniци aparțin ambelor serii enantiomerice, iar prefixul *ent*- este folosit pentru a indica modificările scheletului terpenic normal.

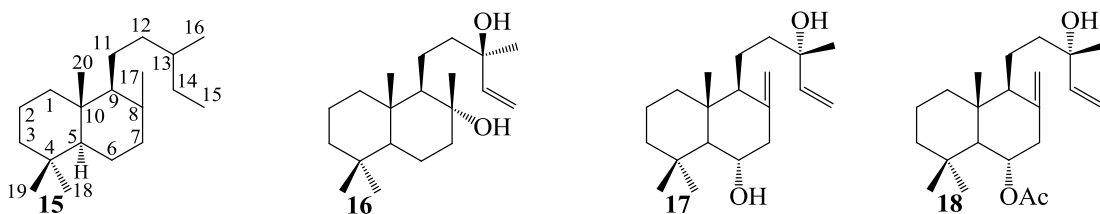


Fig. 1.3. Schelet labdanic 15, (-)-sclareol 16, (+)-larixol 17 și acetat de larixil 18.

În acest capitol sunt descrise sinteze recente realizate în bază de (-)-sclareol 16, (+)-larixol 17 și acetat de larixil 18, diterpenoide labdanice naturale importante obținute industrial din salvia tămâioasă (*Salvia sclarea* L.) și, respectiv din speciile de zadă (*Larix* sp.), și care sunt comercial accesibile (Figura 1.3).

1.1. Sinteze recente în bază de (-)-sclareol

Studiul recent al literaturii din domeniu confirmă, că în bază de (-)-sclareol 16 sau a unora dintre intermediarii săi dinorlabdanici 19-21 și trinorlabdanici 22-24 (Figura 1.4),

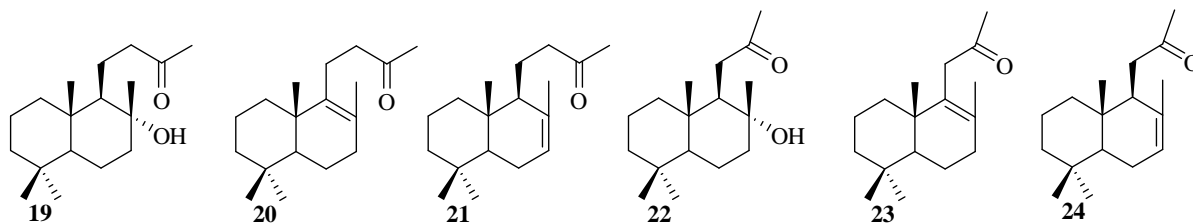


Fig. 1.4. Derivați dinorlabdanici 19-21 și trinorlabdanici 22-24 ai (-)-sclareolului 16.

precum și tetranorlabdanici 25-27 și pentanorlabdanici 28-30 (Figura 1.5), a fost obținut un număr mare de compuși terpenici sintetici sau analogi naturali.

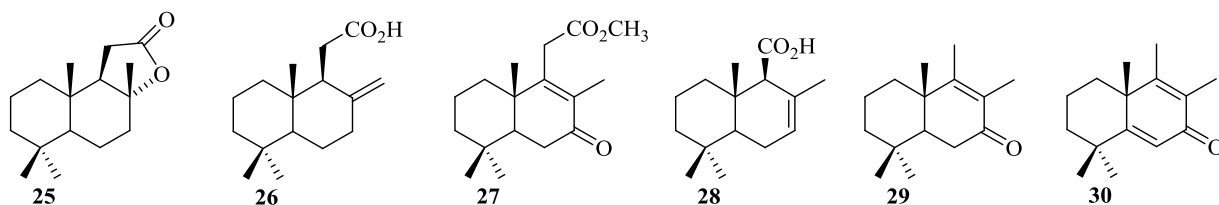


Fig. 1.5. Derivați tetranorlabdanici **25-27** și pentanorlabdanici **28-30** ai (-)-sclareolului **16**.

Un exemplu în acest sens este Ambroxul® **31** un substituent al ambrei gri naturale și un derivat sintetic important al (-)-sclareolului **16** cu miros puternic și elegant, cu tonuri moscate și lemnoase. Alte sesquiterpenoide drimanice biologic active sintetizate din diolul **16**, cum ar fi poligodialul **32** [14-16], warburganalul **33** [17, 18], 9-*epi*-warburganalul **34**, pereniporinele A **35** și B **36** [19-21] (Figura 1.6) și alții, pot fi menționate aici.

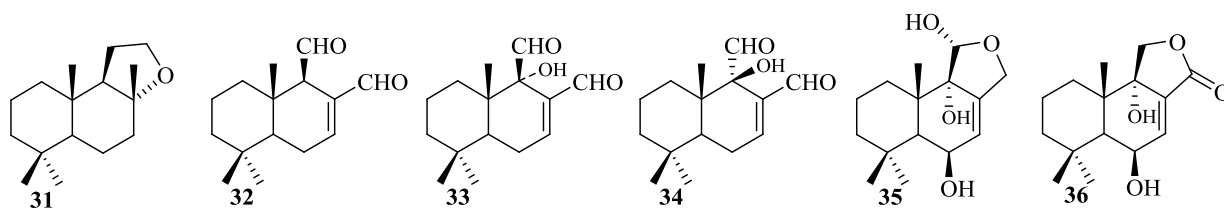


Fig. 1.6. Ambroxidul **31** și compușii naturali pentanorlabdanici biologic activi **32-36**.

Spre deosebire de alte clase de compuși, precum alcaloizii, terpenoidele care conțin heteroatomi, în special azot, sunt mai puțin numeroase și mai puțin studiate [22]. Urones, J. și colab. a efectuat una dintre primele sinteze ale drimanilor cu conținut de azot **42** și **44** în poziția C₉ [21] (Figura 1.7) din esterul metilic al acidului zamoranic **37**.

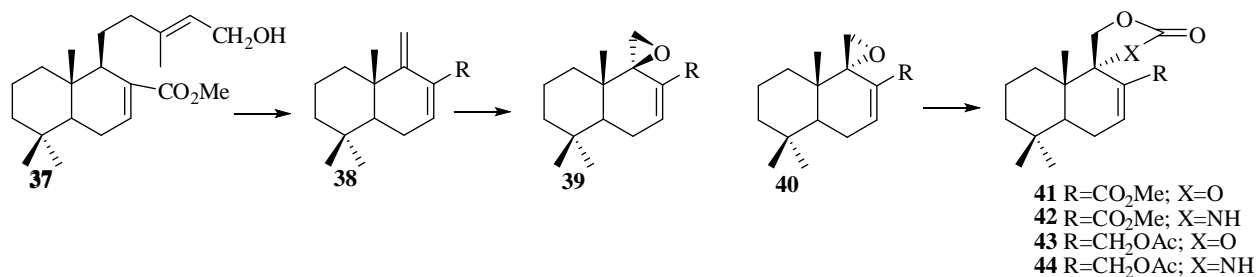
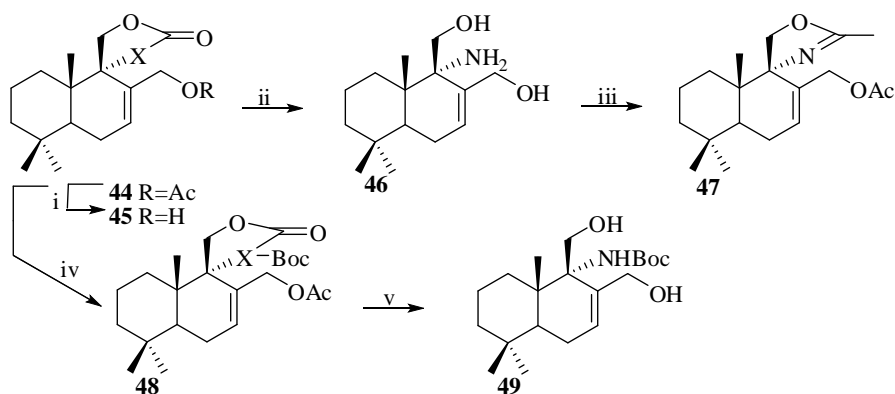


Fig. 1.7. Sinteza intermediarilor cu conținut de azot **42** și **44** din esterul metilic al acidului zamoranic **37**.

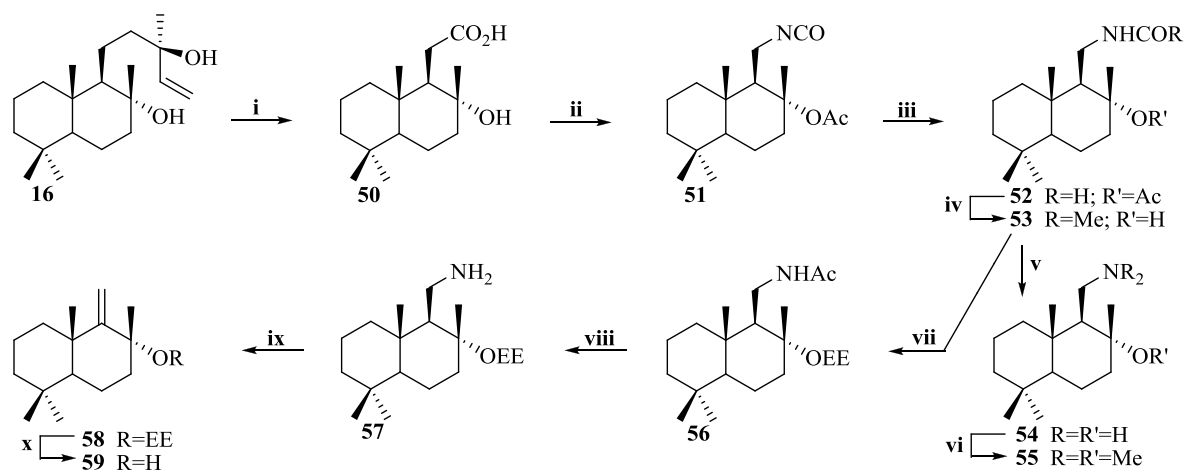
În continuare intermediarul **44** a fost folosit pentru prepararea 9-*epi*-warburganalului **34** și pereniporinei A **35** în condițiile descrise în Figura 1.8 prin intermediul altor derivați pentanorlabdanici ce conțin azot **45-49**.



Reagenți și condiții de reacție: i) NaOH aq. (2M)/1,4-dioxan (1:1), 96%; ii) KOH aq. sat., 1,2-etandiol, 70°C, 90%; iii) Ac₂O, Py, 84%; iv) (Boc)₂O, Et₃N, DMAP, THF, 73%; v) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78°C, 73%.

Fig. 1.8. Schema de sinteză a intermediarilor cu conținut de azot **44-49** ai 9-*epi*-warburganalului **34** și pereniporinei A **35**.

În timpul sintezei 9,11-drimen-8 α -olului **59**, compus natural din (-)-sclareol **16**, Barrero, A.F. și colab. au raportat câțiva intermediari **51-57** care conțin azot (Figura 1.9) [23].



Reagenți și condiții de reacție: i) 1. OsO₄, NaIO₄, *t*-BuOH, 45°C, 6 ore; 2. Oxidare Jones, acetona, 0°C, 45 min., 75%; ii) 1. DPPA (1.1 eq.), Et₃N (1.1 eq.), dioxan, 0°C, 1.5 ore; 2. Benzen, reflux; iii) NaBH₄ (3 eq.), EtOH, 0°C, 30 min., 80%; iv) KOH, MeOH, t.c., 6 ore, 96%; v) KOH, MeOH, reflux, 12 ore, 95%; vi) 1. MeI exces, *t*-BuOMe; 2. *t*-BuOK (1.4 eq.), DMSO, 80%; vii) Etil-vinil eter (8 eq.), CSA, (0.5 eq.), CH₂Cl₂, t.c., 25 ore, 75%; viii) KOH, MeOH, reflux, 2 ore, 91%; ix) 1. MeI exces, *t*-BuOMe; 2. *t*-BuOK (2.7 eq.), DMSO, 85%; x) AcOH, MeOH, t.c., 2 ore, 95%.

Fig. 1.9. Schema de sinteză a 9,11-drimen-8 α -olului **59** din (-)-sclareol **16**.

Un nou derivat 11-guanidinodrimenic **60** al drimenolului cu activitate antifungică sporită a fost raportat de Zarraga, M. și colab. [24] (Figura 1.10). Kuchkova, K.I. și colab. a realizat sinteza 11-aminodrim-7-enei **61**, un analog azotat al drimenolului **62**, din (-)-sclareolul **16** prin intermediul oximei **63** și nitrilului **64** corespunzător [25] (Figura 1.10).

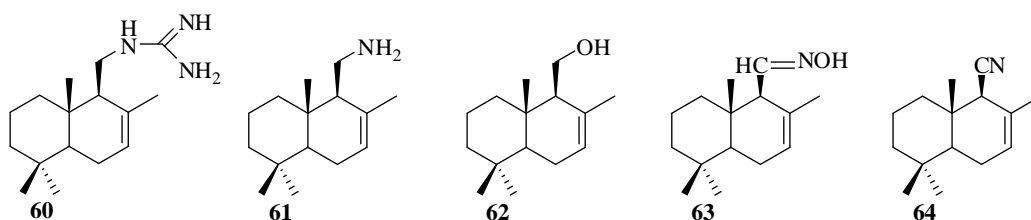


Fig. 1.10. Compuși pentanorlabdanici cu conținut de azot **60-64**.

Aceiași autori au comunicat despre o serie de oxime și amide di- și trinorlabdanice **65-67**, 1,2,6- și 1,3,6-oxazine **68** și **69**, *N*-oxidul **70** preparat din 11-dinorlabd-8 α -ol-12-ona **19** și 11-dinorlabd-8(9)-en-12-ona **20**, doi derivați importanți ai (-)-sclareolului **16** (Figura 1.11) [26, 27].

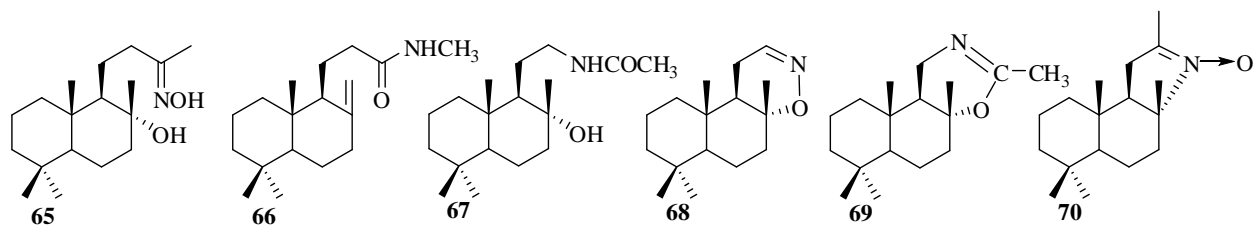


Fig. 1.11. Compuși di- **65**, **66**, tri- **70**, tetra- **67**, **68** și pentanorlabdanici **69** cu azot.

Mai târziu, Kuchkova, K. și colab. [28, 29] a descris sinteza unor amine izomere di- **71** și trinorlabdanice **72-75** prin intermediul oximelor corespunzătoare, pornind de la cetonele dinorlabdanice **19-21** și trinorlabdanice **22-24**, derivate din (-)-sclareol **16** (Figura 1.12).

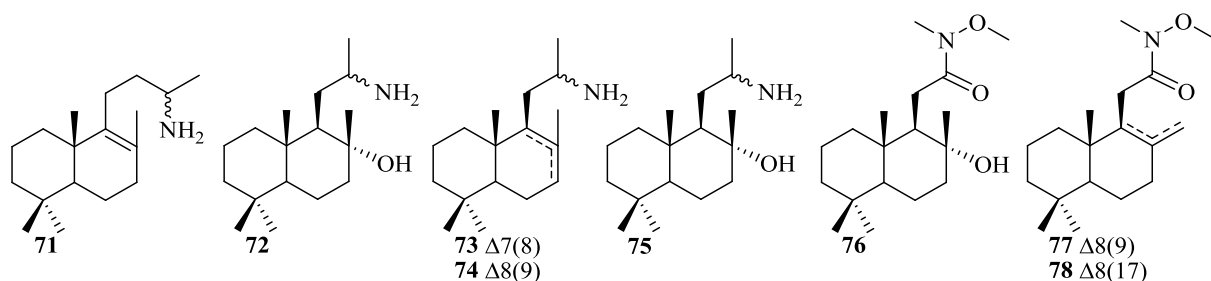


Fig. 1.12. Amine di- **71** și trinorlabdanice **72-75**, amida Weinreb **76** și derivații săi **77**, **78**.

În dorința de a obține γ -biciclohomofarnesalul (Ambral), care este intermediar cheie în sinteza Ambroxului® **31** și altor terpene, de la Torre, M.C. și colab. a obținut niște intermediari care conțin azot cum ar fi amida Weinreb **76** și derivații săi nesaturați **77**, **78** din (+)-sclareolida **25**, una dintre cei mai importanți derivați ai (-)-sclareolului **16** (Figura 1.12) [30]. Puțin mai târziu, Boukouvalas, J. și colab. au îmbunătățit substanțial metoda lui de la Torres [30] și au efectuat pentru prima dată sinteza diterpenoidei antitumorale (+)-zerumin B **79** și a epimerului său pe C₁₂ **80**, pornind de la aceeași (+)-sclareolidă **25** [31]. Boukouvalas, J. și Wang, J.-X. a raportat amida Weinreb **76** împreună cu un nitril intermediar **81** după sinteza și revizuirea structurii unei noi diterpenoide labdanice otensinina **82** în bază de (+)-sclareolida **25** (Figura 1.13) [32].

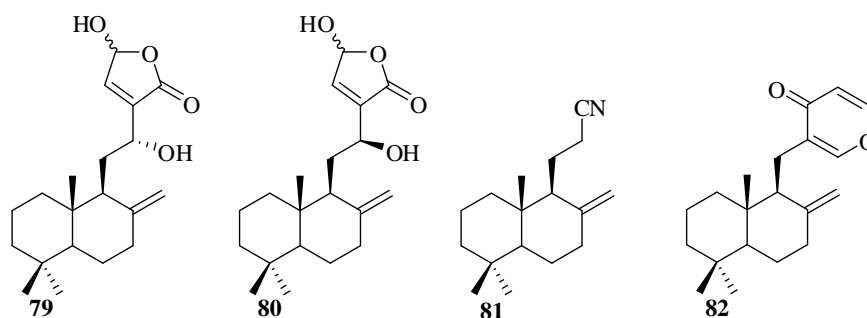


Fig. 1.13. Diterpenoide labdanice naturale **79**, **80** și **82** obținute din (+)-sclareolida **25**.

Spre deosebire de transformările anterioare efectuate în catena laterală, Lungu, L. a prezentat sinteza unor oxime și amine tetra- **83-85** și pentanorlabdanice **86, 87** funcționalizate în poziția C₇ a ciclului B în bază de cetoester **27** și drimenonă **29**, derivați binecunoscuți ai (-)-sclareolului **16** (Figura 1.14) [33].

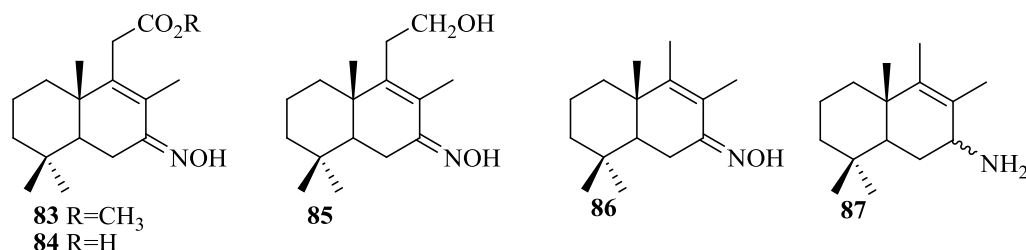


Fig. 1.14. Nitrili, oxime și amine tetra- **83-85** și pentanorlabdanice **86, 87**.

În ultimul deceniu, scheletul carbonic al (-)-sclareolului **16** a fost folosit intens pentru sinteza unor analogi naturali de tip labdanic care conțin azot [34]. Diterpenoidele tetraciclice biologic active 4-metil decarboxihaumanamida **88**, 4-metil decarboxi-spongolactamele A **89** și C **90** izolate din organismele marine și sintetizate de Basabe, P. și colab. din (-)-sclareol **16** aparțin acestei serii de spongieni azotate (Figura 1.15) [35].

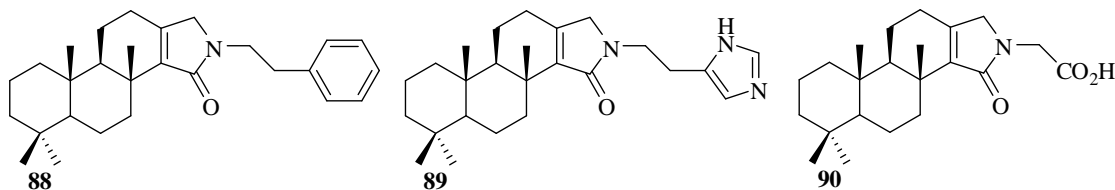


Fig. 1.15. 4-Metil decarboxihaumanamida **88** și 4-metil decarboxi-spongolactamele A **89** și C **90**.

Unii dintre autorii menționați mai sus afirmă, că prezența unui heteroatom, cum ar fi azotul, mărește substanțial activitatea biologică a compușilor derivați din (-)-sclareol **16** sau (+)-sclareolidă **25**. O creștere și mai mare se poate aștepta în cazul compușilor terpenici care conțin fragmente heteroatomice sau diferite inele heterociclice în moleculele lor. Publicațiile despre sinteza, chimia și activitatea biologică a 1,2-diazinelor terpenice [36, 37], 1,3-tiazolilor [38], 1,3,4-oxadiazolilor [39], 1,3,4-tiadiazolilor [39, 40], 1,2,4-triazolilor [39, 41] și benzotiazolului [42] sunt în ascensiune în zilele noastre. Este bine cunoscut faptul, că unii liganzi și complexii lor metalici, purtând un fragment tiosemicarbazonic manifestă activități: antibacteriană, antifungică, antitumorală și antivirală pronunțate [43, 44]. Matesanz, A.I. și colab. au discutat despre o nouă familie de compuși ai Pt(II) și Pd(II) cu unități *bis*(tiosemicarbazonice), care încorporează și fragmentul heterociclic 2,6-diacetilpiridinic și prezintă o activitate antiproliferativă ridicată împotriva liniilor de celule canceroase A2780cisR și cele ale cancerului mamar (MCF-7) rezistente la Cisplatină [45].

Pornind de la (-)- α -bisabolol, o serie de tiosemicarbazone cu citotoxicitate și selectivitate ridicată a fost obținută și relația structură-activitate a acestora a fost studiată [46]. Autorii

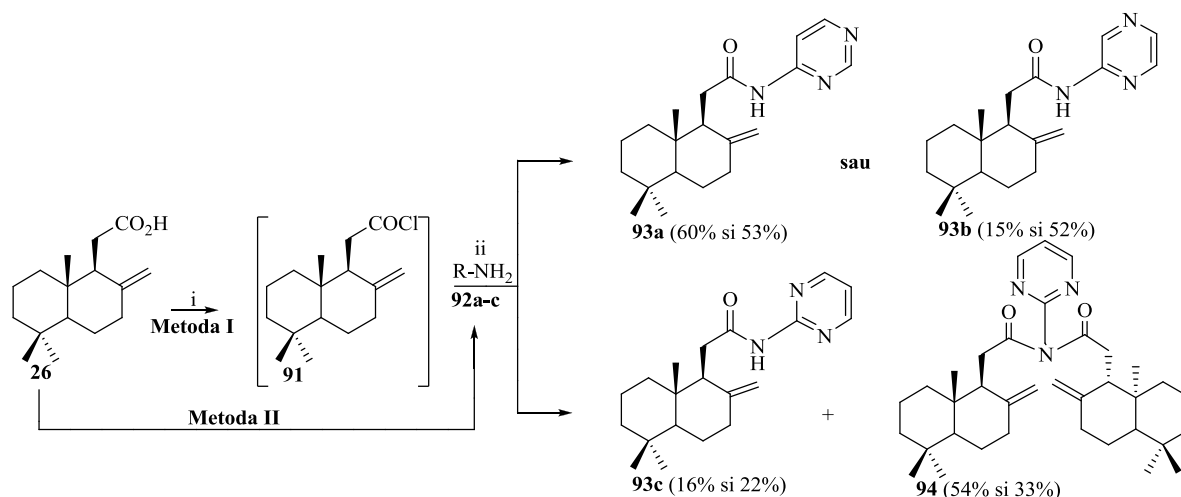
menționează, că unele dintre tiosemicarbazonele obținute din acidul kaurenoic au arătat o activitate semnificativă antitripanosomală [47]. O serie de tiosemicarbazide noi, care au prezentat efecte inhibitoare considerabile asupra creșterii unei game largi de linii de celule canceroase, a fost create de Vandresen, F. și colab., ale căror investigații s-au bazat pe monoterpena naturală *R*-(+)-limonen [48].

Cei mai mulți derivați ai (-)-sclareolului **16**, folosiți frecvent pentru sinteza compușilor terpeno-heterociclici hibridi se clasifică în mai multe grupe în funcție de numărul de atomi ce formează scheletele lor carbonice (Figura 1.4).

Unul dintre intermediarii dinorlabdanici cheie este metil cetona **19** care poate fi preparată cu ușurință prin degradarea oxidativă a diolului **16** conform sursei [49]. Deshidratarea compusului **19** duce la cetonele izomere **20** și **21** [50] care sunt, de asemenea, materii prime potrivite pentru sinteza compușilor dinorlabdanici heterociclici hibridi doriți.

Metilcetona **22** poate fi considerată cap al seriei de compuși trinorlabdanici și aceștea pot fi preparați din (+)-sclareolida **25** comercial disponibilă conform procedurilor cunoscute [51]. Deshidratarea sa în condițiile menționate [50] dă un amestec de cetone trinorlabdanice **23** și **24**, într-un raport de 4:1, separabili cromatografic. Sintezele hibridilor moleculari în bază de compușii trinorlabdanici **22-24** sunt raportate mai jos.

Ambii compuși tetranorlabdanici **26**, **27** și precursorii pentanorlabdanici **28-30** reprezentați în Figura 1.5 au fost pregătiți din (-)-sclareol **16** prin procedurile cunoscute [52-54] și noi, și folosit pentru sinteza compușilor hibridi din această serie.



Reagenți și condiții de reacție: **Metoda I**: i) $(\text{COCl})_2$, C_6H_6 , t.c. 1 oră, reflux 1 oră;
ii) R-NH_2 , DCM, reflux 2-15 ore.

Metoda II: i) R-NH_2 , DCC, DMAP, DCM, reflux, 5-28 ore.

Fig. 1.16. Schema de sinteză a diazinelor **93a-c** și bis-acilamidei **94** din acidul $\Delta^{8,17}$ -biciclohomofarneoic **26**.

Printre primii compuși terpenici heterociclici raportați sunt cei cu unități diazinice [55, 56]. În sinteze, autorii au folosit în calitate de materie primă acidul $\Delta^{8,17}$ -biciclohomofarneoic

26, un derivat al (-)-sclareolului **16**, aplicând două metode. Metoda I a inclus reacția de cuplare a cloranhidridei **91**, obținută *in situ* din acidul **26** cu amine precum 4-aminopirimidina **92a**, 3-aminopirazina **92b** și 2-aminopirimidina **92c**, în condițiile prezentate (Figura 1.16). Ca rezultat, amidele **93a** și **93b** au fost obținute cu randamente de 60% și, respectiv, 15% și amida **93c** (16%) a fost izolată din amestecul de reacție împreună cu *bis*-acilamida majoritară **94** (54%).

Kuchkova și colab. au raportat tentative de creștere a randamentelor și selectivității reacției, și au demonstrat, că reacția de *bis*-acilare a 2-aminopirimidinei **93c** decurge în orice condiții [55, 56]. Acilările directe într-o singură etapă a aminodiazinelor **92a-c** cu acidul **26** în prezența dicitlocarbodiimidei (DCC) și 4-dimetilaminopiridinei (DMAP) (Metoda II) au fost efectuate cu același scop (Figura 1.16). Ca rezultat, s-au obținut amidele **93a,b** cu randamente de 53% și, respectiv, 52% și în ambele cazuri, s-a format și *N,N'*-biciclohomofarnesenoi dicitlohexilureea **96** (20% și 17%, respectiv).

Din produsul de reacție al acidului **26** cu 2-aminopirimidina **92c**, împreună cu amida **93c** (22%) și ureea substituită **96** (22%), de asemenea, a fost izolată și *bis*-acilamida **94** cu randament de 33%. Pe baza datelor obținute, acești autori au ajuns la concluzia, că Metoda I a fost mai eficientă din punct de vedere al randamentelor și selectivității. Mecanismul propus de formare a compusului **96** include protonarea lui la atomul de azot din DCC, urmată de un atac nucleofil al unui ion carboxil, care conduce la intermediarul **95** [56]. Interacțiunea sa cu aminele **92a-c** conduce la amidele **93a-c** și *bis*-acilamida **94**, acest fapt fiind confirmat de formarea *N,N'*-dicitlohexilureei ca produs secundar (Figura 1.17). Pe de altă parte, rearanjarea intermediarului **95** produce ureea substituită **96**. Structurile compușilor sintetizați au fost pe deplin confirmate prin metodele spectrale, iar pentru *bis*-acilamida **94** și prin difracție cu raze X (XRD) pe monocristal.

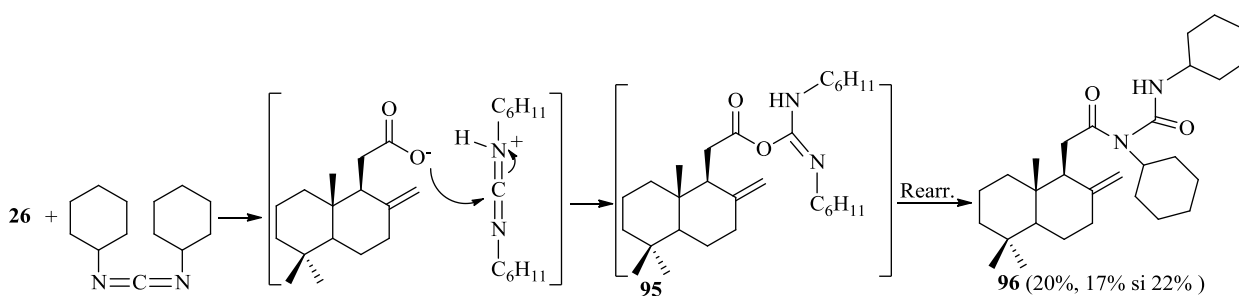
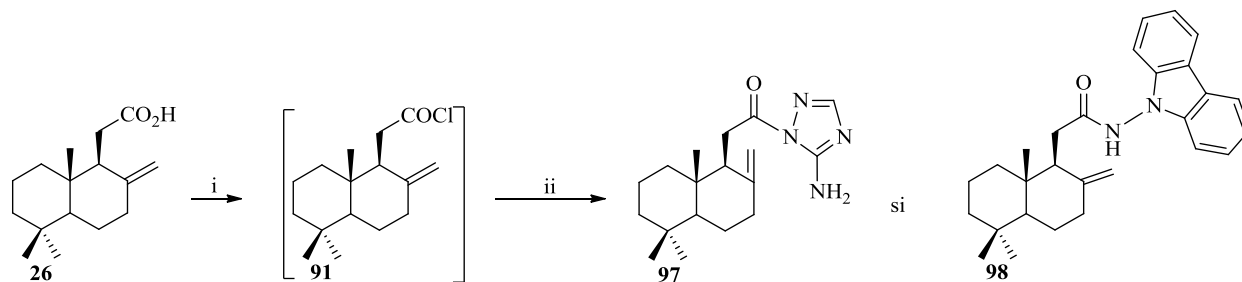


Fig. 1.17. Schema mecanismului de formare a biciclohomofarnesenoi-*N,N'*-dicitlohexilureei **96**.

În continuare, acidul **26** a fost utilizat în sinteza hibridilor tetranorlabdanici cu unități 1,2,4-triazolică și *N*-aminocarbazolică conform Figurii 1.18, urmând aceeași metodă care a fost aplicată la sinteza diazinelor [55, 56]. După cum s-a descris mai sus, acidul **26** a fost transformat în cloranhidrida **91**, care a interacționat cu 3-amino-1,2,4-triazolul (Amina 1) și *N*-aminocarbazolul (Amina 2) [57]. Ca rezultat al acestor transformări, au fost obținuți compușii

hibrizi **97** și **98**, ce conțin unitățile 1,2,4-triazolică substituită sau *N*-aminocarbazolică, respectiv, cu randamente de 58% și 61%, iar structurile acestora au fost confirmate atât prin metode spectrale, cât și prin difracția cu raze X pe monocristal.



Reagenți și condiții de reacție: i) $(\text{COCl})_2$, C_6H_6 , t.c. 1 oră, reflux 1 oră;

ii) Amina I sau II, DCM, t.c. 2 ore și 10 ore.

Fig. 1.18. Schema de sinteză a compușilor tetranorlabdanici cu unități 3-amino-1,2,4-triazolice **97** și *N*-aminocarbazolice **98**.

Serii similare de hibridi moleculari, conținând unități diazinice, 3-amino-1,2,4-triazolice și *N*-aminocarbazolice, au fost preparate de Aricu, A. și colab. din cloroanhidrida **100** a acidului homodrimanic **99**, obținut mai devreme în cinci etape din (+)-sclareolidă **25** [58] (Figura 1.19).

Au fost aplicate aceleași condiții de reacție ca și în Figura 1.18, obținându-se monoamidele **101a-c** cu randamente de 69%, 35%, 40%, 30% și 40%, respectiv. *Bis*-acilamida **102** a fost izolată din amestecul de reacție cu randament de 25% împreună cu diazina **101c**, confirmând astfel ipoteza menționată mai sus (Figura 1.19). 5-Amino-1,2,4-triazolul **103** și *N*-aminocarbazolul **104** au fost obținuți cu randamente de 30% și 40%, respectiv.

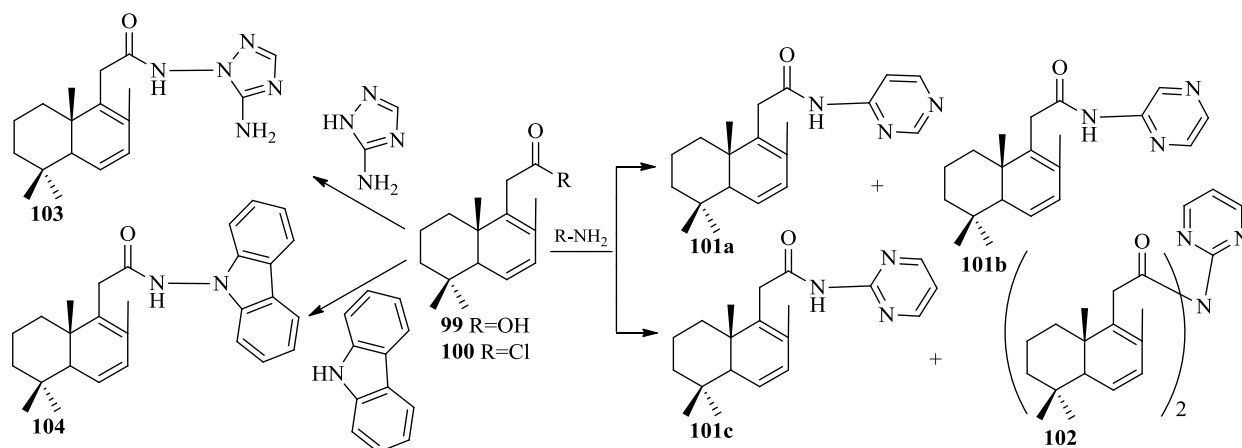


Fig. 1.19. Schema de sinteză a sesquiterpenelor homodrimanice hibride **101a-c**, **102-104** derivate din acidul 11-homodrim-6,8-dien-12-oic **99**.

În baza acidului drimenic **28** și urmând aceleași procedee chimice, au fost descrise sintezele unei serii de compuși heterociclici pentanorlabdanici (Figura 1.20) [59]. Reacția de cuplare a cloroanhidridei **105** obținute *in situ* cu 2-aminopirimidina **92a**, 2-aminopirazina **92b**, și 4-aminopirimidina **92c** a dat amidele corespunzătoare **106a-c** cu randamente de 29%, 14% și 11%, respectiv, precum și amida **107** (17%). Interacțiunile de mai departe cu 3-amino-1,2,4-triazolul și *N*-aminocarbazolul a completat această serie cu amidele **108** și **109**, obținute cu

randamente de 49% și 53%, respectiv. Contrar așteptărilor, s-au obținut doar amidele acizilor izodrimenici $\Delta^{8,9}$ **106a-c**, și albicanici $\Delta^{8,17}$ **107-109**, ca izomeri ai acidului drimenic **28**. Acest fapt poate fi explicat prin izomerizarea legăturii duble $C_{7,8}$ în cea tetrasubstituită și exociclică la interacțiunea cu clorura de oxalil. Structurile compușilor hibridi pentanorlabdanici raportați cu unități diazinice, 3-amino-1,2,4-triazolice și *N*-aminocarbazolice au fost complet confirmate de datele spectrale, iar cea a compusului **109** și prin analiza cristalografică.

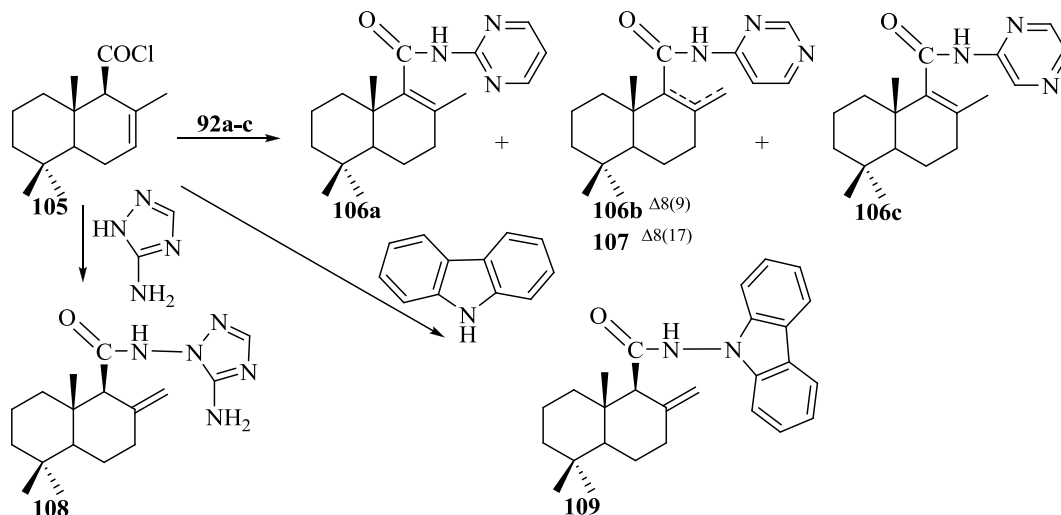
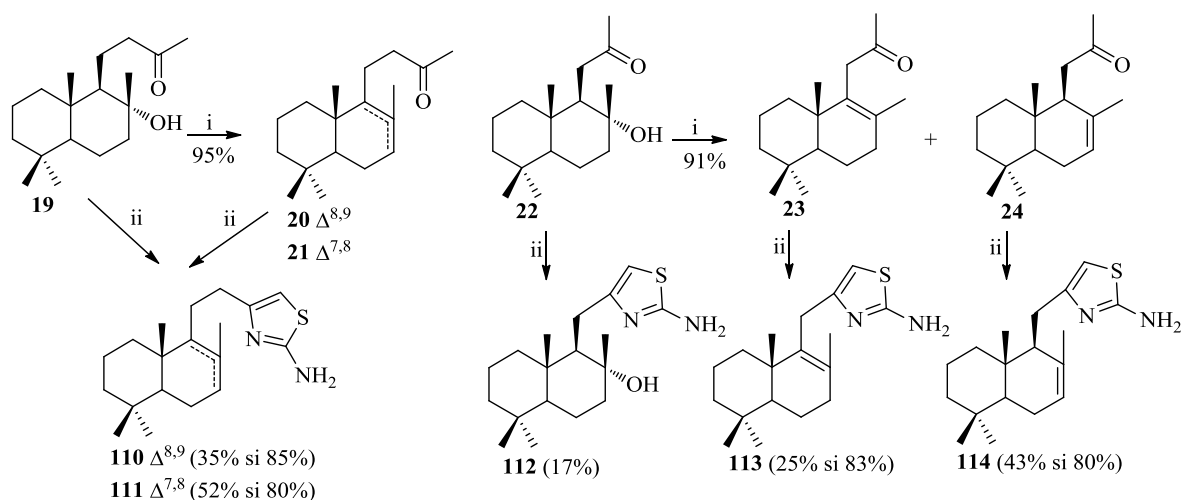


Fig. 1.20. Schema de sinteză a diazinelor **106a-c**, **107**, 3-amino-1,2,4-triazolului **108** și carbazolului **109** pentanorlabdanici.

Sinteza hibrizilor di- și trinorlabdanici cu o unitate 2-amino-1,3-tiazolică au fost raportate de Blaja, S. [60]. Prima serie a fost obținută pornind de la hidroxicetona **19**, care ar putea fi obținută direct prin oxidarea (-)-sclareolului **16** [49] și cetona **22** obținută din (+)-sclareolidă **25** [50]. Deshidratarea cetonelor **19** și **22** prin tratare cu trimetilsilimetansulfonat a condus la amestecuri de cetone **20**, **21**, **23** și **24** separabile cromatografic (Figura 1.21).

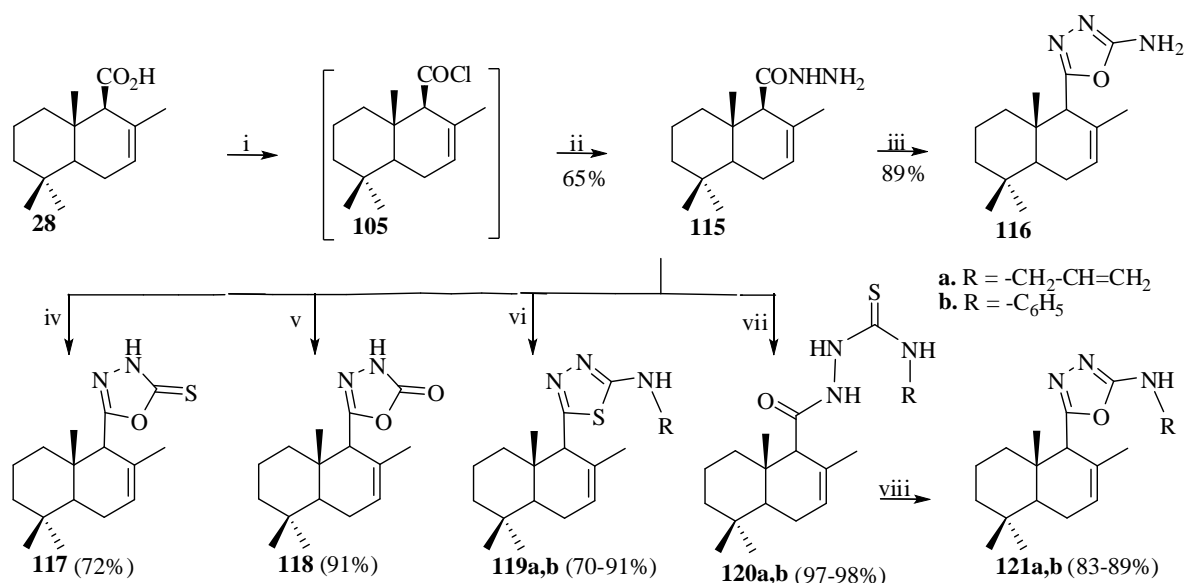


Reagenți și condiții de reacție: i) $\text{MeSO}_3\text{SiMe}_3$, MeCN, t.c. 15 min;
ii) $\text{SC}(\text{NH}_2)_2$, I_2 , EtOH, 12 ore, reflux.

Fig. 1.21. Schema de sinteză a compușilor di- **110**, **111** și trinorlabdanici **112-114** cu unități 2-amino-1,3-tiazolice.

Pentru condensarea-ciclizarea individuală a cetonelor **19-24** cu tiouree și iod în etanol au fost utilizate condițiile standard [61], obținându-se astfel compușii dinorlabdanici **110, 111** și trinorlabdanici **112-114** cu unități 2-amino-1,3-tiazolice. Din păcate, hidroxicetona **19**, în asemenea condiții, suferă o deshidratare favorizată de iod și formează amestecul de cetone **20** și **21**, menționat mai sus.

Aricu, A. și colab. au aplicat aceeași strategie pentru sinteza unor hibrizi noi pentanorlabdanici cu unități 1,3,4-oxadiazolice **116-118, 121a,b** 2-funcționalizate și 1,3,4-tiadiazolice **119a,b** din acid drimenic **28** prin cloranhidrida sa **105**, hidrazida **115** și hidrazincarbotoamidele **120a,b**, care a condus la compușii doriți cu randamentele descrise în [Figura 1.22](#) [62].



Reagenți și condiții de reacție: i) (COCl)₂, C₆H₆, 20°C, 1 oră, reflux, 1 oră; ii) N₂H₄•H₂O, CDM, 20°C, 10 ore; iii) CNBr, NaHCO₃, dioxan (aq.), t.c., 5 ore; iv) TMTD, DMF, 90°C, 1.5 ore; v) CDI, Et₃N, THF, 0°C, 5 ore; vi) RNCS, Et₃N, H₂O, reflux, 20 ore; vii) RNCS, EtOH, 20°C, 4-5 ore; viii) DCC, Me₂CO, CH₃OH, reflux, 10 ore.

Fig. 1.22. Schema de sinteză a compușilor pentanorlabdanici cu unități 1,3,4-oxadiazolice **116-118** și **121a,b** și 1,3,4-tiadiazolice **119a,b** 2-funcționalizate.

Majoritatea compușilor raportați au fost testați *in vitro* pentru activitate antimicrobiană împotriva culturilor pure de fungi și bacterii. Cei mai activi dintre ei s-au dovedit a fi derivații pirimidinici **93a,c**, ([Figura 1.16](#)) care inhibă creșterea a cinci tulpini bacteriene, cu excepția *P. aeruginosa*, cu un diametru al zonei de inhibiție de 7-19 mm. Derivatul pirazinic **93b** a arătat o activitate comparabilă cu cea a compusului fără fragment diazinic **96** ([Figura 1.16](#)) împotriva tulpinilor de bacterii gram-pozitive (*S. aureus* și *B. cereus*), cu un diametru al zonei de inhibiție de 10-19 mm, iar *bis*-acilamida **94** a inhibat doar specia *S. aureus* (10 mm). Nici unul dintre compușii menționați nu au prezentat activitate antifungică. Kuchkova, K. și colab. au raportat de asemenea corelația structură-activitate (SAR) privind activitatea antimicrobiană a compușilor sintetizați [56].

Ca rezultat al evaluării microbiologice, s-a stabilit, că hibridii substituiți ai 1,2,4-triazolului **108** și *N*-aminocarbazolului **109**, descriși în [Figura 1.20](#), posedă proprietăți evidente de stimulatori ai creșterii [\[57\]](#). Ambii compuși au fost utilizați în calitate de componente ale mediilor nutritive pentru cultivarea cianobacteriei *Nostoc linckia*. Acești compuși cresc substanțial activitatea antioxidantă a biomasei de cianobacterii în condițiile specificate, la următoarele concentrații pentru **108** (0.062-0.064 g/L) și **109** (0.060-0.062 g/L), respectiv [\[63, 64\]](#). Evaluările antimicrobiene ale hibridilor heterociclici norlabdanici raportați au dovedit frecvent activitățile lor antifungice și antibacteriene. Aceste date au fost raportate în revistele de specialitate și, de asemenea, revendicate de autori prin brevete de invenție. Toți compușii menționați prezintă un real interes pentru medicină și agricultură în calitate de agenți antifungici și antibacterieni.

1.2. Sinteze recente în bază de (+)-larixol

Chimia (+)-larixolului **17** a început odată cu izolarea acetatului său **18** din rășina de zadă europeană (*Larix decidua* Mill.), urmată de saponificarea acestuia [\[65\]](#). În anii 70, mai multe grupuri de cercetători au contribuit la identificarea configurației absolute a (+)-larixolului **17** ca fiind 13-(S) [\[66-72\]](#). În următoarele două decenii, ambii compuși au fost identificați în diferite specii de zada (*L. sibirica* Labd., *L. decidua* Mill., *L. gmelini* Rupr.) și unii hibridi (*L. x eurolepis* Henry, *L. decidua* x *L. kaempferi*) [\[73-75\]](#).

În ceea ce privește potențialul sintetic, (+)-larixolul **17** și acetatul său **18** depășesc alte diterpenoide labdanice datorită grupării hidroxil din poziția C₆. De-a lungul anilor, au fost efectuate diverse transformări chimice în baza acestor compuși, selectiv sau pe ambele grupări hidroxil, sau prin modificarea catenei laterale [\[68-71\]](#). În același timp, un interes deosebit al cercetătorilor s-a concentrat pe transformările oxidative ale compușilor **17** și **18** [\[71-84\]](#). În plus, există și o lucrare științifică privind transformările microbiene ale (+)-larixolului **17** și derivaților săi raportată de Herlem, D. și colab., care au efectuat hidroxilarea microbială, implicând specia *Mucor plumbeus* LCM, care au condus la produse hidroxilate în poziția C₂ [\[84\]](#).

La fel ca alte diterpenoide ușor accesibile, (+)-larixolul **17** și acetatul său **18** au fost utilizați pe scară largă pentru prepararea sesquiterpenoidelor drimanic biologice active sau a compușilor odoranți. Aceste sinteze au fost descrise în mai multe articole de sinteză, în compartimente separate [\[34, 85-87\]](#). Căile de sinteză tradiționale bazate pe compușii **17** și **18** includ degradarea oxidativă succesivă a catenei laterale. Pentru aceasta, au fost dezvoltate metode eficiente folosind diferiți agenți oxidanți [\[82, 84, 88\]](#) sau combinarea acestora cu degradarea fotochimică de tip Norrish II a metil cetonele intermediare [\[89\]](#). Toate aceste eforturi au dat rezultate formidabile cunoscute astăzi ca sinteza unor sesquiterpenoide naturale de tip drimanic, cum ar fi (-)-drimenolul **62** [\[90\]](#), (-)-uvidina C **122** [\[91\]](#), (-)-albrassitriolul **123** [\[92\]](#)

și (-)-*epi*-albrassitriolul **124** [93], (+)-6-cetoeurifuranul **125** [94] și (-)-7-cetoeurifuranul **126** [95], (-)-pereniporina B **36** [19-21] și (-)-cinamosmolida **127** [96] (Figurile 1.6, 1.23 și 1.24),

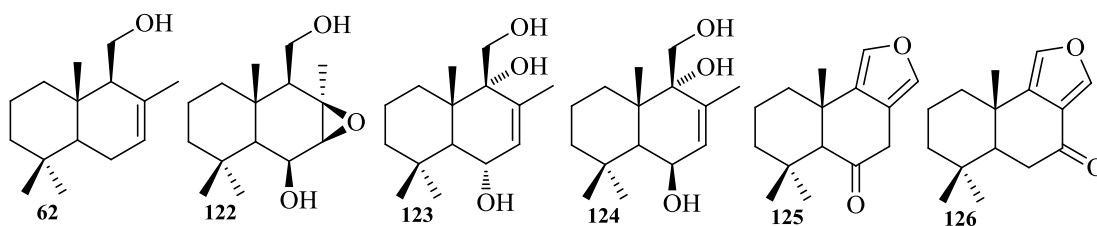


Fig. 1.23. Drimenolul **62** și sesquiterpenoidele drimanice naturale **122-126** obținute din (+)-larixol **17**.

sau compuși de tip Ambrox® **31**, incluzând Δ^5 -ambroxena **128**, Δ^6 -ambroxena **129**, 6 α -hidroxi ambroxul **130** și 6-cetoambroxul **131** (Figurile 1.6 și 1.24) [34, 97, 98],

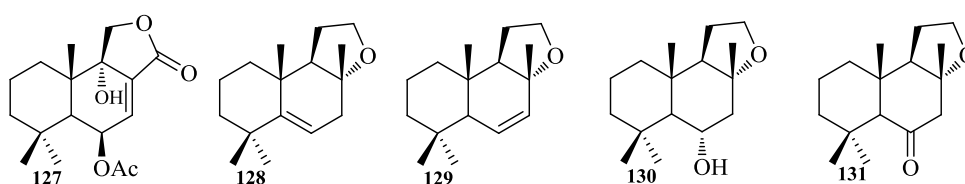


Fig. 1.24. Cinamosmolida **127** și compuși de tip ambrox **128-131** C₅, C₆ și C₇ funcționalizați. și o serie de furani labdanici, cum ar fi hedichenona **132**, yunnancoronarina A **133** și D **134** (Figura 1.25) [34, 99].

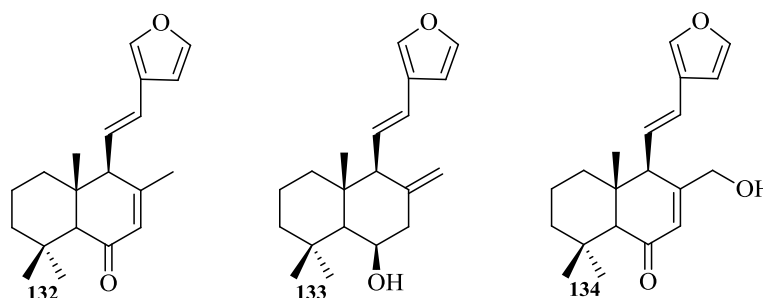
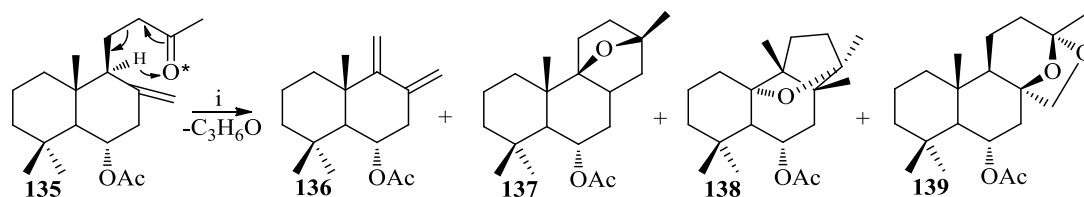


Fig. 1.25. Diterpenoide furano-labdanice **132-134** derivate din (+)-larixol **17**.

În acest subcapitol sunt trecute în revistă cercetările științifice din domeniul chimiei, fitochimiei și activității biologice a (+)-larixolului **17** și acetatului de larixil **18**, publicate recent, omise parțial sau complet în publicațiile anterioare.

Majoritatea sintezelor menționate mai sus se bazează pe scindarea oxidativă a catenei laterale C₉ a (+)-larixolului **17** sau acetatului său **18**, ceea ce duce la o varietate de sintoni, inclusiv la 14,15-bisnorlabden-13-onele **135**, **140** și **142** (Figurile 1.26 și 1.27). Următoarele transformări în compușii drimanici doriți pot fi realizate prin proceduri în multe etape, fapt ce influențează puternic randamentele lor totale. Din acest motiv, Vlad, P. și colab. a folosit degradarea fotochimică de tip Norrish II a metil cetonelor **135**, **140** și **142** [89], care permite obținerea într-o singură etapă a compușilor pentanorlabdanici (C₁₅) din cei dinorlabdanici (C₁₈) prin eliminarea unui fragment acetonic (Figura 1.26 și 1.27). Rezultatele privind produsele

majoritare de reacție au fost publicate în unele articole de sinteză, în timp ce cele privind produsele minore au fost omise [100].



Reagenți și condiții de reacție: i) Hexan, hv, 5°C, 3 ore.

Fig. 1.26. Compușii majori **136** și minori **137-139** obținuți prin fotoliza metil cetonei **135**.

Fotoliza metil cetonei **135** a condus la 6-acetoxidiena **136**, compus majoritar obținut cu un randament de 76%. Din produsul de reacție Norrish II, de asemenea au fost izolați compușii minori **137**, **138** și **139** cu structură bi- și triciclică neordinară (Figura 1.26). Structurile lor au fost confirmate prin analizele 1D și 2D RMN și difracția cu raze X pe monocristal.

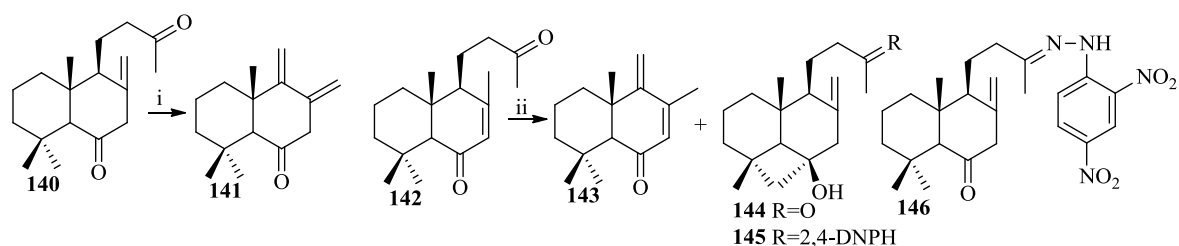
Compusul **137** are un schelet de tip 6 α -acetoxi-9,13 β -epoxi-13 β -metilpodocarpanic și a fost obținut cu randament de ~4%, recalculat în baza 6-acetoxicetonei inițiale **135**. Vlad, P. și colab. a propus mecanismul probabil de formare a acestuia ca produs al ciclizării cetonei **135** la iradiere UV [89].

Spre deosebire de precedentul, compusul **138** (randament ~3%) este un produs de rearanjare fotochimică și ciclizare a cetonei **135**, care au condus la un schelet triciclic cu un inel ciclopentanic condensat (Figura 1.26).

Cel mai abundent dintre toți a fost compusul **139**, care a fost obținut cu un randament de 17%. Scheletul său de tip 6 α -acetoxi-8 β ,13,13,17-diepoxi-14,15-dinorlabdanic este un rezultat al cetalizării cetonei **135**, ca urmare a fotoexcitării și adărierii de oxigen rezidual din mediul de reacție (Figura 1.26). Acest fapt a fost confirmat prin reacții suplimentare efectuate în atmosferă de oxigen, când compusul **139** a fost obținut cu un randament de 40%. Datele spectrale ale compușilor minori sunt în conformitate cu cele ale unor cetoacetalii diastereomerici înrudiți raportați anterior [71, 77].

Din produsul de degradare fotolitică a metil cetonei **140** a fost izolată 6-cetodiena majoritară **141** cu un randament de 36% și diena **143** (19%), care este un produs de izomerizare (Figura 1.27).

Diena **143**, compus majoritar (68%), a fost izolată din produsul de degradare fotochimică a metil cetonei **142**, împreună cu compusul minor **144** obținut cu un randament de ~18%. Datele spectrale ale ciclobuto(18 \rightarrow 6)-14,15-bisnorlabd-8(17)-en-6-ol-13-onei **144**, compus lichid, nu au fost suficiente pentru confirmarea structurii sale, din acest motiv a fost obținut derivatul său 2,4-dinitrofenilhidrazonic pentru analiza prin difracție cu raze X pe monocristal. În mod surprinzător, s-a format un amestec din doi derivați 2,4-DNPH **145** și **146**, formarea cărora se datorează condițiilor acide de reacție (Figura 1.27).



Reagenți și condiții de reacție: i) Hexan, hv, 5°C, 2 ore; ii) Hexan, hv, 5°C, 4 ore.

Fig. 1.27. Produși minori **144-146** și majori **141, 143** proveniți din reacția de tip Norrish II a metilcetonelor **140** și **142**.

Degradarea fotochimică într-o singură etapă a metilcetonelor **135, 140** și **142** conduce la dienele drimanice **136, 141** și **143** majoritare, cu randamente bune (36-76%) și o conversie variabilă a cetonelor (12-63%).

În literatura de specialitate se menționează, că cu pornire de la (+)-larixol **17** au fost realizate sinteze cu păstrarea scheletului carbonic caracteristic diterpenoidelor labdanice și cu funcționalizarea atomilor de carbon din ciclului B [101]. În această ordine de idei Herlem și colab., [102] au realizat sinteza diterpenoidei labdanice (-)-borjatriol **147**, compus cu proprietăți antiinflamatorii [103], izolat anterior din specia *Sideritis mugronensis* Borja.

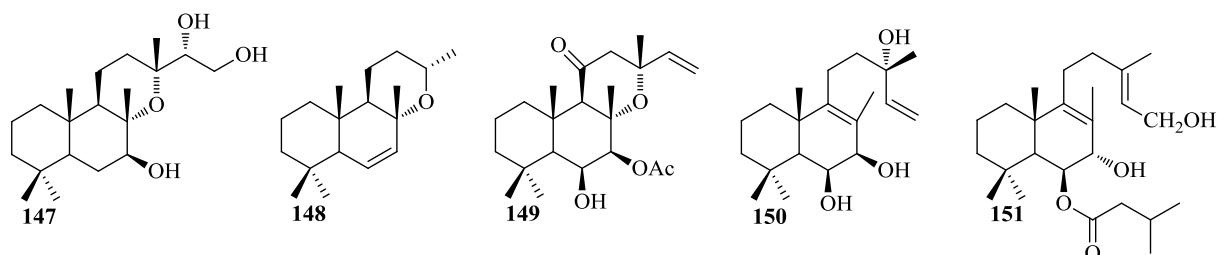


Fig. 1.28. Derivați labdanici ai (+)-larixolului **17** funcționalizați în ciclul B.

Cercetările privind sinteza unor compuși cu proprietăți odorante probabile, au fost extinse de la compușii de tip ambrox **128-131**, menționați anterior la $\Delta^{6(7)}$ ambra oxidul **148**, care a fost sintetizat din (+)-larixol **17** de autorii [98] (Figura 1.28).

În dorința de a obține 1,9-dideoxi-forskolina **149**, un activator al adenilat ciclazei și inhibitor al transportului de glucoză [104], autorii [105] au sintetizat din (+)-larixol **17** intermediari importanți funcționalizați în ciclul B, printre care și compusul **150**, cu stereochemia grupelor hidroxil pe centrele C₆ și C₇ dorite.

(+)-6 β -Izovaleriloxilabda-8,13-dien-7 α ,15-diolul **151** izolat din mucusul *Trimusculus reticulatus* a prezentat o activitate puternică repelentă împotriva stelelor de mare [106]. Doar o sinteză a acestui compus a fost efectuată din (+)-larixol **17** și raportată de Morin, C. și colegii săi în nouă etape și cu un randament total de ~30% [107].

Din păcate, ultimile sinteze în bază de (+)-larixol **17**, publicate și raportate în acest Capitol, datează din 2006 [89]. În perioada imediat următoare centrul de greutate în domeniul chimiei (+)-larixolului **17** s-a deplasat spre chimia analitică și testările biologice a acestui

compus, a derivaților săi și surselor ce îi conțin, adică mai mult spre domeniul practic. În continuare vor fi descrise lucrările științifice recente cu referire la analiza fitochimică a speciilor de zadă (*Larch* sp.) și alte specii de conifere de origine geografică diferită sau hibridii acestora, în care a fost descrisă analiza lemnului și rezultatele evaluării activității biologice a extractelor din coniferele menționate împotriva unor dăunători. Alături de alți metaboliți, prezența compușilor **17** și **18** a fost raportată pentru prima dată în sursele aflate în cercetare. În continuare, datele științifice pe această temă sunt discutate în ordine cronologică.

Rezultatele analizei GC-MS a componentelor extractive din uleiul de lemn și scoarța de *Pinus sylvestris*, *Abies alba* (L.) H. Karst., *Picea abies* și *L. decidua* care cresc în Republica Cehă au fost raportate de Salem, M. și colab. [108]. 13-*epi*-Manoolul **152** (6.31%) a fost detectat în extractul *n*-hexanic obținut din scoarța de *A. alba* și acetatul de larixil **18** (0.82%) în cel din *P. abies* (Figura 1.29). Cel mai mare conținut de 13-*epi*-manool **152** (2.77% și 15.40%) și (+)-larixol **17** (4.85% și 33.29%) a fost găsit în extractele din lemnul și scoarța de *L. decidua*.

Folosind aceeași metodă, compoziția chimică a extractelor metanolice din lemnul și scoarța de molid (*P. abies*) și zada europeană (*L. decidua*) au fost evaluate de Salem, M. și colab. [109]. Dintre toate componentele identificate, majoritari au fost raportați 13-*epi*-manoolul **152** (5.07-12.48%), acidul abietic **153** (26.8-30.5%), acidul dehidroabietic **154** (5.9%) și (+)-larixolul **17** (14.55-15.8%) (Figura 1.29).

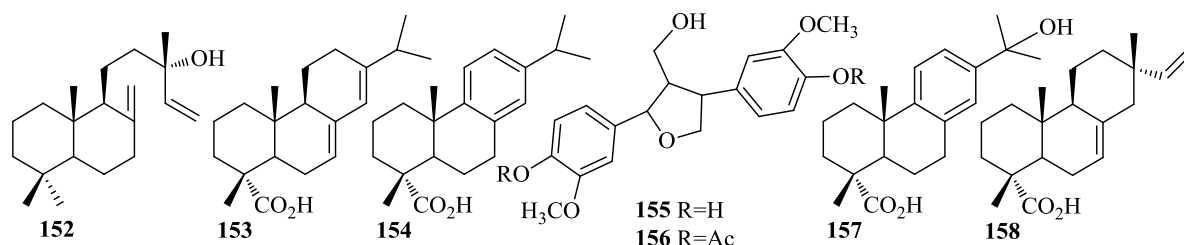


Fig. 1.29. Constituenți majori **152-158** ai unor specii de conifere.

În încercarea de a găsi remedii naturale eficiente împotriva mușgaiului, cauzat de oomicetul *Plasmopara viticola*, extractele din scoarța a opt specii importante de conifere și foioase din pădurile nordice (*P. abies*, *P. jezoensis* (Siebold & Zucc.) Carriere, *L. decidua*, *L. sibirica*, *L. gmelinii* (Rupr.) Kuzen., *Populus tremula* L., *Pinus sylvestris* L., *Abies nephrolepis* (Trautv. Ex Maxim) Maxim.) au fost testate [110]. Din extractele cele mai active cu diclorometan, au fost izolați și identificați următorii compuși: (+)-larixolul **17**, acetatul de larixil **18**, laricinolul **155**, acetatul de laricinol **156** (din sp. *Larix*) și acidul 15-hidroxi-dehidroabietic **157** (din *P. sylvestris*) (Figura 1.29).

Extractele obținute cu diclorometan, acetat de etil și metanol din scoarța de zadă (*L. decidua*) au fost testate ca alternative la fungicidele cu cupru utilizate împotriva mușgaiului viței de vie (*P. viticola*) [111]. Conform datelor GC-MS și GC-FID, constituenții principali ai

extractelor menționate au fost (+)-larixolul **17** (0.19-0.31%), acetatul de larixil **18** (0.63-4.37%) și *epi*-manoolul **152**.

Compoziția chimică și distribuția zaharurilor solubile, amidonului, proteinelor, terpenoidelor și compușilor fenolici din ritidomul și floemul secundar al speciilor de zadă de Kuril (*L. gmelinii* var. *japonica*) și zadă japoneză (*L. kaempferi*) și hibridul lor F1 (*L. gmelinii* var. *japonica* x *L. kaempferi*) a fost studiat de Seki, K. și colab. [112]. Cel mai mare conținut de (+)-larixol **17** și acetat de larixil **18** a fost găsit în ritidomul *L. gmelinii* 4186/1675 μg/g, urmat de hibridul F1 (2719/1545 μg/g) și *L. kaempferi* (145/445 μg/g). Aceeași ordine se păstrează și pentru conținutul lor în floemul secundar al speciei *L. gmelinii* (1646/1196 μg/g), urmată de hibridul F1 (1262/1069 μg/g) și *L. kaempferi* (61/199 μg/g).

Pentru a dezvolta o procedură eficientă de valorificare a lemnului de zadă, s-a efectuat analiza extractelor lemnoase obținute cu ajutorul unui extractor accelerat cu solvent din trei țesuturi diferite, alburn, lemn cu noduri sănătos și lemn cu noduri mort [113]. Folosind diferite metode de analiză (GC-MS, FT-RAMAN, FT-IR și FT-NIR), Wagner, K. și colab. a constatat, că extractele *n*-hexanice din probele de lemn cu noduri mort conțin mai mult (+)-larixol **17** și acizi rășinici, de ex. acid izopimaric **158** decât celelalte probe (Figura 1.29).

Majoritatea surselor bibliografice publicate recent se referă la analiza fitochimică a uleiurilor esențiale și/sau a extractelor obținute din unele specii de angiosperme în care (+)-larixolul **17** și acetatul de larixil **18**, care în mod normal sunt chemomarkeri specifici speciilor de conifere, au fost identificați pentru prima dată. După cum s-a menționat mai sus, rezultatele științifice sunt discutate în ordine cronologică.

Studiul comparativ al uleiurilor esențiale obținute prin hidrodistilarea tulpinii și a părților aeriene de *Origanum majorana* Linn. (Lamiaceae) a fost raportat de Vasudeva, P. și colab. [114]. Un număr total de șaptezeci și opt de compuși au fost identificați în uleiul din tulpini și optzeci și șapte în uleiul din întreaga parte aeriană în care au fost identificați linalolul **159** și estragolul **160**, componente principale (41.31-45.05% și 14.14-25.62%, respectiv) și a fost detectată o cantitate mică de (+)-larixol **17** (0.04%) (Figura 1.30).

Extractul metanolic din frunzele de *Acalypha indica* L., o specie originară din India, are capacitatea de a acționa ca un captator de radicali și prezintă, de asemenea, o potențială activitate citotoxică [115]. Ravi, S. și colab. au menționat, că acest lucru se datorează unui conținut ridicat de polifenoli. Cu toate acestea, analiza HR-LC/Q-TOF/MS a extractului de *A. indica* pentru prima dată a confirmat, prezența acetatului de larixil **18** (~0.26%) printre cele optzeci și șapte de componente identificate [115].

Prezența (+)-larixolului **17** (0.2%) a fost raportată de Sharma, V. și colab. în uleiul esențial de *Ocimum tenuiflorum*, împreună cu constituenții principali β-cariofilen **161** (38.90%),

eugenol **162** (19.63%), oxid de cariofilen **163** (20.39%) și alți treizeci și șase de compuși [116] (Figura 1.30).

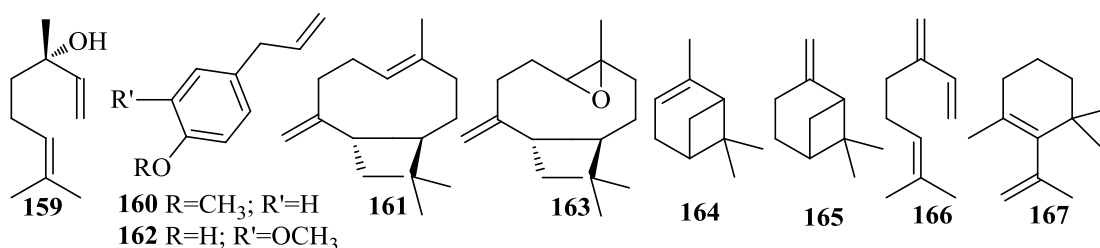


Fig. 1.30. Constituenți majori **159-167** ai uleiurilor volatile și extractelor din specii de plante medicinale.

Rezultatele analizei GC-MS a uleiului esențial obținut din trei specii ale gen. *Dracocephalum* L. originare din Kazahstan au fost raportate de Suleimen, Y. și colab. [117]. Uleiurile esențiale au fost obținute din părțile aeriene ale plantelor *D. nutans*, *D. ruyschiana* și *D. thymiflorum* cu un randament mediu de ~0.2%. În uleiurile volatile au fost identificați peste 90 de constituenți, iar analiza demonstrează, că compoziția chimică a speciilor cercetate diferă. Principalii constituenți au fost monoterpenele tipice, sesquiterpenele și derivații lor oxigenați, cum ar fi α -pinenul **164** și β -pinenul **165**, β -mircenul **166**, β -ciclocitralul **167**, (*E,E*)-nepetalactona **168**, (*Z,E*)-nepetalactona **169**, β -bourbonenul **170**, germacrenul D **171**, palustrolul **172**, spatulenolul **173**, β -carioflen oxidul **163**, humulen oxidul **174** și altele (Figurile 1.30 și 1.31).

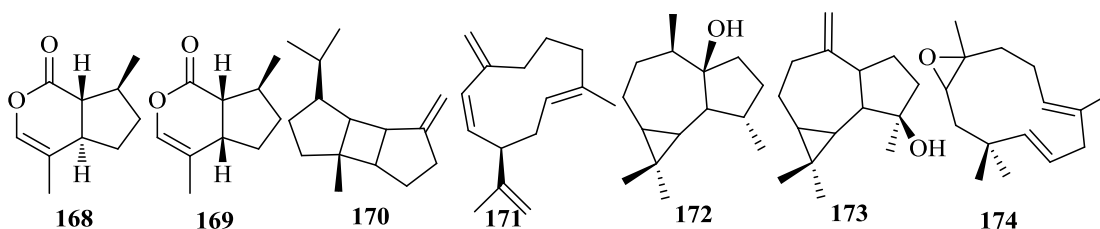


Fig. 1.31. Constituenți terpenici majori ai uleiului volatil de *Dracocephalum* spp.

Fracția diterpenică a uleiului volatil este reprezentată de (*E*)-fitol **175** (0.4% *D. nutans*, 0.7% *D. ruyschiana*), biformen **176** (0.3%) și (+)-larixol **17** (0.5%), ambele prezente doar în proba obținută din *D. nutans* (Figura 1.31).

Uleiul esențial de *Trembleya parviflora* (D. Don) Cogn., este o sursă bogată de compuși terpenici, inclusiv diterpenoide. Farias, W. și colab. a monitorizat variația conținutului de ulei esențial în plantele de *T. parviflora* și compoziția acestuia pe parcursul anului și a stabilit concentrația maximă de constituenți [118]. Monoterpenele ca α -pinenul **164** și β -pinenul **165** (25.4 și 19.8% în lunile iunie și iulie, respectiv) și α -terpineolul **177** (în septembrie, 16.5%) au fost constituenții majoritari, în timp ce cel mai mare conținut al (+)-larixolului **17** a fost găsit în martie (7.3%).

O altă sursă naturală în care (+)-larixolul **17** (0.3%) a fost identificat pentru prima dată sunt părțile aeriene ale speciei *Leonurus pseudomacranthus* Kitag [119]. Acesta a fost identificat în timpul analizei uleiurilor esențiale împreună cu alte diterpenoide labdanice precum (-)-sclareolul **16**, care este componentul majoritar (34.8%), sclareol oxidul **178** (0.3%) și manoil oxidul **179** (0.4%) (Figura 1.32).

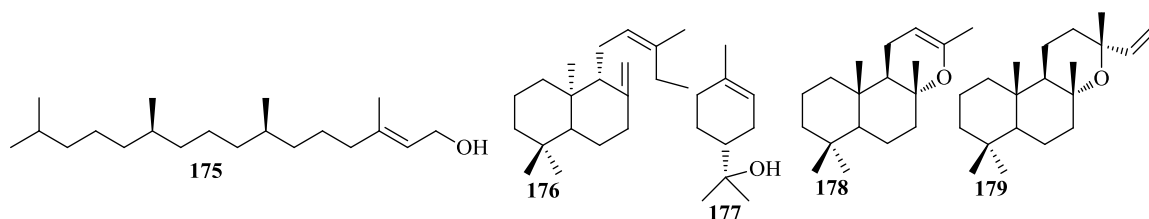


Fig. 1.32. Alți constituenți ai uleiului volatil de *Dracocephalum* spp.

Ca și în cazul altor specii, componentele majoritare ale uleiului esențial de *L. pseudomacranthus* sunt sesquiterpenele precum α -longipinenul **180** (2.1%), β -cariofilenul **161** (7.1%) și α -muurolenul **181** (Figura 1.33). Uleiul esențial al acestei specii prezintă o activitate antimicrobiană și un potențial antioxidant excelent. Precum afirmă Li, X. și colab., după fracționarea extractului metanolic de *Hypericum longistylum* cu eter de petrol, (+)-larixolul **17** a fost izolat prin cromatografie pe coloană, împreună cu alți compuși, iar structura sa a fost dovedită prin analiză instrumentală și prin compararea datelor spectroscopice cu cele raportate anterior [120]. Prezența (+)-larixolului **17** (0.28%) a fost raportată de Liu, H. și colab. în uleiul volatil obținut din scoarța speciei *Taiwania flousiana* Gaussen (Taxodiaceae) [121]. Potrivit lui Bezerra, F. și colab., compusul principal găsit în extractele obținute cu dioxid de carbon supercritic (SC-CO₂) din frunzele speciei *Croton matourensis* Aubl. a fost (+)-larixolul **17** (24.88-50.57%), în comparație cu extractele obținute prin metoda convențională cu *n*-hexan (2.93%) și la hidrodistilare (nedetectat) [122]. De menționat, că diterpenele labdanice oxigenate sunt fracția principală a extractelor SC-CO₂ (37.15-85.62%), incluzând și manoil oxidul **179** (10.25-26.72%), fitolul **175** (1.57-7.47%) și 3 α -hidroxi-manoolul **182** (0.45-7.09%). Spre deosebire de extractul SC-CO₂, extractele hexanice sau cele obținute prin hidrodistilare conțin mai ales monoterpene, sesquiterpene și derivații lor oxigenați, principalele componente fiind linalolul **159** (35.26-69.98%), (*E*)-cariofilenul **161** (6.53-9.94%), α -pinenul **164** (8.82%) și α -felandrenul **183** (6.20%) (Figura 1.33).

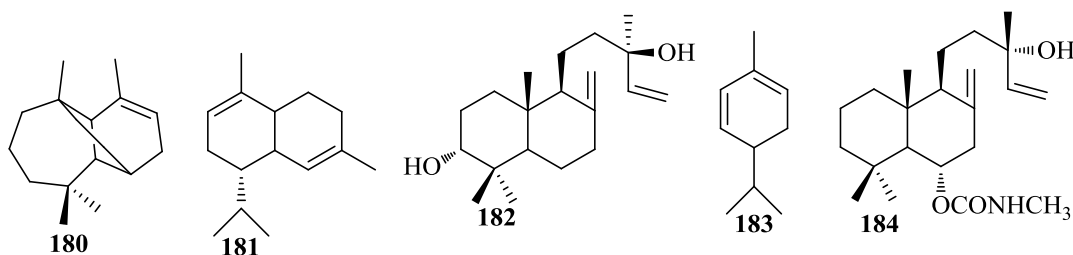


Fig. 1.33. Metaboliți identificați în uleiul volatil din *Leonurus pseudomacranthus* și extractul SC-CO₂ din *Croton matourensis*.

În continuare vor fi prezentate rezultatele unor teste biologice recente, care au evidențiat unele proprietăți noi ale extractelor vegetale care conțin (+)-larixol **17** și acetat de larixil **18**, sau a formelor pure ale acestora.

Pe lângă analiza compoziției chimice a extractelor metanolice din lemnul și scoarța de *P. abies* și *L. decidua*, raportate mai sus, Salem, M. și colab. au efectuat și testele antimicrobiene [109]. Extractul obținut cu metanol (95%) din lemnul și scoarța de *P. abies* și *L. decidua* a prezentat activitate antimicrobiană bună, la valorile CMI și CMF indicate, împotriva *Aspergillus flavus* (0.13 și 0.25 mg/mL), *Candida albicans* (1.74 și 3.52 mg/mL), *Penicillium funiculosum* (0.29 și 0.72 mg/mL) și *Penicillium ochrochloron* (0.429 mg/mL), în comparație cu compușii de referință Fluconazol și Ketoconazol. Spre deosebire de alte surse, activitatea ridicată a extractului metanolic din scoarța de *L. decidua* poate fi explicată prin conținutul sumar ridicat al diterpenoidelor (de ~60%), precum 2,9-dihidroxiverrucosan, acid abietic **153** și (+)-larixol **17**. Rezultatele sugerează, că extractele din *P. abies* și *L. decidua* prezintă o potențială utilizare în industria alimentară și/sau farmaceutică [109].

Conform lui Mulholland, D. și colab. cea mai promițătoare activitate antifungică împotriva mildiului (*P. viticola*) o prezintă extractul diclorometanic obținut din speciile de zădă (*L. decidua*, *L. sibirica*, *L. gmelinii*) (la 1 mg/mL, eficacitatea 88-98%) și din pin (*P. sylvestris*) (la 1 mg/mL, eficacitatea 50-80%) [110]. Activitatea sporită a extractelor împotriva mildiului se explică prin prezența compușilor majori precum lignanii laricirezinol **155** și acetatul de laricirezinol **156** și diterpenoidele (+)-larixol **17**, acetatul de larixil **18** și acidul dehidroabietic **154**.

Într-o altă lucrare, Thuerig, B. și colab. menționează, că extractul etanolic din scoarța de zădă cu o concentrație combinată de (+)-larixol **17** / acetat de larixil **18** (de ~66%) a prezentat activitate antifungică promițătoare *in vitro* împotriva *P. viticola* la $CMI_{100} = 6-23 \mu\text{g/mL}$ și în condiții de plantă semicontrolată la $EC_{50} = 0.2-0.4 \text{ mg/mL}$, ceea ce înseamnă o eficacitate comparabilă a extractelor de zădă de până la 68% în formă simplă și până la 84% în combinație cu o cantitate mică de cupru, ceea ce permite reducerea cantităților de cupru utilizate pe podgoriile organice [111].

Extractul metanolic din frunzele de *A. indica* L., o specie originară din India, are capacitatea de a acționa în calitate de captator de radicali DPPH (la $IC_{50} = 28.330 \mu\text{g/mL}$), H_2O_2 (la $IC_{50} = 84.415 \mu\text{g/mL}$), radicali hidroxil (la $IC_{50} = 35.933-84.775 \mu\text{g/mL}$) și de reducător slab al ionilor metalici. De asemenea, extractul a manifestat o activitate citotoxică potențială ($LC_{50} = 140.02 \mu\text{g/mL}$) împotriva creveților de saramură. Ravi, S. și colab. menționează, că toate aceste activități ale extractelor metanolice din *A. indica* se datorează conținutului ridicat de polifenoli, flavonoide și saponine [115].

După cum s-a menționat mai sus, uleiul esențial de *O. majorana* este una dintre noile surse în care a fost detectat (+)-larixolul **17**. Potrivit lui Sharma, V. și colab., acest ulei volatil se evidențiază printr-o activitate excelentă de inhibiție împotriva speciilor de fungi testate, cu o zonă de inhibiție maximă (ZIM= 37 mm) pe *Trichophyton mentagrophytes*, (ZIM= 31.67 mm) pe *Microsporium gypsiium* și (ZIM= 28.33 mm) pe *Microsporium nannum*, care se datorează în principal constituenților mono- și sesquiterpenici [116].

Ca și în alte cazuri, uleiul volatil din sp. *Dracocephalum* care cresc în Kazahstan sunt surse noi în care, printre alți constituenți, a fost detectat și (+)-larixolul **17**. Probele obținute din toate cele trei specii au prezentat toxicitate letală acută pentru larvele crustaceelor acvatice *Artemia salina* la toate concentrațiile testate (1-10 mg/mL) și activitate antiradicalică scăzută (la 3.51-8.70 %) în comparație cu medicamentul standard - Butilhidroxianisol la ~80%. La fel, în acest caz, Suleimen, Y. și colab. menționează, că activitatea lor se datorează fracțiunii mono-(C₁₀) și sesqui-(C₁₅) terpenice [117].

Cincisprezece compuși izolați de Li, X. și colab. din *H. longistylum* au fost supuși testului MMT separat privind citotoxicitatea pe fibroblaste. Conform rezultatelor testelor (+)-larixolul **17** nu a avut efecte nocive asupra fibroblastelor pulmonare normale de șoarece și nici-o inhibare semnificativă a vitalității [120].

Evaluările activității biologice a uleiului esențial din *Taiwania flousiana* Gaussen. realizate de Liu, H. și colab. a arătat o gamă largă de activități puternice algicide, antifungice, antibacteriene și antioxidante promițătoare [121].

În mod surprinzător, *Croton matourensis* s-a dovedit a fi o nouă sursă de (+)-larixol **17**. Bezerra, F. și colab. au efectuat teste de activitate biologică a extractelor obținute din frunze prin hidrodistilare, cu hexan și SC-CO₂, și au demonstrat, că toate au prezentat activitate antioxidantă la 14 mg/mL (IC₅₀= 1531.34, 2680.11 și 614.73 g extract/g DPPH). S-a menționat, că extractul SC-CO₂ a prezentat potențiale efecte antiinflamatorii și neuroprotectoare asupra ischemiei cerebrale experimentale la șobolani. Toate aceste activități ale extractelor din frunzele de *C. matourensis* pot fi legate de prezența diterpenoidelor oxigenate (37.15-85.62%), în special a (+)-larixolului **17** și manoil oxidului **179** [122].

În ultimele decenii, s-au depus multe eforturi în identificarea entităților chimice care pot controla activitatea TRPC6, un canal cationic neselectiv și permeabil de Ca²⁺, care mediază răspunsurile fiziopatologice în bolile pulmonare și renale. Din seria de preparate ce conțin extracte de plante, o activitate puternică inhibitorie a TRPC6 a manifestat-o cel cu balsam de zadă. Prin testare, constituenții săi principali (+)-larixolul **17** și acetatul de larixil **18** au fost identificați ca blocați ai pătrunderii ionilor de Ca²⁺ și ai curenților ionici prin canalele TRPC6 recombinante activate de diacilglicerol sau de receptori, care prezintă o selectivitate de aproximativ 12 și 5 ori mai înaltă în comparație cele mai apropiate canale TRPC3 și, respectiv,

TRPC7. Inhibarea puternică a TRPC6 recombinant de către acetatul de larixil **18** (IC_{50} = 0.1–0.6 μ M) a fost confirmată pentru semnalele $[Ca^{2+}]$ a canalelor native TRPC6 și asemănătoare în celulele musculare netede ale arterei pulmonare de șobolan stimulate cu diacilglicerol [123].

Urban, N. și colab. a sintetizat modulatori noi în bază de (+)-larixol **17**, care inhibă TRPC6 și a testat potența și selectivitatea pe liniile celulare care exprimă stabil diferite izoforme ale canalului TRP [124]. Cel mai promițător compus a fost larixil *N*-metilcarbamatul **184**, care a afișat o potență favorabilă la o IC_{50} pentru TRPC6 de tip sălbatic la 0.48 μ M, care este de aproximativ 30 de ori mai mare față de TRPC3 și, respectiv, de 5 ori mai mare față de TRPC7.

S-a dovedit, că (+)-larixolul **17** și derivații săi acetilați posedă capacitate de inhibare selectivă a celui de al doilea canal cationic închis al receptorului temporar potențial cationic 6 (TRPC6) comparativ cu izoformele sale apropiate TRPC3 și TRPC7. Haefner, S. și colab. a extins aceste constatări prin diversificarea chimică a (+)-larixolului **17** în poziția C_6 , lanțul lateral C_9 , grupa exometilen C_8 și mixt. Ca rezultat al seriei de teste de screening, Haefner, S. și colab. a raportat larixil *N*-metilcarbamatul **184** ca un blocant eficient al TRPC6 la o valoare IC_{50} de 5.8 nM care este promițător pentru tratamentul translațional al edemului de ischemie-reperfuție pulmonară (LIRE) [125].

Chen, X. și colab. a raportat îmbunătățirea funcției endoteliale la șoarecii martori de tip sălbatic supuși la mTBI după 7 zile de tratament *in vivo* cu acetat de larixil **18**, un inhibitor al canalelor TRPC6 cu o valoare aparentă IC_{50} de aproximativ 0.65 μ M, care este de 10-100 de ori mai mică decât pentru alți membri ai subfamiliei de canale TRPC [126].

Ca o continuare logică a cercetărilor efectuate, o serie de rezultate și-au găsit aplicarea în practică și au fost brevetate de unii dintre autorii citați mai sus, în formă de compoziții cosmetice [127, 128], sau compoziții împotriva infecțiilor cu patogeni oomicetici [129]. Au fost, de asemenea, revendicate procedee de sinteza microbiană *de novo* a sesquiterpenelor sau diterpenelor, inclusiv a (+)-larixolului **17**, folosind bacterii metilotrofe modificate genetic *Myxococcus xanthus* [130, 131].

1.3. Metodele neconvenționale în sinteza organică

Termenul de chimie verde, oferit comunității științifice în 1991 a fost conceput pentru eliminarea sau reducerea substanțelor periculoase, încercând să reducă expunerea oamenilor și a mediului la chimicale. În prezent, mai multe procese verzi sunt aplicate pentru purificarea apei, generarea energiei și fabricarea de electronice, medicamente, materiale plastice și pesticide, printre multe alte bunuri. Ca idee principală, orice substanță chimică posedă proprietăți periculoase, cauzate de structura lor moleculară, care poate fi modificată [132].

Chimia verde se ocupă de procedeele de sinteză conform celor 12 principii cheie, fără sau cu impact negativ redus [133] asupra sănătății umane și a mediului. Ca aceste principii, să fie eficiente, ele trebuie aplicate simultan [134]. O sinteză absolut verde nu există, ca o alternativă,

sinteza ecologică este o definiție mai adevărată, iar principiile chimiei verzi sunt descrise în sursa [135].

Reacțiile verzi sunt deosebit de importante în chimia organică, unde, datorită unui număr mare de procese industriale cu utilizarea substanțelor chimice și solvenților periculoși, pot avea loc poluări grave ale mediului. Tehnicile verzi, în chimia organică, includ reacții de activare a legăturilor C–H, cataliză și sinteza fluoroasă, pe suport solid, bio- și asimetrică, utilizarea apei și a altor solvenți verzi, în special, a lichidelor ionice sau reacțiilor fără de solvenți, microundelor, reacțiilor asistate de ultrasunete sau radiația ultravioletă (UV) și utilizarea reactoarelor cu flux [136]. Metodele verzi sunt aplicate în chimia medicinală și industria farmaceutică, în special pentru obținerea medicamentelor noi și lupta împotriva bolilor tropicale. În general, sinteza verde este dedicată pentru a minimiza efectul substanțelor chimice toxice.

Metodele neconvenționale (nepoluante) sunt folosite mai rar în sinteza organică, cu toate acestea oferă anumite avantaje și beneficii, printre care pot fi menționate eficiența, costurile reduse și faptul, că sunt prietenoase mediului, deci aparțin chimiei verzi.

Dintre metodele neconvenționale frecvent utilizate în sinteza organică pot fi menționate:

- metodele fotochimice, bazate pe transformări chimice prin absorbție de fotoni;
- metodele electrochimice, bazate pe procese redox care decurg sub acțiunea curentului electric;
- metodele asistate de microunde, bazate pe energia electromagnetică.

Fotochimia este un domeniu al chimiei care se ocupă de studiul interacțiunilor dintre lumină și materie sub diferitele ei forme (solid, lichid, gaz), formarea intermediarilor de reacție, precum și formarea produșilor de reacție. Aceasta poate fi privită atât sub aspect științific, ca domeniu de studiu, exprimată în noțiunea de mai sus, dar și ca fenomen fizico-chimic. Din ultimul punct de vedere fotochimia ține de toate transformările chimice pe care le suferă un compus chimic în urma absorbției unui foton. Cele mai multe procese fotochimice încep cu faptul, că substanța absoarbe lumina, ceea ce duce la trecerea electronilor din atomii sau moleculele sale la un nivel de energie mai ridicat - cu alte cuvinte, la tranziția lor într-o stare excitată [137].

Din multitudinea de exemple cunoscute în domeniu fotochimiei, o atenție deosebită merită ergosterolul **185** care este o componentă importantă a membranelor fungice și poate fi ușor transformat în peroxidul său **186** prin fotooxidare cu $^1\text{O}_2$ în prezență de eozină direct în mediul de cultivare Czapeck a speciilor de fungi (Figura 1.34) [138].

Creșterea speciei *Papalauropa immersa* a fost inhibată complet după 3 ore de iradiere cu lumină din domeniul vizibil. Aceste rezultate au sugerat, că prin această transformare componentele membranei plasmatică s-au modificat semnificativ ceea ce a condus la moartea fungilor. Aceasta reprezintă o nouă strategie de dezvoltare a unor agenți antifungici noi, pentru

controlul selectiv a fungilor patogeni sau tratarea micozelor, prin fotooxidarea ergosterolului **185** și analogilor săi.

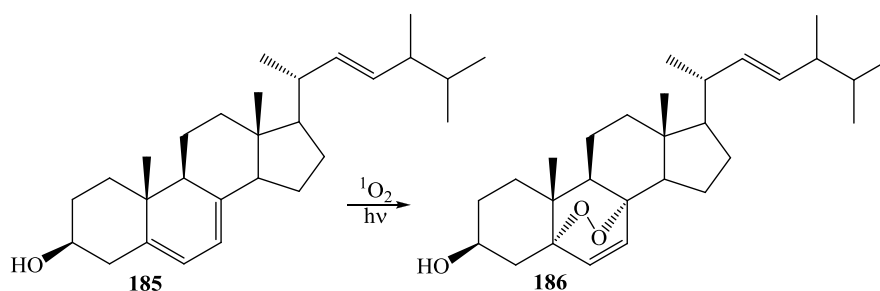


Fig. 1.34. Fotooxidarea sensibilizată a ergosterolului **185**.

Inspirați de bioactivitatea semnificativă a peroxidului de ergosterol, autorii [139] au proiectat și sintetizat patru conjugați fluorescenți **187a–d** ai cumarinei și peroxidului de ergosterol **186** prin combinarea peroxidului cu 7-*N,N*-dietilamino coumarin fluorofor (Figura 1.35). Evaluarea citotoxicității conjugaților **187a–d** sintetizați împotriva a trei linii de celule canceroase umane (HepG2, SK-Hep1 și MCF-7) a arătat, că aceștea s-au localizat și concentrat în principal în mitocondrii, ceea ce duce la o citotoxicitate semnificativ mai crescută în comparație cu peroxidul de ergosterol. În plus, s-a demonstrat, că compusul **187d** suprima formarea, invazia și migrarea coloniilor de celule; induce oprirea fazei G2/M a celulelor HepG2 și crește nivelul intracelular al speciilor de oxigen reactiv (ROS).

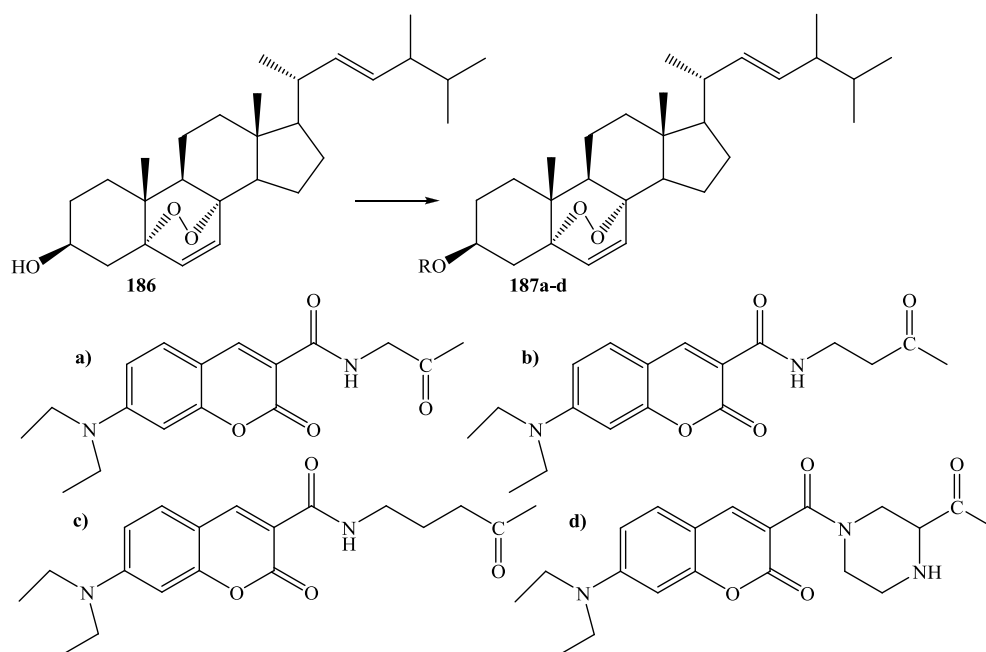
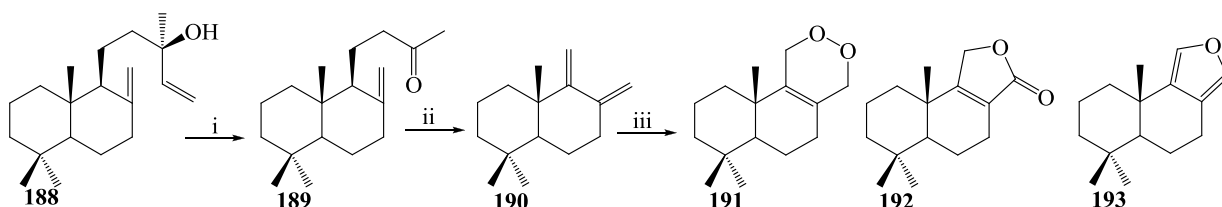


Fig. 1.35. Sinteza conjugaților cumarinei **187a–d** și endoperoxidului de ergosterol **186**.

Anterior (Figurile 1.26 și 1.27) s-a menționat, că degradările fotolitice ale metil cetonelor derivate din diterpenoidele labdanice sunt destul de eficiente ca metodă de obținere a compușilor pentanorlabdanici într-o singură etapă. Rezultate sintetice foarte bune au fost obținute de cercetătorii care au combinat degradarea fotolitică a metil cetonelor menționate cu fotooxidările

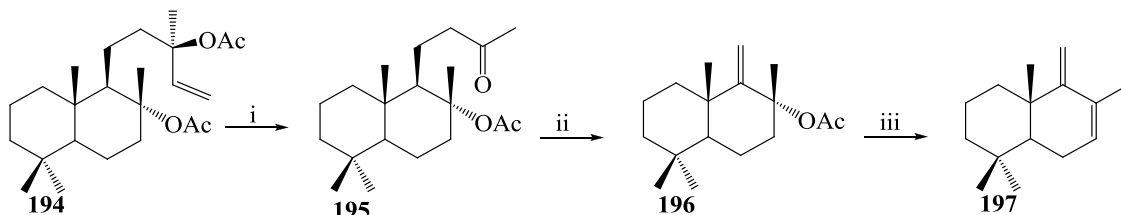
sensibilizate ale compușilor pentanorlabdanici obținuți. Un exemplu în acest sens sunt transformările realizate de Nakano și colab., care au supus fotolizei metilcetona **189** obținută prin oxidarea manoolului **188** (Figura 1.36) [140]. Diena drimanică **190** obținută a fost supusă fotooxigenării în prezență de roz bengal, obținându-se endoperoxidul **191** din care în continuare au fost obținuți confertifolina **192** și eurifuranul **193**.



Reagenți și condiții de reacție: i) KMnO_4 , Me_2CO , 5°C , N_2 , 2 ore; ii) Pentan, hv, -15°C , 5 ore; iii) CCl_4 , O_2 , hv, RB.

Fig. 1.36. Sinteza confertifolinei **192** și eurifuranului **193**.

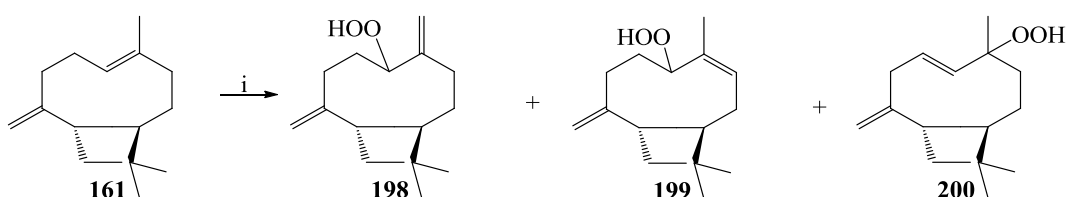
Un alt exemplu de utilizare a reacției Norrish II a fost descris de Vlad, P. și colab., care au obținut drimdiena **197** din diacetatul sclareolului **194** în 3 etape, prin intermediul metil cetonei **195** și acetatului nesaturat **196**. Diena **197** s-a obținut în timpul cromatografiei pe coloană cu silicagel, în rezultatul reacției de eliminare (Figura 1.37) [141] Transformările chimice realizate în baza drimdieni **197** sunt descrise în Capitolul II al prezentei lucrări.



Reagenți și condiții de reacție: i) 1. MeOH/DCM , O_3 , -60°C , 2 ore; 2. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, MeOH , t.c., 40 ore; ii) Hexan, hv, 5°C , N_2 , 2 ore; iii) SiO_2 .

Fig. 1.37. Sinteza drimdieni **197** din diacetatul sclareolului **194**.

Nu este deloc neglijabilă importanța hidroperoxizilor care pot fi obținuți prin metoda fotooxidării sensibilizate. Deseori, hidroperoxizii manifestă activități biologice care depășesc substanțial compusul mamă. O confirmare în acest sens a fost publicată de autorii [142] care au comparat activitatea antibacteriană a β -cariofilenului **161** și a produselor sale de fotooxidare sensibilizată **198-200** (Figura 1.38).

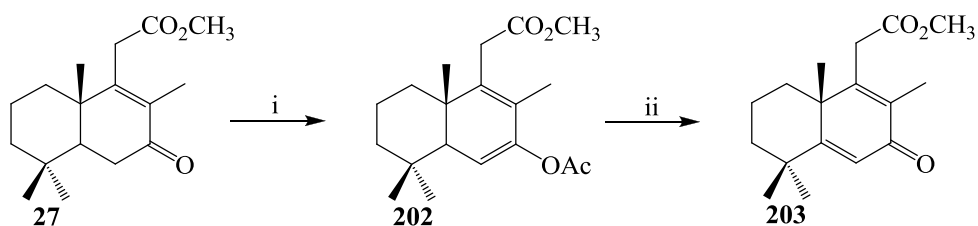


Reagenți și condiții de reacție: i) O_2 , hv, RB, MeCN , 24 ore.

Fig. 1.38. Fotooxidarea sensibilizată a β -cariofilenului **161**.

Activitatea antimicrobiană a probelor a fost determinată prin metoda de difuzie a discului de agar. Produsele de fotooxidare a β -cariofilenului **161** au manifestat o activitate selectivă mai puternică împotriva speciilor *Streptococcus aureus* și *Vibrio parahaemolyticus*, în comparație cu cea a β -cariofilenului **161**, din cele cinci specii testate. Activitatea 5- β -hidroperoxicariofil-3(4),8(13)-dienei **199** a fost ceva mai mare decât cea a izomerilor **198** și **200**. Rezultatele sugerează, că activitățile antibacteriene ale β -cariofilenului împotriva *S. aureus* și *V. parahaemolyticus* ar putea fi îmbunătățite prin fotooxidare sensibilizată, iar produsele de oxidare pot fi utilizați în calitate de agenți antimicrobieni.

Un caz particular îl reprezintă fotooxidările sensibilizate ale sistemelor dienice substituie. În aceste cazuri, precum a fost demonstrat de Vlad, P. și colab. [143], nu are loc cicloadiția [2+4] a oxigenului singlet, dar decurge gehidrogenarea fotooxidativă sensibilizată cu formarea unor sisteme α,α -dienonice. Pe exemplul cetoesterului **27**, inițial transformat în enolacetatul său **201** și supus reacției de fotooxigenare în condițiile descrise în Figura 1.39, contrar așteptărilor, în locul endoperoxidului dorit s-a obținut dienona **202** cunoscută, cu un randament de 90%.

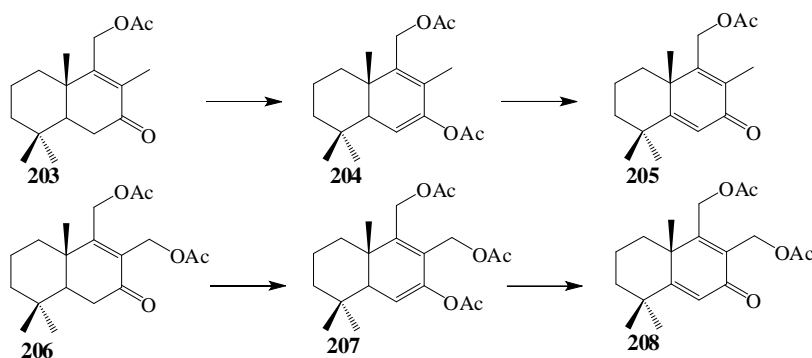


Reagenți și condiții de reacție: i) Acetat de *i*-propenil, Ar, *p*-TsOH, reflux, 3 ore;

ii) O₂, CCl₄, hv, H₂tpp, 5 ore.

Fig. 1.39. Dehidrogenarea fotooxidativă sensibilizată a enolacetatului **201**.

În continuare, au fost realizate transformări în condiții identice în seria pentanorlabdanică, pe enolacetații **204**, **207** și **210**. În toate cazurile au fost obținute α,α -dienone, precum **205**, **208** și **211** (5,6-dehidro-7-cetoizodrimenina) cu randamente de 63%, 53% și 69%, respectiv (Figura 1.40).



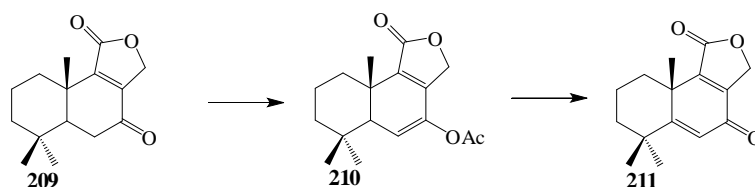


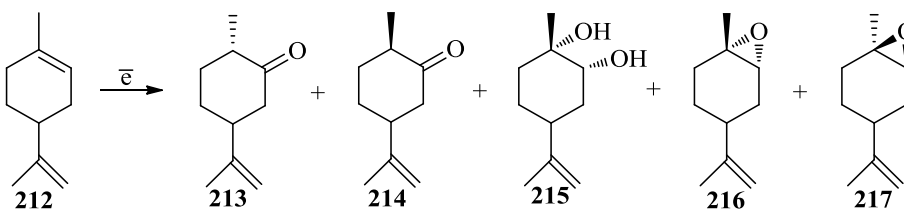
Fig. 1.40. Reacții de dehidrogenare fotooxidativă sensibilizată în seria pentanorlabdanică.

Sintezele noi, realizate după anul 2006 și care se bazează pe reacții fotochimice sunt prezentate în [Capitolele II și III](#).

În continuare vor fi prezentate sinteze cunoscute care au la bază metode electrochimice, în special oxidarea anodică. Procesele de oxidare ale compușilor organici necesită condiții experimentale speciale, precum temperatura și presiunea ridicată, și agenți oxidanți, care în majoritatea cazurilor formează produse secundare nocive, capabile să polueze mediul înconjurător.

Transformările electrochimice atrag tot mai mult interesul cercetătorilor, grație faptului, că se bazează pe metode prietenoase mediului, deoarece electronii sunt reactivi ecologici în comparație cu agenții convenționali de oxidare [144]. Un exemplu clasic în acest sens poate servi bine-cunoscuta reacția Kolbe, în rezultatul căreia se formează legături noi carbon-carbon.

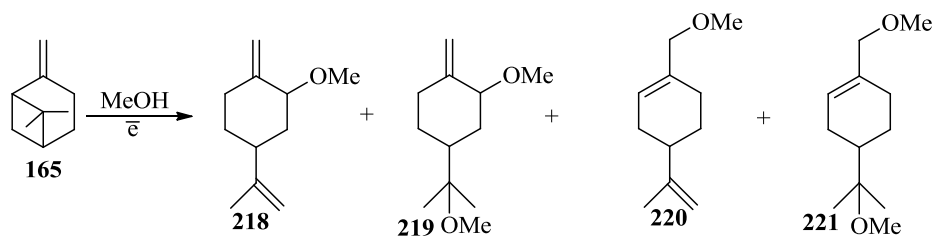
În multe cazuri, în calitate de obiecte de studiu potrivite pentru transformările electrochimice sunt preferate monoterpenoidele, care au moleculele aparent mici, dar care dețin majoritatea funcțiilor întâlnite în moleculele complexe. Un exemplu în acest sens îl reprezintă limonenul **212**, care a fost supus electrooxidării într-un amestec de THF/H₂O (25:1) și NaClO₄ în calitate de oxidant de către cercetătorii spanioli [145]. În rezultatul oxidării anodice, din limonenul **212** au fost sintetizate dihidrocarvona **213** (35%), izodihidrocarvona **214** și hidroxineodihidrocarveolul **215** împreună cu urme de epoxizi enantiomeri **216** și **217** ([Figura 1.41](#)).



Reagenți și condiții de reacție: i) THF/H₂O, NaClO₄, e.

Fig. 1.41. Produși de oxidare anodică a limonenului **212**.

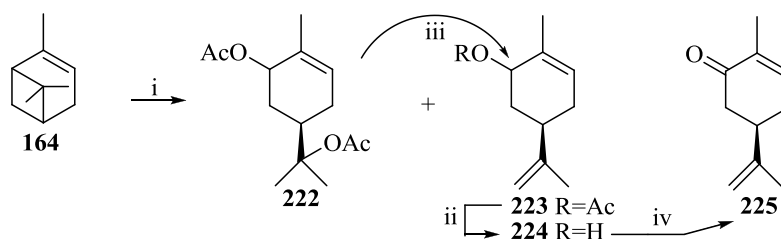
Autorii japonezi au realizat oxidarea anodică a β -pinenei **165** în condițiile descrise în [Figura 1.42](#) [146]. După izolarea și caracterizarea produselor de reacție s-a demonstrat, că electrooxidarea decurge cu deschiderea ciclului, în rezultat, obținându-se următoarele produse de substituție alilică: 2-metoxi-*p*-menta-1(7),8-diena **218** (2.5%), 2,8-dimetoxi-*p*-menta-1(7)-ena **219** (7.4%), 7-metoxi-*p*-menta-1,8-diena **220** (14.7%) și 7,8-dimetoxi-*p*-menta-1-ena **221** (23.4%).



Reagenți și condiții de reacție: i) MeOH, Et₄NOTs, \bar{e} .

Fig. 1.42. Produși de oxidare anodică a β -pinenului **165**.

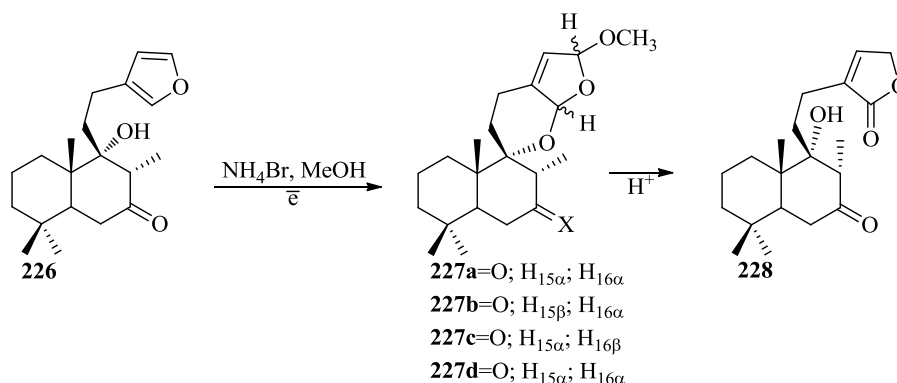
Sinteza sesquiterpenei criptomerlona a fost realizată de Macaev, F. și colab. în bază de α -pinen **164** [147]. Etapa cheie a acestei sinteze a fost reacției de oxidare anodică a monoterpenei **164** în mediu de AcOH/Ac₂O și prezență AcONa în calitate de electrolit. În rezultat s-au obținut diacetații epimerici ai sobrerolului **222** (30.0%), acetații epimerici ai carveolului **223** (23.0%) și carveolul **224** (12.0%) (Figura 1.43). O cantitate suplimentară de acetați **223** au fost obținuți prin deacetilarea compușilor **222**, iar carvona **225** prin oxidarea alcoolilor **224** în condițiile indicate în Figura 1.43.



Reagenți și condiții de reacție: i) Ac₂O, AcOH, AcONa, \bar{e} , 120 ore; ii) NaOH (10%), EtOH, t.c., 48 ore, 95%; iii) Ac₂O, reflux, 8 ore; iv) MnO₂, CDM, 24 ore, 70%.

Fig. 1.43. Produși de oxidare anodică a α -pinenului **164**.

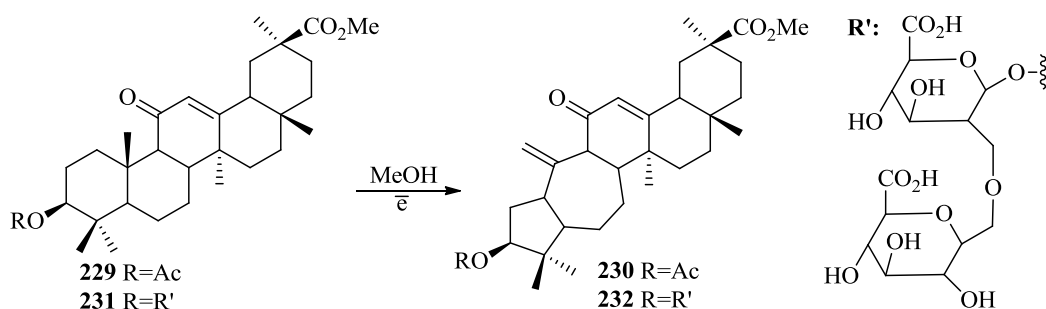
Oxidarea anodică a hispanolonei **226**, o diterpenoidă naturală abundentă cu proprietăți antiinflamatorii pronunțate, a condus la amestecul de compuși spiro-tetraciclici **227a-d** ca produși de adiție intramoleculară simultană a grupei hidroxil la atomul de C₁₆ și a grupei metoxi la cel C₁₅ din inelul furanic [148]. Reacția secundară de cataliză acidă lentă a produsului de reacție, a condus la un derivat α -butanolidic nedescris anterior *izo*-leopersina G **228** (Figura 1.44).



Reagenți și condiții de reacție: i) MeOH, NH₄Br, \bar{e} .

Fig. 1.44. Produși de oxidare anodică a hispanolonei **226**.

Oxidări anodice au fost realizate și în seria triterpenoidelor cu schelet oleananic în condițiile descrise în [Figura 1.45](#). Autorii au realizat asemenea transformări pe exemplul 3-O-acetil metil gliciretatului **229** și 3-O-glucuril metil gliciretatul **231** [149]. Spre deosebire de cazurile descrise mai sus, pe aceste modele, decurge oxidarea electrochimică intramoleculară C₁₁-carbonil-mediată care produce rearanjare a ciclurilor A și B ale scheletului triterpenic din moleculele compușilor **229** și **231** într-un sistem A-nor-B-homotriterpenic din moleculele compușilor **230** și **232**, care au fost obținuți cu randamente de 72 și 65%, respectiv.

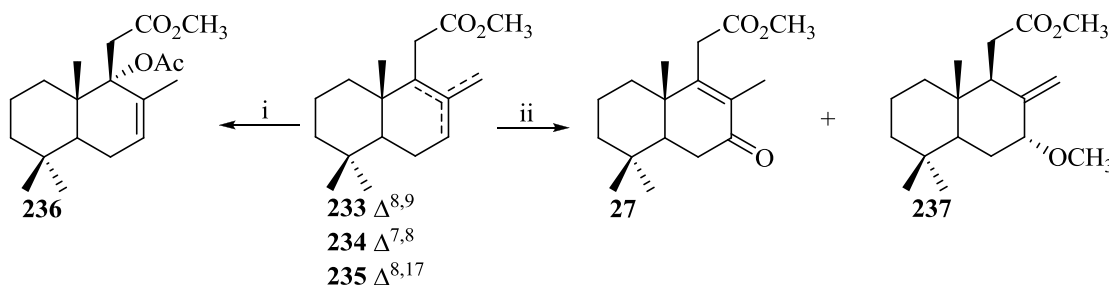


Reagenți și condiții de reacție: i) AcOH, Et₃N, \bar{e} , 5-10°C, 10 ore.

Fig. 1.45. Produși de oxidare anodică a triterpenoidelor oleananice **229** și **231**.

Vlad P. și colab. [54] au realizat oxidări anodice pe substratele tetranorlabdanice raportate în prezenta lucrare, mai exact pe amestecul de esteri metilici ai acizilor biciclohomofarnesenici **233-235**. Aceștea au fost electrooxidați în condițiile descrise în [Figura 1.46](#). În cazul când s-a folosit un amestec de acid și anhidridă acetică, iar în calitate de electrolit acetatul de sodiu, din amestecul de reacție a fost izolat acetatul nesaturat **236**, obținut cu un randament de 51%.

Oxidarea anodică realizată în metanol cu folosirea percloratului de litiu în calitate de oxidant a condus la cetoesterul **27**, produs majoritar (63%) și metoxi-esterul **237**, produs minor obținut cu randament de 9% ([Figura 1.46](#)). De menționat, că această transformare a fost studiată detaliat, cu separarea tuturor produselor de reacție, caracterizarea lor și stabilirea mecanismului de formare a acestora, iar datele recente sunt descrise în [Capitolul II](#).



Reagenți și condiții de reacție: i) AcOH, Ac₂O, NaOAc, \bar{e} , t.c., 12 ore; ii) MeOH, LiClO₄, \bar{e} , t.c., 3 ore.

Fig. 1.46. Oxidarea anodică a esterilor metilici ai acizilor biciclohomofarnesenici **233-235**.

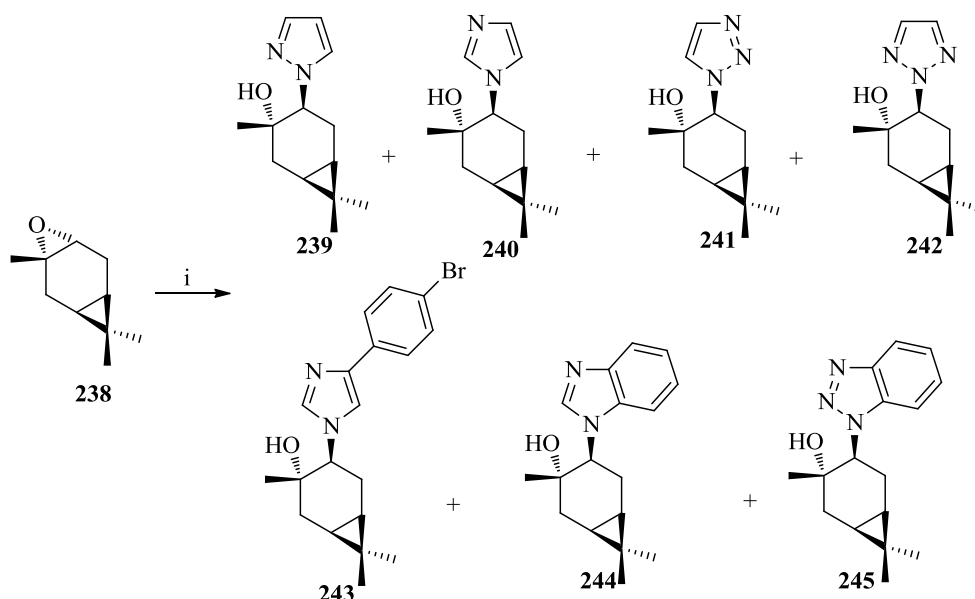
Iradieră cu microunde a revoluționat sinteza organică, deoarece moleculele noi pot fi construite în fracțiunile din timpul necesar pentru metodele de încălzire termică convenționale.

Ca urmare, această metodă verde de încălzire, bazată pe conducție și polarizare dipolară a devenit un instrument valoros care a accelerat procesele de cercetare și dezvoltare a structurilor noi. Au fost raportate serii de compuși organici obținuți prin aplicarea acestui procedeu economic, eficient, rapid și curat, recunoscut în prezent ca un instrument neconvențional în chimia sintetică și care a adus o contribuție esențială în sinteza organică [150]. Energia microundelor este o radiație neionizantă, care nu influențează structura moleculară a compușilor. Interacțiunea microundelor cu o substanță depinde de constanta sa dielectrică, astfel încât *N,N*-dimetilformamida (DMF), metanolul, acetona, apa se încălzesc rapid la iradiere cu microunde, spre deosebire de CCl₄, toluen sau hidrocarburile alifactice. Energia electromagnetică, fiind transformată în căldură, conduce la interacțiunile dintre compuși. Componentele de reacție și iradierea cu microunde sunt într-o interacțiune directă, deci este nevoie de o minimă energie pentru încălzirea acestora, fără a extinde procesul asupra materialului din care este fabricat cuptorul [151]. De aceea, profilele de temperatură ale încălzirii convenționale și ale celei cu microunde sunt diferite, adică în cazul iradierii, interiorul este fierbinte, iar suprafața este mai rece. Încalzirea este uniformă și are loc volumetric, în toată proba; transferul de căldură necesită energie mai mică datorită conducției termice în interiorul probei. Încălzirea cu microunde este aproape instantanee, foarte rapidă, datorită transferului rapid „energie MW — căldură”, și poate fi oprită imediat printr-o simplă oprire a echipamentului MW. În plus, încălzirea MW este selectivă, deoarece reactivii au o capacitate distinctă de a fi încălziți cu MW, permițând, de exemplu, încălzirea punctelor active dintr-o probă în locul încălzirii probei întregi [152].

Încălzirea MW are, printre altele, următoarele avantaje, în comparație cu încălzirea convențională: încălzirea uniformă a amestecului de reacție, eficiența înaltă a încălzirii, viteza sporită a proceselor chimice, suprimarea reacțiilor chimice secundare nedorite, puritatea înaltă a produselor de reacție, pierderi mai mici de căldură, reproductibilitatea avansată, cost redus al operațiunilor, probabilitatea redusă de formare a deșeurilor, volume mici de solvenți organici sau lipsa lor. În general, pentru a evita încălzirea rapidă necontrolată a solventului și exploziile violente, sunt preferate reacțiile asistate de MW fără solvenți. Precursorii pot fi adsorbiți pe suporturi anorganice, transparente pentru microunde (argile montmorilonite, zeoliți, ceramica, Al₂O₃, SiO₂) sau, dimpotrivă, care posedă o absorbantă MW puternică (de exemplu, grafitul). Aceste suporturi pot conține și reactivi sau catalizatori suplimentari. Reacțiile fără solvenți și asistate de MW pe suporturi anorganice activate la temperaturi relativ scăzute au arătat anumite avantaje în procesele de reducere și oxidare, de protecție și protecție, condensare, rearanjare, sinteză heterociclică etc. conducând la produse importante.

În prezent reacțiile asistate de microunde sunt utilizate în majoritatea domeniilor chimiei, inclusiv chimia compușilor naturali. Un exemplu în acest sens pot servi reacțiile de scindare stereoselectivă a ciclului epoxidic al (*E*)-epoxi carenei **238**, un intermediar de sinteză important,

sub acțiunea unor agenți nucleofili precum sărurile de sodiu ale aminelor heterociclice imidazol, pirazol, 1*H*-1,2,3-triazol, 4-(4-bromofenil)-1*H*-imidazol, benzotriazol, benzimidazol și la iradiere cu microunde, care conduc la alcoolii *bis*-heteroatomici vicinal **239-245** care sunt niște reagenți chirali promițători (Figura 1.47) [153].



Reagenți și condiții de reacție: i) $R-N^+Na^-$, MeOH, MW, 135°C, 2 ore.
Fig. 1.47. Sinteze asistate de microunde în baza epoxi carenei **238**.

Există multe studii care confirmă avantajele reacțiilor asistate de microunde în comparație cu încălzirea convențională. Dintre ele pot fi menționate sintezele unor compuși azaheterociclici cu diverse aplicații în chimia medicinală [154]. Interesante din acest punct de vedere sunt sintezele unor derivați steroidici cu unități 1,3,4-oxadiazolice, care au manifestat proprietăți citotoxice pronunțate pe liniile de celule canceroase HeLa, MCF7, A2780 și A431, în special pe prima, mai înaltă decât ciplatina [155]. Ciclocondensarea 17 β -*N*-acilhidrazonelor **246a-c** și **247a-c** în condițiile descrise în Figura 1.48 a condus la oxadiazolii **248a-c** și **249a-c**, în intervale de timp scurte și randamente sporite în cazul iradierii cu microunde.

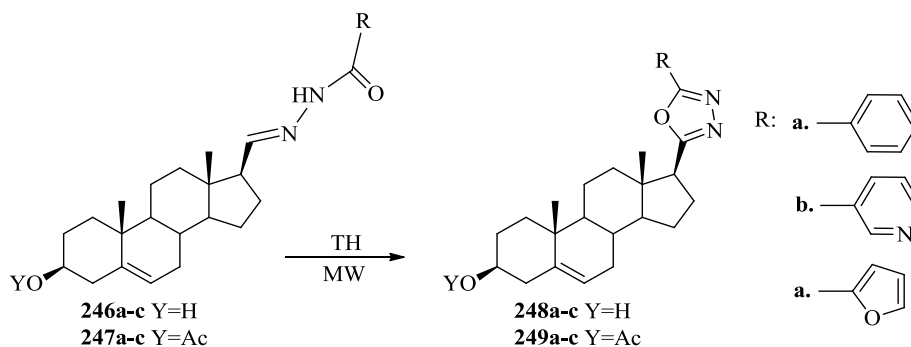


Fig. 1.48. Sinteze asistate de microunde în seria steroidică.

Scindarea epoxidului steroidic **250** sub acțiunea unor reagenți azaheterociclici și la iradiere cu microunde a condus la hibridii moleculari **251a-h** care au manifestat activitate

antibacteriană moderată împotriva speciilor *Escherichia coli*, *Pseudomonas syringae*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris* și *Stafilococcus aureus* (Figura 1.49).

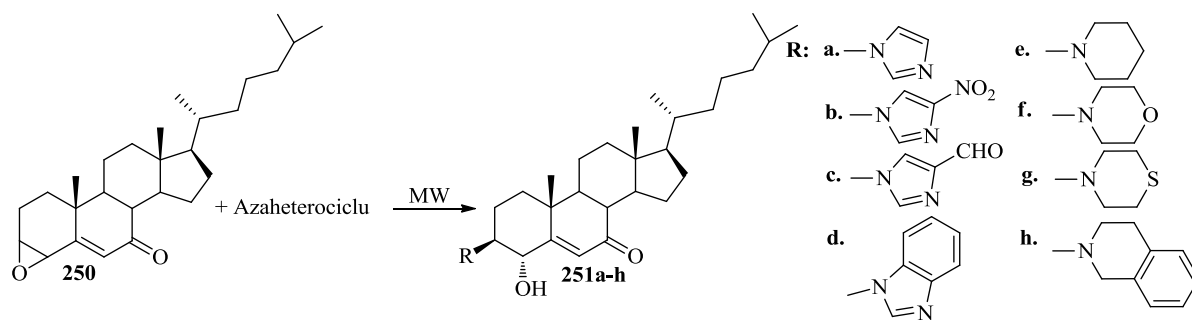


Fig. 1.49. Hibrizi moleculari steroid-azaheterociclici obținuți prin sinteze asistate de microunde.

Cerințele industriei farmaceutice moderne se schimbă într-un ritm alert, făcând ca proiectarea medicamentelor să fie dependentă de sinteza organică de viteză mare. Din acest motiv, în ultimii ani, în laboratoarele de chimie medicinală au fost introduse diferite tehnologii noi pentru a îmbunătăți productivitatea. Printre acestea se regăsesc și sintezele organice asistate de microunde, care sunt esențiale în sinteza rapidă a compușilor cu activități biologice noi sau îmbunătățite. Devine clar, că iradierea cu microunde este un instrument fundamental pentru optimizarea etapelor cheie în sinteza compușilor țintă în domeniul descoperirii medicamentelor noi cu diverse utilizări terapeutice [156]. Mutter și colab. au sintetizat derivați antrachinonici **252a-d** care s-au dovedit a fi antagoniști competitivi a receptorilor plachetari P2Y12 și pot fi folosiți în calitate de remedii antitrombotice (Figura 1.50). Etapa cheie, reacția de cuplare Ullmann catalizată de cupru a fost realizată în condiții de iradiere cu microunde la 80-120°C timp de 5-20 minute.

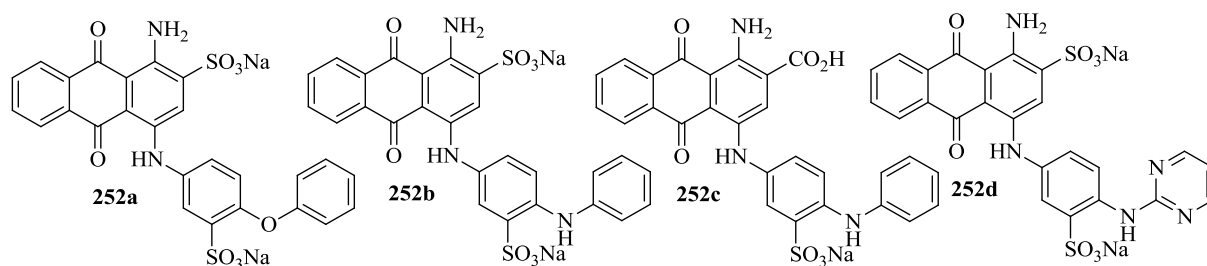


Fig. 1.50. Derivați antrachinonici cu proprietăți antitrombotice obținuți prin sinteze asistate de microunde.

Metoda a fost folosită și pentru sinteza unor derivați piridinici dicarbonitrili **253a,b** într-o singură oră la 90°C, în formă pură și un randament cu 15% mai înalt în comparație cu metoda clasică (Figura 1.51). Acești compuși au manifestat o activitate împotriva infecțiilor neurodegenerative comparabilă cu compusul de referință, dar nu au suferit din cauza problemelor de citotoxicitate observate la cel din urmă [157].

Un studiu comparativ al metodelor de sinteză realizat de Supuran și colab., a confirmat eficiența sporită a iradierii cu microunde în sinteza unui compus nou **254**, activitatea căruia este

mai înaltă decât cea a preparatului Sildenafil, folosit în tratamentul disfuncțiilor erectile [158] (Figura 1.51).

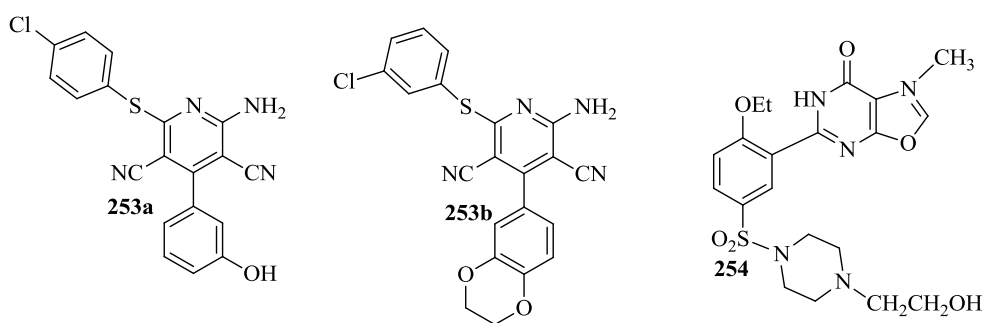


Fig. 1.51. Compuși bioactivi obținuți prin sinteze asistate de microunde.

În tendința de a obține compuși noi cu acțiune analgezică și anti-inflamatorie autorii au sintetizat compușii 5-trifluorometil-4,5-dihidro-1*H*-pirazolici 3- substituți **255** și 4-substituți **256** în condiții de iradiere cu microunde cu randamente de 82-96% (Figura 1.52) [159]. Conform autorilor compușii menționați au manifestat acțiune analgezică promițătoare.

Iradieră cu microunde a fost folosită și pentru sinteza unor derivați purinici noi **257** și **258** cu activitate anticancer pronunțată împotriva liniei de celule canceroase umane MCF-7, care s-a dovedit a fi mai înaltă decât cea a compusului de referință Paclitaxel (Taxol®) (Figura 1.52) [160].

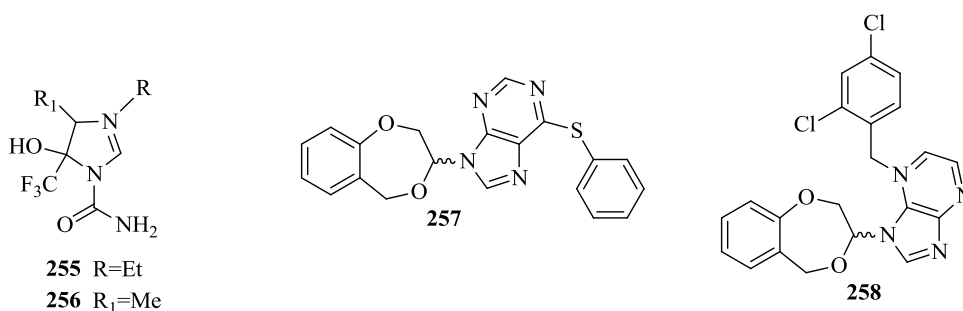


Fig. 1.52. Compuși cu proprietăți analgezice și citotoxice obținuți prin sinteze asistate de microunde.

Unele transformări chimice asistate de microunde, în seriile de compuși tetra- și pentanorlabdanici sunt descrise în capitolele următoare, împreună cu alte metode neconvenționale, precum transformările fotochimice și electrochimice.

1.4. Studii fitochimice și biologice recente asupra surselor vegetale de interes.

Plantele și produsele vegetale în toate timpurile au avut o importanță majoră pentru oameni, oferindu-le toate cele necesare pentru viață. Civilizația umană la rândul său, prin eforturi mentale și fizice a schimbat lumea vegetală, dezvoltând agricultura prin crearea soiurilor, a procedurilor de cultivare noi și găsirea unor remedii terapeutice. Progresul științei se datorează curiozității umane, tendinței de a înțelege lumea înconjurătoare și plantelor ca un obiect particular de studii. Odată cu trecerea la epoca contemporană și dezvoltarea tehnologiei, curiozitatea oamenilor cu privire la detaliile extractelor din plante a crescut. Aceasta a dus la

începerea unei noi ere fitochimice. Până la începutul secolului al XIX-lea, comunitatea științifică era destul de entuziasmată de investigarea constituenților chimici ai plantelor. Cu ajutorul tehnicilor chimice fundamentale de separare, savanții au putut izola mai multe fitomolecule de importanță farmacologică. Secolele XX și XXI au oferit un impuls suplimentar în cercetarea și dezvoltarea fitochimiei, care a dat câteva fitomolecule de o importanță imensă pentru știința medicală. Cu toate, că până în prezent, omenirea a acumulat cunoștințe vaste despre lumea vegetală, procesul de cercetare în acest domeniu continuă și se desfășoară dinamic [161]. Au apărut domenii, ca fitochimia computațională, o tehnică modernă care utilizează progresele tehnicilor și metodelor de calcul, fiind utilizată în prezent de cercetători și fitochimiști pentru a studia componentele fitochimice ale plantelor și valorile acestora pentru umanitate, în special în ceea ce privește beneficiile lor pentru sănătate. Până acum, din cauza complexității fitochimice, studierea componentelor se desfășura cu multe provocări, limitări și o durată extinsă a cercetării. În prezent, cu instrumentele și bazele de date disponibile ale fitochimiei computaționale, investigația fitochimică s-a extins și s-a reorientat pentru a corespunde cerințelor curente ale omenirii. Cu ajutorul tehnicilor de calcul și modelelor matematice de efectuare a extracțiilor, izolarilor, determinării structurii și testării bioactivității, toxicității și predicțiilor, cercetătorii pot obține informații detaliate despre substanțele fitochimice și pot optimiza abordările de lucru [162].

Republica Moldova se găsește în topul producătorilor de mere, fructe de pădure, plante medicinale și aromatice, dar se mai evidențiază printr-o floră bogată și variată. Producția de calitate obținută din aceste surse este recunoscută și apreciată în multe țări ale lumii. Din păcate însă, spre deosebire de ultimile, în R Moldova studiile fitochimice sunt realizate destul de rar.

Programul de ocrotire a sănătății din țările europene indică faptul, că alimentația oamenilor, și în special a copiilor de vârsta școlară, trebuie completată cu produse vegetale bogate în vitamine, minerale și numeroși compuși bioactivi, merele fiind preferate în această privință [163]. Conștientizarea de către consumatori a relației alimente-sănătate a dus la o creștere a cererii pentru consumul de alimente bogate în antioxidanți datorită efectului preventiv împotriva multor boli. Multe studii au asociat merele și nutrienții acestora cu influența pozitivă asupra sănătății umane [164].

Cercetările științifice au demonstrat, că compușii fenolici și triterpenici biologic activi din mere posedă proprietăți antiinflamatorii [165] și efect protector împotriva neurodegenerării și bolii Alzheimer [166], precum și reducerea riscului de boli cardiovasculare, pulmonare, cancer colorectal și diabet de tip II [167, 168].

S-a demonstrat, că compușii fenolici se formează în plante în formă de glicozide sau esteri ai acizilor carboxilici, iar merele conțin cel mai mare număr de compuși fenolici liberi, comparat cu alte fructe comestibile [167]. Compușii fenolici din mere pot fi împărțiți în mai

multe grupe: acizi hidroxibenzoici și hidroxicinamici, flavonoli, dihidrochalcone, și antociane [169]. Flavonolii și antocianele se găsesc de obicei în epicarp (coajă), în timp ce flavanolii, dihidrochalconele și acizii hidroxicinamici sunt polifenolii majoritari localizați în mezocarpul (pulpa) merelor [170]. Concentrația compușilor fenolici individuali și a acizilor triterpenici în mere este influențată de soi, de maturitatea fructelor, de momentul recoltării, de tipul de agricultură, de depozitare, dezvoltarea infecțiilor, condițiile meteorologice și condițiile pedoclimatice [167, 171, 172].

Triterpenenoidele pentaciclice, inclusiv acizii ursolic și oleanolic, sunt răspândite în principal în cerurile cuticulare care acoperă suprafețele diferitelor organe ale plantelor, cum ar fi tulpina, scoarța sau frunza, în stratul intracuticular al epicarpului fructelor, localizat sub ceara epicuticulară și joacă un rol important în protecția acestora [173-175]. Studiile referitoare la răspândirea acizilor oleanolic și ursolic în plantele medicinale [176], fructele de pădure, și contribuția acestora asupra proprietăților farmacologice sunt raportate în mod constant [177, 178].

Popularitatea medicamentelor pe bază de plante medicinale este legată de accesibilitatea, eficacitatea terapeutică, efectele toxice scăzute și costul relativ mic [179]. Utilizarea medicamentelor pe bază de plante și a suplimentelor a crescut enorm în ultimele decenii, aproximativ 80% din populația lumii se bazează pe ele ca pe o parte a asistenței medicale primare [180, 181]. În prezent, utilizarea plantelor medicinale în industria farmaceutică se extinde anual prin introducerea de noi specii în formulele preparatelor medicinale [182, 183]. Plantele medicinale și fructele de pădure se disting printr-o compoziție chimică complexă, și compușii triterpenici joacă un rol deosebit în șirul de metaboliți.

Cea mai importantă specie etero-oleaginoasă cultivată în R Moldova pentru uleiul volatil de calitate este levănțica (*Lavanda angustifolia* Mill.). Un dezavantaj al procesului de hidrodistilare îl constituie acumularea unor cantități mari de deșeuri vegetale, care în prezent nu sunt utilizate. Datele din literatură relevă variații mari ale conținutului de ulei volatil de levănțică, cu valori cuprinse între 0.5 și 6.25% în cazul uleiului esențial obținut din inflorescențe proaspete și uscate [184]. Monoterpenoidele oxigenate predomină în uleiul volatil de levănțică și conținutul acestora variază între 36.33 și 92.90% [184].

Unele produse secundare, de exemplu, tescovina de mere sau deșeurile solide, care rezultă după hidrodistilarea plantelor etero-oleaginoase ar putea fi considerate o sursă de compuși biologic activi precum acizii ursolic și oleanolic. În plus, apele florale au diverse aplicații datorită proprietăților aromatice și antimicrobiene [185-189].

În flora R Moldova există numeroase specii care nu au fost, sau sunt puțin studiate. Una dintre ele este năpraznicul (*Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip.) (syn.: *Pyrethrum corymbosum* (L.) Scop., *Chrysanthemum corymbosum* L.), originar din Europa, care în prezent

este răspândit în toată Emisfera nordică (Europa, Asia temperată, Africa de Nord și America) [190]. În flora spontană a R Moldova gen. *Tanacetum* L. este reprezentat de 4 specii, inclusiv *T. corymbosum*.

Au fost efectuate numeroase studii privind compoziția chimică a uleiurilor volatile și activitățile biologice ale speciilor din gen. *Tanacetum* [191-193]. Spre deosebire de alte specii, năpraznicul este mai puțin studiat. Până în prezent au fost raportate activitatea antimicrobiană a uleiului său esențial, activitățile anticoagulantă și antifibrinolică a extractelor apoase și cloroformice din plante [194]. Recent, activitățile antimicrobiene, antioxidante și citotoxice ale extractului metanolic obținut din plantele de *T. corymbosum* au fost raportate [195]. În ciuda faptului, că plantele de năpraznic sunt utilizate în mod activ în scopuri medicinale, în literatura de specialitate lipsesc datele cu privire la compoziția lor minerală.

Chiar dacă metodele convenționale de extracție, inclusiv macerarea, percolarea și extracția Soxhlet, sunt încă folosite pentru extracția produselor naturale din diferite surse vegetale [196], unele metode de extracție moderne și mai ecologice, cum ar fi extracția cu ultrasunete, extracția cu fluide supercritice, extracția cu lichide sub presiune și extracția asistată de microunde sunt aplicate tot mai frecvent [197, 198]. Pentru izolarea unui anumit grup de compuși, selectarea solventului de extracție în funcție de solubilitatea compușilor și optimizarea condițiilor de extracție reprezintă pași esențiali pentru dezvoltarea procedeelelor eficiente de extracție [199].

Metodele raportate pentru analiza acizilor triterpenici sunt electroforeza capilară, cromatografia de lichide de înaltă performanță cu detecție UV, ELSD sau MS și cromatografia de gaze [200].

Toate metodele, procedeele și utilajele menționate sunt folosite în prezent pentru efectuarea unor studii fitochimice moderne, relevante și informative, asupra unor specii, produse derivate din ele sau deșeuri, care pot fi valorificate.

1.5. Concluzii la Capitolul 1.

În acest capitol sunt trecute în revistă 200 surse bibliografice, selectate în urma unui studiu aprofundat al literaturii din domeniul chimiei compușilor naturali. El include date științifice recente privind sintezele realizate în bază de (-)-sclareol **16**, inclusiv și cele ale compușilor norlabdanici hibridi, publicate din 2013 până în prezent, dar și surse referitoare la sintezele realizate în bază de (+)-larixol **17** și acetat de larixil **18**, publicate începând cu anul 2000.

Un subcapitol separat este consacrat informațiilor despre utilizarea metodelor de sinteză neconvenționale (foto- și electrochimice, iradierea cu microunde) în sinteza organică, ca alternativă a celor convenționale, publicate în ultimii 15 ani. Aceste informații prezintă o fundamentare teoretică și o justificare a utilizării practice consistente a metodelor neconvenționale în **Capitolele II, III și IV**, care includ rezultatele originale.

În prezent, una dintre preocupările majore ale cercetătorilor din domeniu sunt studiile fitochimice. În acest Capitol sunt prezentate exhaustiv publicațiile recente ce descriu rezultatele studiilor fitochimice ale uleiurilor volatile sau extractelor din specii de conifere sau angiosperme, în care au fost identificați sau cuantificați, împreună cu alți metaboliți secundari, (+)-larixolul **17** și acetatul său **18**. În baza surselor analizate, se poate concluziona, că în ultimele decenii în domeniul chimiei (+)-larixolului **17**, balanța s-a înclinat de la studiile fundamentale în direcția aplicațiilor practice, precum determinarea compoziției chimice și testarea activității antioxidante sau antimicrobiene *in vitro* ale uleiurilor volatile, extractelor, compușilor izolați și derivaților de sinteză, sau elaborarea unor preparate, fapt confirmat de brevetele de invenție recente, citate în acest Capitol.

În baza analizei bibliografice a fost stabilit *scopul* și *obiectivele principale* ale prezentei lucrări.

Unul dintre obiective prevede sinteza analogilor naturali, compușilor norlabdanici cu funcționalizare avansată și dezvoltarea unei direcții noi de cercetare în chimia (-)-sclareolului **16**, anume sinteza diazinelor, 1,2,4-triazolilor, 2-amino-1,3-tiazolilor, 1,3,4-oxadiazolilor și 1,3,4-tiadiazolilor hibridi, prin metode clasice și neconvenționale.

Un alt obiectiv al acestei lucrări, bazat pe studiul bibliografic, include sinteza analogilor naturali și a compușilor norlabdanici cu funcționalizare avansată în bază de (+)-larixol **17** și acetat de larixil **18**, inclusiv prin metode clasice și neconvenționale. De menționat, că ambele obiective au fost realizate în totalitate, iar rezultatele obținute, metodele de sinteză și cercetare utilizate sunt descrise în **Capitolele II, III și IV**.

Următorul obiectiv al tezei, elaborat în baza analizei bibliografice, include caracterizarea fitochimică a merelor, fructelor de pădure, plantelor medicinale, aromatice și etero-oleaginoase locale, compoziția cărora la moment este studiată sumar. Datele identificării și cuantificării compușilor monoterpenici, sesquiterpenici și diterpenici, a acizilor triterpenici oleanolic și ursolic, dar și a acizilor fenolici, și a flavonoidelor sunt descrise în **Capitolul V**.

Printre obiectivele lucrării se numără testarea *in vitro* a compușilor de sinteză și a extractelor obținute din sursele vegetale studiate. Datele testărilor, dar și discuțiile privind relația structură-activitate a compușilor de sinteză bioactivi și rezultatele andocării moleculare pe patru ținte proteice sunt prezentate în **Capitolul VI**.

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

2.1. Generalități

Datorită abundenței sale în natură și a importanței practice semnificative, chimia (-)-sclareolului **16** a cunoscut o dezvoltare impresionantă în ultimii ani. Diterpenoida labdanică (-)-sclareolul **16** este un produs comercial solicitat în multe domenii de activitate umană, predominant în industriile alimentară, farmaceutică, de prelucrare a tutunului, parfumerie, dar și în sinteza organică, fiind izolat din concretul de salvie tămâioasă (*Salvia sclarea* L.), obținut din deșeurile provenite după distilarea uleiului volatil.

Sesquiterpenoidele drimanice naturale sunt compuși binecunoscuți, o mare varietate de informații despre izolarea lor, determinarea structurii și activitatea biologică fiind descrise [87, 201]. În schimb, compușii tetranorlabdanici (homodrimanici) sunt rar discutați în literatură și, de obicei, doar ca intermediari în sinteza compușilor drimanici din cei labdanici ușor accesibili. Cu toate acestea, în ultimele două decenii, datorită activității și importanței lor sintetice, interesul pentru acești compuși a crescut substanțial. Având în vedere acest lucru, în bază de (-)-sclareol **16** și derivatul său (+)-sclareolida **25**, au fost efectuate sinteze ale sesquiterpenoidelor drimanice importante și ale unor compuși tetranorlabdanici prin intermediul metil biciclohomofarnezoidelor **233–235** și metil 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-oiului **27** [34, 54, 141, 143, 202-210].

În acest Capitol, de asemenea, sunt descrise sintezele unor compuși pentanorlabdanici cu grad avansat de funcționalizare realizate în baza drim-8(9)-en-7-unei **29** și drim-7,8(11)-dienei **30**, dar și cele ale unor derivați tetra- și pentanorlabdanici cu schelet regrupat, obținuți prin reacțiile de oxidare Baeyer-Villiger și de regrupare Beckmann.

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

Reacția de transesterificare-deshidratare a (+)-sclareolidei **25** în prezență de acid sulfuric, cunoscută sub numele de metoda Stoll și Hinder, conform autorilor oferă un amestec de esteri metilici biciclohomofarnesenici izomeri **233** și **234** [52]. Ulterior s-a constatat, că în timpul izomerizării lactonei **25** se obține un amestec format din trei esteri metilici **233-235** 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 **259** [54]. O procedură de alternativă a transformării lactonei **25** în izomerii **233-235**, folosind rășini schimbătoare de ioni (Amberlist 15) a fost raportată de autorii lucrării [203]. Transesterificarea (+)-sclareolidei **25** catalizată de sulfocationit (KU-23) a fost efectuată de autori în metanol și după 7 ore a condus la esterii metilici **233-235** într-un raport de 12:6:1 [211]. Aceeași reacție efectuată într-un amestec de metanol/heptan a modificat raportul izomerilor în 2:1:7 comparativ cu cele raportate anterior [211].

Oxidarea amestecului de esteri metilici **233-235** cu dicromat de potasiu a dat 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-oatul de metil **27** cu randament de 38%, care apoi a fost supus decarboxilării în drim-8(9)-en-7-ona **29** (drimenona) de aceeași autori [53].

Mai târziu, esterii metilici **233-235** au fost supuși oxidării anodice în prezența percloratului de litiu folosit în calitate de electrolit. Autorii au raportat izolarea metoxiesterului **237** și cetoesterului **27**, ultimul obținut cu un randament majorat până la 63% [54]. În mod tradițional, ambii compuși **27** și **29** sunt preparați doar sintetic, deoarece în sursele naturale cetoesterul **27** lipsește, iar drimenonă **29** a fost detectată în cantități foarte mici [212].

Până în prezent, un număr mare de compuși sintetici noi sau analogi naturali din seria homodrimanică (C₁₆) sau drimanică (C₁₅) au fost obținuți în baza cetoesterului **27** și drimenonei **29** [58, 207-210, 213, 214].

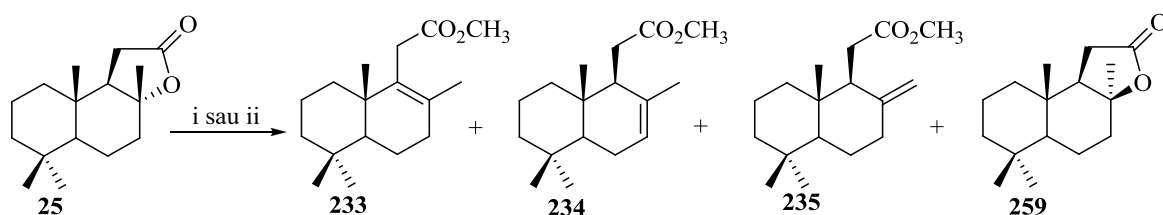
Prezentul studiu [215] este dedicat analizei comparative a metodelor de sinteză a esterilor metilici biciclohomofarnesenici izomeri **233-235**, folosind iradierea cu microunde (MW) versus metoda Stoll și Hinder. De asemenea, a fost analizată exhaustiv compoziția chimică a produselor reacției de oxidare anodică a amestecului de esteri **233-235** și propus mecanismul de formare a acestora.

În plus, a fost dezvoltată o metodă nouă de sinteză a 13,14,15,16-tetranorlabd-6,8(9)-dien-12-oatului de metil **265** din compusul minor **264**, neutilizat anterior, și au fost efectuate transformări fotochimice ale esterilor metilici **233-235** cu formarea unei serii de derivați homodrimanici noi.

După cum s-a menționat anterior, de-a lungul deceniilor, esterii metilici biciclohomofarnesenici **233-235** au fost obținuți prin metoda Stoll și Hinder [52], care implică un reflux de lungă durată a (+)-sclareolidei **25** în soluție metanolică acidulată, care și este principalul dezavantaj al acesteia (Figura 2.1). La iradiere cu microunde, reacția de transesterificare-deshidratare a (+)-sclareolidei **25** cu formarea compușilor **233-235**, a decurs în doar 30 de minute (Figura 2.1), cu un randament de 95%, într-un raport al produselor descris în Tabelul 2.1. În acest studiu, dinamica comparativă de formare a esterilor **233-235** prin ambele metode a fost analizată folosind metoda GC-MS (Tabelul 2.1).

Potrivit acesteia, la începutul reacției de transesterificare-deshidratare a (+)-sclareolidei **25** prin procedura Stoll și Hinder este favorizată formarea izomerului trisubstituit **234**, iar izomerii tetrasubstituit **233** și exociclic **235** se obțin cu randamente mai mici. Apoi, raportul lor se modifică în 15:5:3, randamentul izomerului **233** crește, iar cel al izomerul **234** scade, respectiv, de mai mult de două ori. Izomerul **235** este un produs minor al reacției, iar randamentul său variază între 7.10% și 1.53%. De remarcat, că în acest caz au fost detectate doar urme de izolactonă **259**.

În cazul transesterificării (+)-sclareolidei **25** asistată de MW raportul esterilor în amestecul **233-235** este de 3:11:5, adică diferit de cel raportat anterior.



Reagenți și condiții de reacție: i) H₂SO₄, MeOH, reflux, 96 ore, 96%;
ii) H₂SO₄, MeOH, MW, 30 min, 93%.

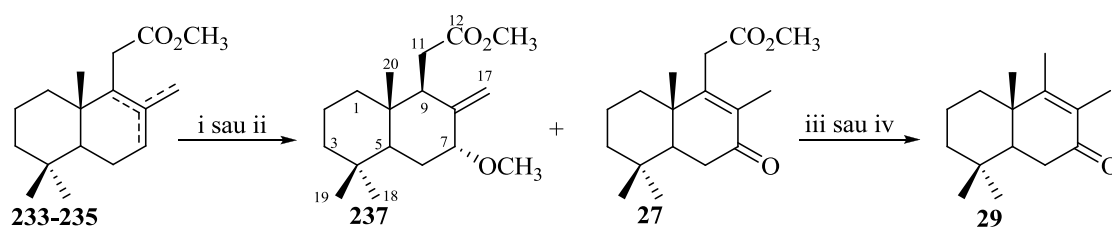
Fig. 2.1. Sinteze ale esterilor metilici biciclohomofarnesenici **233-235** din (+)-sclareolida **25**.

Tabel 2.1. Rezultatele analizei GC-MS a amestecului de esteri metilici biciclohomofarnesenici **233-235**.

Timp de reacție, (ore) Stoll și Hinder	Compuși, raport (%)			Timp de reacție, (min) MW	Compuși, raport (%)		
	233	234	235		233	234	235
8	36.43	51.49	7.10	10	14.45	56.69	24.49
24	56.92	40.97	2.11	20	14.05	52.73	26.85
48	60.03	38.87	1.09	30	14.78	55.79	24.32
72	70.17	28.20	1.63	40	Descompunere		
96	73.67	24.39	1.53				
Raport final	6	3	1		3	11	5

Conform analizei GC-MS, în 30 minute izomerul majoritar este cel trisubstituit **234** (55.79%), urmat de cel exociclic **235** (24.32%), iar cel tetrasubstituit **233** (14.78%) încheie seria, după care începe descompunerea produselor de reacție.

După cum s-a menționat anterior, compușii **27** și **29** sunt intermediari cheie în sinteza compușilor homodrimanici polifuncționalizați și derivaților drimanici noi. Iradierea cu microunde accelerează decarboxilarea cetoesterului **27** și formarea drimenonei **29**, cu un randament total de 92% (Figura 2.2), metoda fiind mai avantajoasă și de 2 ori mai rapidă în comparație cu cea raportată anterior [53].



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

Fig. 2.2. Sinteze ale cetoesterului **27** și drimenonei **29**.

Analiza cromatografică (TLC analitică și GC-MS) a produsului reacției de oxidare anodică a esterilor metilici **233-235** a prezentat un amestec complex de compuși. Din acest motiv, s-a decis să se realizeze un studiu exhaustiv al compoziției chimice a acestuia. Ca rezultat,

în afară de compușii **27** și **237** raportați anterior, o serie de compuși minori **261-264** noi au fost izolați și caracterizați (Figura 2.3).

În toate spectrele IR ale compușilor **261-264** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupării esterice la 1157-1165 și 1737-1738 cm^{-1} , respectiv, și cele ale grupării metoxi la 1141-1077 cm^{-1} . În spectrele protonice ale acestora se evidențiază semnalele singlet ale protonilor metilici din pozițiile C₁₇, C₁₈, C₁₉ și C₂₀ în intervalul 1.65-0.88 ppm, cele ale protonilor esterici de la 3.69-3.63 ppm și singletele protonilor din gruparea metoxi la 3.34-3.07 ppm. Spectrele ¹³C RMN ale compușilor **261-264** includ semnalele atomilor de carbon esterici la 51.7-51.3 ppm, a celor din grupele metoxi la 48.9-45.8 ppm, semnalele atomilor de carbon cuaternari C₈ la 130.2-73.1 ppm, carbonilor carbonilici C₁₂ la 176.1-172.6 ppm, semnalele atomilor trisubstituiți C₉ la 55.6-51.5 ppm și C₅ la 56.6-55.1 ppm. Totodată în spectrul carbonic al compusului **263** semnalul e la 129.1 ppm confirmă prezența legăturii duble C₆-C₇.

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 π -olefinici [145, 146, 216, 217]. Olefinele cu cel puțin un hidrogen alilic suferă o substituție alilică în care solventul se manifestă ca un nucleofil. În acest studiu [215], inițial amestecul de esterii metilici **233-235** pierde un electron și generează cation radicalul **260** 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 **261-264**, care au fost izolate și caracterizate (Figura 2.3).

Cu referire la cetoesterul **27**, se poate presupune, că acesta este un produs de oxidare alilică a izomerului **233**. Percloratul de litiu 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 **260** și a provoca oxidarea acestuia prin mai multe stări intermediare (Figura 2.3).

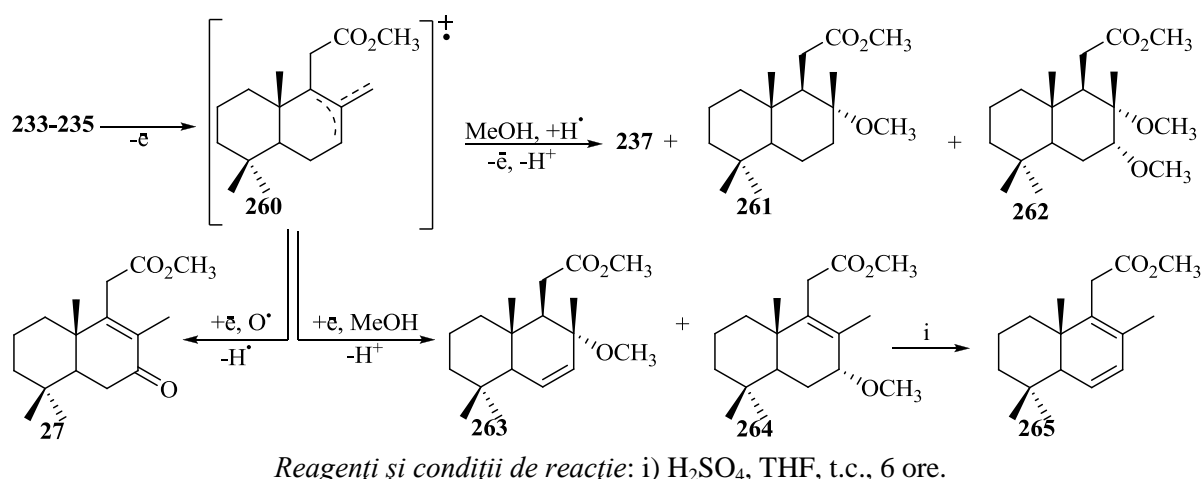


Fig. 2.3. Sinteza compușilor **27**, **237**, **261-264** prin oxidarea anodică a amestecului de esteri **233-235**.

Datorită conținutului ridicat de metoxiester **264** (~25%), acesta a fost folosit pentru sinteza dienesterului **265**, un intermediar important în sintezele compușilor homodrimanici polifuncționalizați [214]. Tentativa a fost una reușită și compusul **265** a fost obținut cu un randament de 86%.

Structura compusului **264** este confirmată de *spectrul IR* în care se evidențiază semnalele caracteristice pentru gruparea esterică la 1738 cm⁻¹, grupa metoxi- la 1157-1076 cm⁻¹ și cele ale fragmentului alifatic la 2980-2868 cm⁻¹ și 1458-1381 cm⁻¹. *Spectrul protonic* al acestuia include semnalele singlet ale protonilor metilici C₁₇ la 1.65 ppm și cei esterici la 3.63 ppm, dubletul protonilor metilenici C₁₁ la 3.03 ppm și semnalul singlet al protonilor metilici din gruparea metoxi atașată la atomul C₇ la 3.34 ppm, respectiv. *Spectrul ¹³C* completează datele spectrale prin semnalele atomilor de carbon terțiar C₇ (79.1 ppm), cuaternari la 130.2 ppm (C₈), 139.0 ppm (C₉), și cei din gruparea esterică la 172.6 și 51.7 ppm.

Fotooxidarea sensibilizată a esterilor metilici **233-235** conduce la hidroperoxizii izomeri **266** și **267** noi, obținuți cu randamente de 76.9% și 9.2%, respectiv, recalculate în baza conversiei esterilor metilici **233-235**. În continuare, prin metode standard [209], acești compuși au fost transformați în alcoolii **268** și **270** cu randamente de 96 și 94%, apoi în acetatii **269** și **271** cu randamente de 98 și 97%, corespunzător.

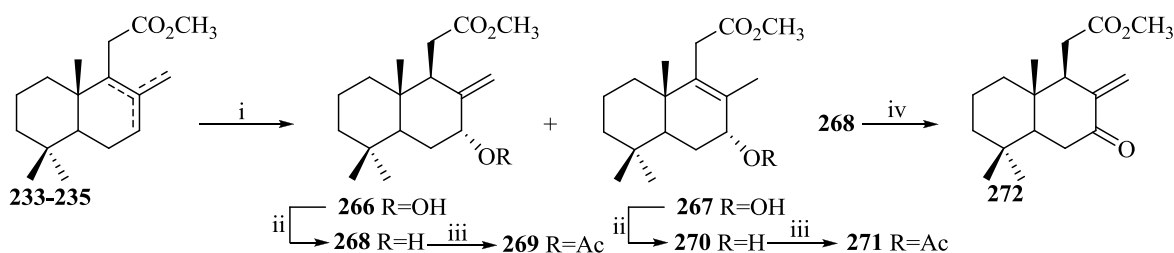


Fig. 2.4. Fotooxidarea sensibilizată a amestecului de esteri metilici **233-235**.

Oxidarea alcoolilor **268** și **270**, asistată de clorocromat de piridiniu (PCC), în condițiile descrise anterior [209] au condus la cetoesterii **27**, cunoscut, și **272** nedescris anterior, ambii obținuți cu același randament de 98% (Figura 2.4). Structurile tuturor compușilor sintetizați au fost pe deplin confirmate prin metode spectrale de analiză.

În *spectrul IR* al compusului **266** sunt vizibile benzile de absorbție caracteristice grupării esterice la 1712 și 1121 cm^{-1} și celei hidroperoxidice la 3389 cm^{-1} . *Spectrul ^1H RMN* include semnalele singlet ale protonilor metilici din pozițiile C₁₈, C₁₉ și C₂₀ la 0.84, 0.77 și 0.68 ppm, respectiv, semnalele singlet ale protonilor metilenici exociclici C₁₇ la 5.09 și 4.74 ppm, semnalul singlet al protonilor esterici la 3.66 ppm și dubletul protonului hidroperoxidic din poziția C₇ la 8.61 ppm. Structura compusului **266** este confirmată și de *spectrul carbonic* care include semnalul atomului de carbon din gruparea esterică la 51.9 ppm, cel al atomului de carbon metilenic exociclic C₁₇ la 112.1 ppm, celui carbonilic din poziția C₁₂ la 174.7 ppm, semnalele atomilor de carbon cuaternari C₈ la 146.4 ppm și C₁₀ la 38.6 ppm, dar și cele ale carbonilor trisubstituiți C₅ la 46.6 ppm și C₉ la 48.8 ppm.

Spectrul IR al compusului **267** confirmă structura sa prin benzile de absorbție caracteristice grupării esterice la 1735 și 1163 cm^{-1} și celei hidroperoxidice la 3392 cm^{-1} . În *spectrul ^1H RMN* sunt prezente semnalele protonilor metilici din pozițiile C₁₈, C₁₉ și C₂₀ la 0.94, 0.89 și 0.85 ppm, protonilor din gruparea esterică la 3.64 ppm și semnalul singlet lărgit al protonului hidroperoxidic C₇ la 8.24 ppm. *Spectrul carbonic* include semnalele atomului de carbon din gruparea esterică la 51.9 ppm, carbonului carbonilic C₁₂ la 172.4 ppm, semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți C₈ la 142.9 ppm și C₉ la 126.6 ppm, iar semnalele de la 45.5 și 126.6 ppm aparțin atomilor de carbon trisubstituiți C₅ și C₉.

Reducerea hidroperoxidizilor **266** și **267** cu tiouree în metanol a condus la alcoolii **268** și **270**, cu randamente de 96% și 94%, respectiv.

În *spectrul IR* al compusului **268** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupării esterice la 1732 și 1157 cm^{-1} , legăturii duble exociclice la 901 cm^{-1} și grupei hidroxil la 3364 și 1036 cm^{-1} . *Spectrul protonic* include semnalele protonilor metilici din pozițiile C₁₈, C₁₉ și C₂₀ la 0.89, 0.79 și 0.65 ppm, semnalele singlet ale protonilor exometilenici C₁₇ la 4.97 și 4.60 ppm, semnalul protonilor metilici din gruparea esterică la 3.63 ppm și semnalul singlet lărgit al protonului hidroxilic la 2.14 ppm. *Spectrul ^{13}C RMN* confirmă structura compusului prin semnalul atomului de carbon metilic din gruparea esterică la 51.6 ppm, atomului de carbon carbonilic C₁₂ la 172.1 ppm, semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți C₈ la 150.3 ppm și C₁₀ la 39.1 ppm și celor trisubstituiți C₅ la 47.0 ppm și C₉ la 47.2 ppm.

Spectrul IR al compusului **270** include benzile de absorbție caracteristice grupării esterice la 1762 și 1167 cm^{-1} , și grupei hidroxil la 3376 și 1057 cm^{-1} . În *spectrul ^1H RMN* sunt prezente semnalele singlet ale protonilor metilici C₁₈, C₁₉ și C₂₀ la 0.91, 0.88 și 0.83 ppm, semnalul

protonilor metilici din gruparea esterică la 3.66 ppm și semnalul singlet lărgit al protonului hidroxilic la 2.14 ppm. În *spectrul carbonic* se evidențiază semnalul atomului de carbon metilic din gruparea esterică la 51.8 ppm, atomului de carbon carbonilic C₁₂ la 172.8 ppm, semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți C₁₀ la 39.3 ppm, C₈ la 138.5 ppm, C₉ la 131.5 ppm și C₄ la 32.8 ppm și cel trisubstituit C₅ la 45.5 ppm.

În continuare alcoolii **268** și **270** au fost acetilați cu anhidrida acetică în piridină anhidră, conform metodei standard, cu formarea acetatilor **269** și **271**, obținuți cu randamente de 98% și 97%, respectiv.

În *spectrul IR* al compusului **269** se evidențiază benzile de absorbție caracteristice grupării esterice la 1734 și 1157 cm⁻¹, legăturii duble exociclice la 918 cm⁻¹ și grupării acetat la 1234 cm⁻¹. *Spectrul protonic* include semnalele singlet ale protonilor metilici C₁₈, C₁₉ și C₂₀ la 0.83, 0.78 și 0.67 ppm, protonilor metilici din gruparea esterică la 3.62 ppm și a celor din gruparea acetat la 2.05 ppm. *Spectrul ¹³C RMN* confirmă structura moleculară a acestui compus prin semnalele atomului de carbon metilic din gruparea esterică la 51.6 ppm, atomului de carbon carbonilic C₁₂ la 173.7 ppm, semnalul atomului de carbon metilic din gruparea acetat la 21.5 ppm, dar și prin semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți C₈ 145.6 ppm și C₁₀ la 38.7 ppm și a celor trisubstituiți C₅ la 48.1 ppm, C₇ la 75.6 ppm și C₉ la 48.3 ppm.

Spectrul IR al compusului **271** include benzi de absorbție caracteristice grupării esterice la 1746 și 1165 cm⁻¹ și grupei acetyl 1259 cm⁻¹. În *spectrul ¹H RMN* se evidențiază semnalele singlet ale protonilor metilici C₁₈, C₁₉ și C₂₀ la 0.91, 0.85 și 0.82 ppm, protonilor metilici din gruparea esterică la 3.68 ppm și semnalul singlet lărgit al protonilor metilici din grupa acetyl la 2.07 ppm. *Spectrul carbonic* completează datele spectrale cu semnalele atomului de carbon metilic din gruparea esterică la 51.8 ppm, atomului de carbon carbonilic C₁₂ la 172.3 ppm, atomilor de carbon tetrasubstituiți C₈ la 141.2 ppm, C₉ la 127.9 ppm și C₁₀ la 39.2 ppm, și cel al carbonului trisubstituit C₅ la 46.2 ppm.

Oxidarea alcoolilor **268** și **270** cu cromilcromat de piridiniu (PCC), în prezența sitelor moleculare 3Å și acidului acetic glacial în clorură de metilen conduce la formarea cetoesterilor **27** și **272**, obținuți cu același randament de 98%. Cetoesterul **27**, compus cristalin, p.t. 101-102°C (din EP), iar datele sale spectrale corespund cu cele descrise anterior [54].

În *spectrul IR* al compusului **272** se evidențiază benzile de absorbție caracteristice grupării esterice la 1736 și 1162 cm⁻¹, grupei carbonil conjugate cu legătura dublă la 1608 cm⁻¹. *Spectrul protonic* include semnalele singlet ale protonilor metilici C₁₈, C₁₉ și C₂₀ la 0.90, 0.87 și 0.81 ppm, respectiv, semnalele singlet ale protonilor exometilenici C₁₇ la 5.90 și 5.08 ppm, semnalul singlet al protonilor metilici din gruparea esterică la 3.66 ppm. În *spectrul ¹³C RMN* se evidențiază semnalele atomului de carbon metilic din gruparea esterică la 51.9 ppm, atomului de carbon exometilenic C₁₇ la 119.3 ppm, a carbonului carbonilic C₁₂ la 173.5 ppm, semnalele

atomilor de carbon tetrasubstituiți C₈ la 147.8 ppm și C₁₀ la 37.3 ppm, cel carbonilic C₇ la 202.1 ppm și a carbonului trisubstituit C₅ la 51.1 ppm.

Astfel, prin sintezele realizate în baza esterilor metilici ai acizilor biciclohomofarnesenici **233-235** derivați din (-)-sclareol **16**, 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 **16**, precum reacțiile Stoll-Hinder și Vlad-Vorobiova, și în sinteza derivaților norlabdanici biologic activi cu funcționalizare avansată. Activitatea antifungică și antibacteriană a compușilor de sintetiză descriși în acest Capitol a fost evaluată și sunt discutate împreună cu rezultatele în [Capitolul VI](#).

2.3. 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 drimanici înrudiți, ei fiind folosiți la scară industrială în parfumerie, cosmetică și pentru înobilarea produselor din tutun. Unul dintre cei mai importanți compuși tetranorlabdanici, ambroxidul **31** (Ambrox®) posedă un miros de ambră gri și poate fi produs industrial din (-)-sclareol **16** [218, 219]. 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 **273** și 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-12-alul **274** au arătat activitate antifeedantă semnificativ mai bună decât compușii drimanici de referință poligodialul **32** și izomerul său **275** [219] (Figura 2.5). Toate acestea au stimulat dezvoltarea unor căi noi de sinteză a compușilor tetranorlabdanici, una dintre care este descrisă în continuare.

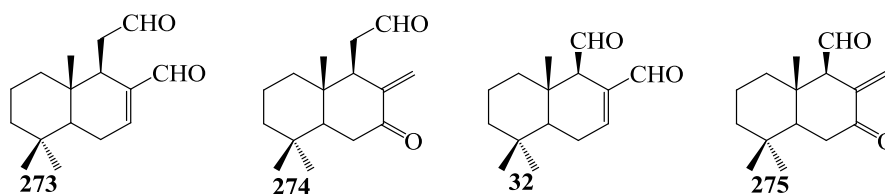


Fig. 2.5. Compuși tetra- **273**, **274** și pentanorlabdanici **32**, **275** biologic activi.

7-Oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-oatul de metil **27** este un intermediar important în sinteza compușilor tetranorlabdanici datorită prezenței legăturii duble, grupelor carboxil și carbonil, care activează pozițiile C₆, C₁₁ și C₁₇. Acest compus poate fi obținut prin conversia (+)-sclareolidei **25** în amestecul de esteri metilici biciclohomofarnesenici izomeri **233-235** [52], urmată de oxidarea lor cu dicromat de potasiu [53] sau prin oxidarea electrochimică a acestora [54, 215]. Până în prezent, doar câteva sinteze ale compușilor tetranorlabdanici au fost efectuate pe baza cetoesterului **27** [14, 203, 208].

În continuare vor fi prezentate rezultate recente [214] din domeniul chimiei (-)-sclareolului **16** și descrie sinteze noi regio- și stereoselective ale compușilor tetranorlabdanici

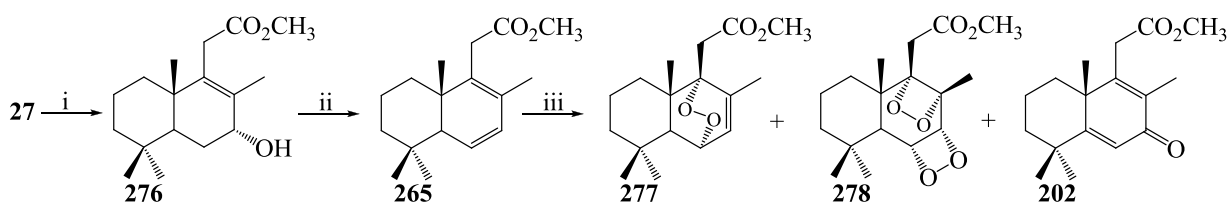
(homodrimanici) polifuncționali, pornind de la 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-oatul de metil **27**.

Reducerea compusului **27** cu NaBH₄ în prezență de CeCl₃·7H₂O a dat exclusiv 7 α -hidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-oatul de metil **276**, 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 **265**.

Spectrul IR al compusului **276** include semnalele caracteristice grupărilor esterice și hidroxil la 1733 și 3493 cm⁻¹, respectiv, iar *spectrul* ¹H RMN include semnalul triplet al protonului din poziția C₇ la 4.15 ppm, dubletele protonilor metilenici C₁₁ la 2.99 și 3.09 ppm, și singletele metilului esteric la 3.68 ppm și celui din poziția C₁₇ la 1.67 ppm. *Spectrul carbonic* confirmă structura prin semnalele atomilor terțiari C₇ (72.9 ppm) și C₅ (49.5 ppm), cuaternari la 132.7 ppm (C₈), 137.8 ppm (C₉) și cel carbonilic C₁₂ la 172.8 ppm.

Structura compusului **265** este confirmată de *spectrul IR* în care se evidențiază semnalele caracteristice pentru gruparea esterică la 1746 cm⁻¹, și legăturile duble la 2860, 1377 și 750 cm⁻¹. *Spectrul protonic* al acestuia include semnalele singlet ale metilului C₁₇ la 1.71 ppm și cel esteric la 3.65 ppm, dubletele protonilor metilenici C₁₁ la 3.02 și 3.13 ppm și dubletele de dublete ale protonilor din pozițiile C₆ și C₇ la 5.76 și 5.85 ppm, respectiv. *Spectrul* ¹³C completează datele spectrale prin semnalele atomilor de carbon terțiari C₆ (127.8 ppm) și C₇ (129.1 ppm), cuaternari la 128.1 ppm (C₈), 136.0 ppm (C₉), și cei din gruparea esterică la 172.8 și 51.7 ppm.

Fotooxigenarea sensibilizată [220] a dienei **265** în CH₂Cl₂ în prezența mezo-tetrafenilporfirinei (TPP) a dat un amestec format din 6 α ,9 α -peroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-7(8)-en-12-oatul de metil **277**, ca urmare a reacției de 1,4-cicloadiție a oxigenului singlet și dioxina **278** din adiția [2+2] a acestuia, împreună cu 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-5,8(9)-dien-12-oatul de metil **202** cunoscut [54, 143], obținut anterior în rezultatul reacției de dehidrogenare fotooxidativă (Figura 2.6).

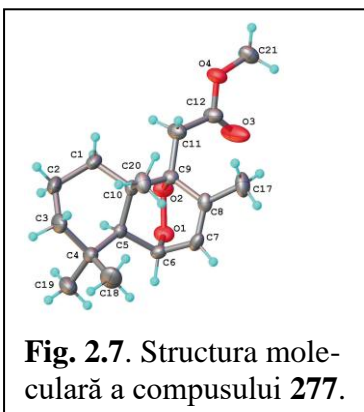


Reagenți și condiții de reacție: i) NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, MeOH, 0.5 ore, 93%; ii) H₂SO₄, THF, 24 ore, 89%; iii) O₂, H₂tp. hv, DCM, 5°C, 5 ore, 21.0%, 7.0% și 54.0%.

Fig. 2.6. Sinteza derivaților C₆-C₉ funcționali ai cetoesterului **27**.

Structura compusului **277** a fost confirmată de datele spectrale. În *spectrul IR* sunt prezente maximele de absorbție caracteristice pentru gruparea esterică 1730 cm⁻¹, legătura dublă și gruparea peroxi- la 2924, 1427 și 1356 cm⁻¹. Datele spectrale sunt completate de *spectrul protonic* prin semnalele dublet ale protonilor C₇ de la 6.36 ppm și C₆ de la 4.52 ppm, singletele

protonilor metilici de la 3.68 ppm (CO₂CH₃) și 2.02 ppm (C₁₇), iar *spectrul* ¹³C RMN prin semnalele atomilor de carbon C₁₂ (169.9 ppm), C₈ (141.8 ppm), C₇ (125.7 ppm), C₉ (86.3 ppm), C₆ (72.3 ppm) și cei metilici de la 51.7 ppm (CO₂CH₃) și 21.3 ppm (C₁₇). Suplimentar compoziția chimică și structura cristalină a compusului **277** a fost confirmată prin difracție cu raze X (Figura 2.7).



Semnalele din *spectrul IR* confirmă prezența grupei esterice la 1738 și 1262 cm⁻¹ și peroxi- la 1672 cm⁻¹ în molecula dioxinei **278**. *Spectrul* ¹H RMN completează datele spectrale prin semnalele singlet ale grupelor metil de la 3.67 ppm (CO₂CH₃) și 1.62 ppm (C₁₇), dubletele protonilor C₆ (3.15 ppm) și C₇ (2.85 ppm) și celor metilenici C₁₁ de la 2.83 și 2.56 ppm, iar *spectrul* ¹³C RMN prin semnalele carbonilor corespunzători la 170.8 ppm (C₁₂) și 51.9 ppm (CO₂CH₃), 19.3 ppm (C₁₇), 52.9 ppm (C₆), 49.1 ppm (C₇), 68.4 ppm (C₉) și 58.5 ppm (C₈). Datele analitice ale dienonei **202** corespund cu cele descrise în literatură [54, 143].

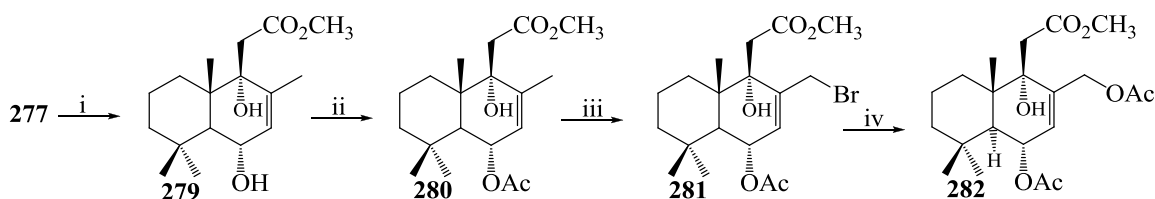
În mod normal, reducerea endoperoxizilor conduce la dioli [221] și, după tratarea compusului **277** cu tiouree s-a obținut 6 α ,9 α -dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-7(8)-en-12-oiatul de metil **279**. Structura acestuia a fost confirmată de *spectrul IR*, în care se evidențiază benzile de absorbție ale grupelor hidroxil la 3420 și 1160 cm⁻¹, esterice la 1710 și 1205 cm⁻¹, și legăturii duble la 1440, 1380 și 804 cm⁻¹. În *spectrul* ¹H RMN sunt prezente semnalele singlet ale grupei metil 3.69 ppm (CO₂Me) și dubletul de dublete ale protonilor metilici C₁₇ la 1.68 ppm, dubletele protonilor metilenici C₁₁ (2.46 și 2.54 ppm), dar și semnalele protonilor din pozițiile C₆ la 4.04 ppm și C₇ la 5.48 ppm. În *spectrul carbonic* pot fi menționate semnalele ce aparțin atomilor terțiari C₆ (68.6 ppm), C₇ (131.1 ppm) și C₉ (76.2 ppm), cuaternari C₈ (136.0 ppm) și cei esterici de la 175.4 ppm (C₁₂) și 51.9 ppm (CO₂Me).

Gruparea hidroxil secundară C₆ a fost apoi protejată prin acetilarea diolului **279** în condiții standard, obținându-se 6 α -acetoxi-9 α -hidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-7(8)-en-12-oiatul de metil **280**. Prezența grupei acetat C₆ este confirmată de datele *spectrului IR* prin benzile de absorbție la 1785 și 1240 cm⁻¹, de *spectrul* ¹H RMN prin semnalul singlet al grupei metil de la 2.02 ppm (OAc), dar și de *spectrul carbonic* prin semnalele atomilor de carbon din gruparea acetat la 170.8 ppm și 21.6 ppm.

În continuare, apăruse necesitatea funcționalizării grupei metil alilice C₁₇. Anterior, o astfel de transformare a fost realizată prin oxidare alilică cu dioxid de seleniu [222]. În acest caz, funcționalizarea a fost realizată prin bromurarea alilică a acetatului **280** cu NBS, urmată de substituția bromului prin gruparea acetat (Figura 2.8).

Formarea compusului **281** este confirmată de datele spectrale. Prezența unei grupări noi -CH₂Br este confirmată de *spectrul IR* prin banda de absorbție la 960 cm⁻¹, *spectrul protonic* prin semnalul dublet larg al protonilor metilenici din poziția C₁₇ de la 4.07 ppm și *spectrul ¹³C RMN* ce include semnalul atomului de carbon C₁₇ de la 24.6 ppm.

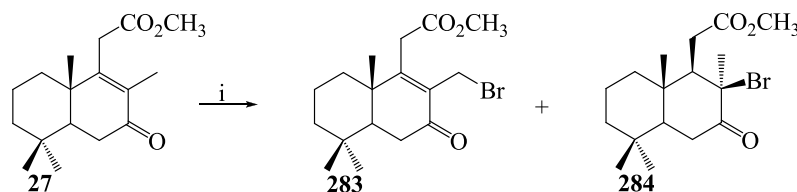
Substituția atomului de brom prin gruparea acetat și formarea compusului **282** este confirmată de *spectrul IR* în care se evidențiază benzile de absorbție ale grupărilor esterice de la 1740 și 1250 cm⁻¹, *spectrul ¹H RMN* prin semnalele singlet ale metililor din grupele acetat de la 2.03 și 2.05 ppm, și semnalele din *spectrul carbonic* corespunzătoare atomilor de carbon din grupările acetat la 171.1 ppm, 21.6 ppm, ppm 169.8 și 21.7 ppm.



Reagenți și condiții de reacție: i) Tiouree, MeOH, 3 ore, t.c., 96%; ii) Ac₂O, Py, 2.5 ore, t.c., 94%;
iii) NBS, CCl₄, reflux, 3 ore, 76.0%; iv) KOAc, DMSO, 2 ore, t.c., 88%.

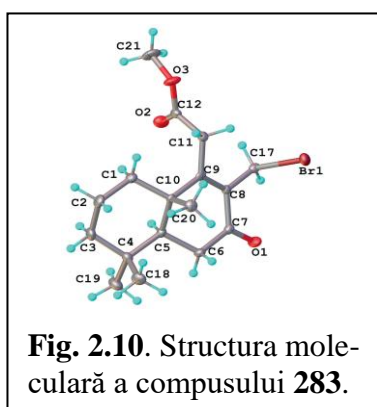
Fig 2.8. Sinteza derivaților C₁₇ funcționalizați ai cetoesterului **27**.

Bromurarea compusului **27** a condus la 7-oxo-17-bromo-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-oatul de metil **283**, produs principal de reacție, împreună cu o cantitate mică de metil 7-oxo-8β-bromo-13,14,15,16-tetranorlabd-12-oat **284** (Figura 2.9).



Reagenți și condiții de reacție: i) NBS, CCl₄, reflux, 2 ore, 90.0% (**283**) și 10.0% (**284**).

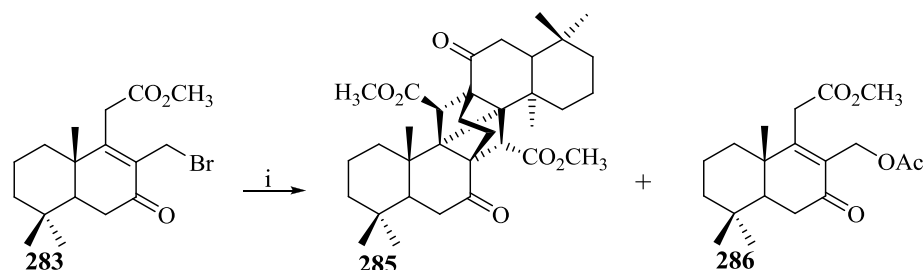
Fig. 2.9. Produse de bromurare a cetoesterului **27**.



Substituția în poziția C₁₇ este confirmată de benzile de absorbție din *spectrul IR* ce aparțin halogenului la 688 cm⁻¹, semnalele dublet ale protonilor metilenici C₁₇ la 4.41 și 3.95 ppm din *spectrul protonic* și semnalul din *spectrul carbonic* ce aparține atomului de carbon C₁₇ la 24.6 ppm. Analiza cristalografică cu raze X a confirmat structura compusului **283** (Figura 2.10).

Datele spectrale ale bromurii **284** se deosebesc de cele ale bromurii **283** prin caracterul său saturat, adică prin absența legăturii duble C₈-C₉. În *spectrul IR* al acestui compus sunt prezente benzile de absorbție caracteristice pentru halogen la 626 cm⁻¹, în *spectrul ¹H RMN* semnalele singlet ale protonilor metilenici C₁₇ la 1.70 ppm, iar în *spectrul carbonic* semnalele atomilor de carbon terțiar C₈ la 69.5 ppm și primar C₁₇ la 27.3 ppm.

Tentativa de substituție a atomului de brom din molecula compusului **283** printr-o grupare acetat, contrar așteptărilor a condus nu doar la compusul țintă **286**, dar și la dimerul **285**, un compus cu schelet carbonic fără precedent, care a fost izolat ca produs principal de reacție (Figura 2.11).



Reagenți și condiții de reacție: i) KOAc, DMSO, 2 ore, t.c., 86.0% și 14.0%.

Fig. 2.11. Sinteza dimerului **285**.

Spectrul IR confirmă prezența grupelor esterice și carbonil prin maximele de absorbție de la 1728, 1704, 1669 și 1255 cm^{-1} . În *spectrul $^1\text{H RMN}$* sunt prezente semnalele protonilor din ambele unități structurale A și B ale dimerului **285**, singletele protonilor metilici de la 3.57 și 3.58 ppm (CO_2CH_3), și ale protonilor din pozițiile $\text{C}_{11,11'}$ la 3.23 și 3.80 ppm. *Spectrul $^{13}\text{C RMN}$* completează datele spectrale prin semnalele atomilor de carbon carbonilici de la 210.7 și 213.9 ppm ($\text{C}_{-7,7'}$), 172.3 și 169.9 ppm ($\text{C}_{-12,12'}$), metilii esterici de la 51.9 ppm (CO_2CH_3), și atomilor de carbon cuaternari $\text{C}_{9,9'}$ (69.9 și 72.3 ppm) și $\text{C}_{8,8'}$ (57.6 și 51.8 ppm).

Structura compusului **285** a fost stabilită inițial prin analiza spectroscopică și confirmată prin difracția cu raze X pe monocristal (Figura 2.12).

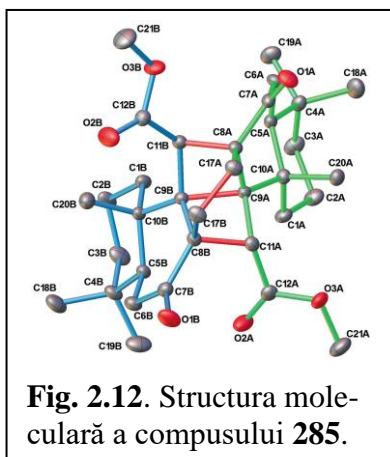


Fig. 2.12. Structura moleculară a compusului **285**.

Formarea compusului **285** poate fi explicată prin legarea celor două unități homodrimanice identice prin intermediul a patru puncte de legătură $\text{C}_{8a}-\text{C}_{11b} = 1.555(4)\text{\AA}$, $\text{C}_{9a}-\text{C}_{9b} = 1.647(4)\text{\AA}$, $\text{C}_{11a}-\text{C}_{8b} = 1.571(4)\text{\AA}$ și $\text{C}_{17a}-\text{C}_{17b} = 1.548(4)\text{\AA}$. Alungirea legăturii $\text{C}_{9a}-\text{C}_{9b}$ se datorează, probabil, efectelor sterice din fragmentul de legătură (Figura 2.12) [214]. O posibilă explicație a formării compusului **285** este prezentată în Figura 2.13.

Mecanismul de reacție implică formarea inițială a unui carbocation alilic **287** într-un solvent polar (DMSO). Acest carbocation poate urma două căi diferite de reacție. Într-una dintre ele, ca urmare a reacției $\text{S}_{\text{N}}1$, se obține acetatul **286** cu un randament moderat (14%), iar formarea acestuia este confirmată de datele spectrale.

În *spectrul IR* sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupărilor esterice la 1739, 1673 și 1234 cm^{-1} . Prezența grupării acetat este confirmată și de *spectrul protonic* prin semnalul singlet de la 2.02 ppm, dar și de semnalele din *spectrul carbonic* care aparțin atomilor de carbon corespunzători de la 171.0 și 20.9 ppm.

Cea de a doua cale de reacție (Calea II, Figura 2.13) decurge cu formarea dimerului **285**, ca produs principal al reacției.

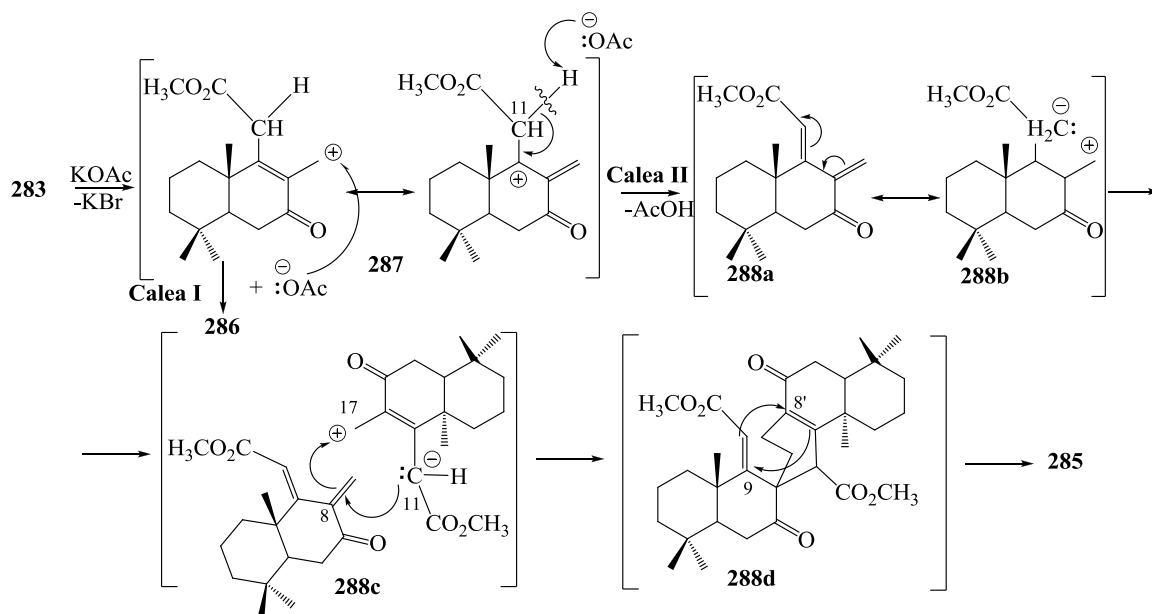
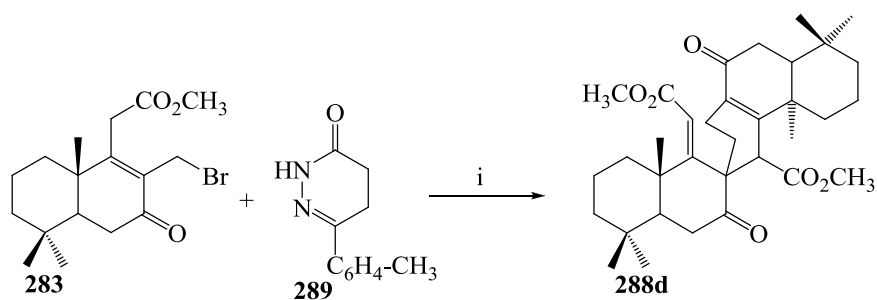


Fig. 2.13. Mecanismul de formare a dimerului **285**.

Protonii metilenici C₁₁ din molecula compusului, datorită prezenței grupării carbometoxi și a carbocationilor alilici care îi influențează, devin mai acizi și pot fi ușor extrași de anionul acetat. Ca rezultat al deprotonării, are loc formarea unui intermediar **288**, cu două posibile structuri canonice: diena conjugată **288a** și cealaltă zwitterionică **288b**. Rearanjarea intramoleculară ulterioară a compusului **288**, prin stările intermediare **288c** și **288d**, conduce la formarea dimerului **285**. Pentru a susține mecanismul de reacție propus, a fost necesară izolarea intermediarului de reacție **288d**. Acest lucru a fost realizat cu succes mai târziu, când bromura **283** a reacționat cu derivatul diazinic **289** în prezența de K₂CO₃ în DMAA (Figura 2.14).

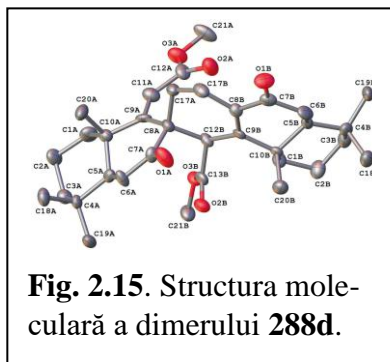


Reagenți și condiții de reacție: i) K₂CO₃, DMAA, 48 ore, t.c., 70.0%.

Fig. 2.14. Formarea spirodimerului intermediar **288d**.

În mod neașteptat, reacția a decurs diferit de cele caracteristice pentru structurile diazinice. În cazul 6-(p-tolil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonei **289**, nu a avut loc reacția de N-alchilare cu formarea derivatului hibrid homodriman-piridazinonic, pe motiv, că diazina **289** are un sistem neconjugat saturat care scade substanțial reactivitatea legăturii N-H. În locul alchilării așteptate, a avut loc o reacție de dimerizare cu formarea spirodimerului **288d**, structura căruia a fost demonstrată prin analize spectrale și difracția cu raze X pe monocristal (Figura 2.15).

În *spectrul IR* al acestuia sunt prezente benzile de absorbție caracteristice pentru gruparea esterică la 1725 și 1215 cm^{-1} , carbonil la 1710 cm^{-1} , legăturile duble la 1662 și 1606 cm^{-1} . *Spectrul protonic* include semnalele protonilor din ambele unități structurale A și B ale moleculei, precum dubletul protonului C₁₁ la 4.23 ppm, singletul C_{11'} la 6.0 ppm, dar și singletele protonilor metilici din grupările esterice la 3.59 și 3.65 ppm.



În *spectrul ¹³C RMN* se evidențiază semnalele carbonililor C₇/C_{7'} la 200.8 și 209.9 ppm, atomilor de carbon cuaternari C₉/C_{9'} (161.0 și 175.8 ppm), C₈/C_{8'} (132.7 și 56.6 ppm), celor din grupările esterice la 172.9 și 166.5 ppm (C₁₂'/C₁₂), 52.0 și 51.4 (CO₂CH₃), dar și semnalul atomului cuaternar C_{11'} la 114.5 ppm. Legarea celor două unități homodrimare are loc prin intermediul a două legături C_{17A}-C_{17B} și C_{8A}-C_{12B} cu lungimile de 1.49 (1) Å și 1.58 (1) Å, respectiv.

Astfel, în premieră, în baza 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-oatului de metil **27** derivat din (-)-sclareol **16**, 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

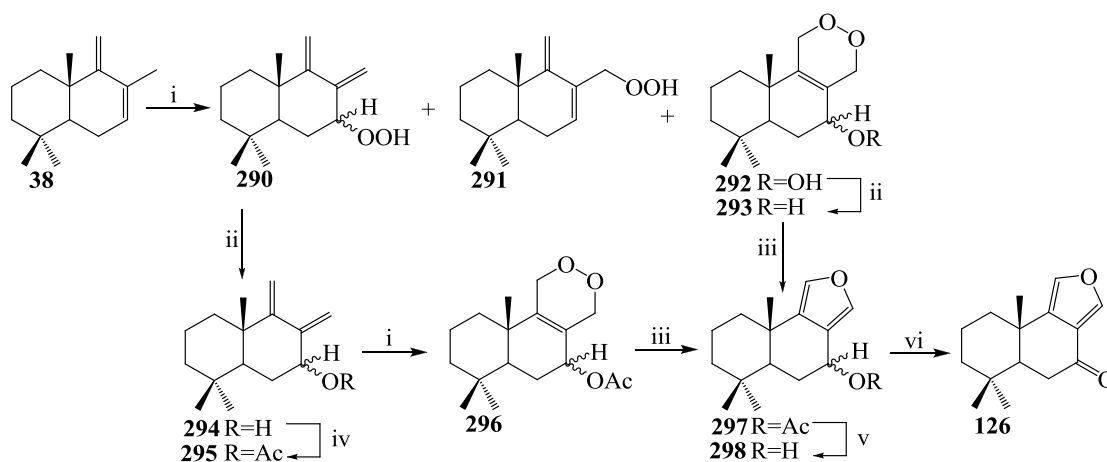
Acest subcapitol este o continuare a cercetărilor anterioare de explorare a potențialului sintetic al drim-7,9(11)-dienei **38**, care datorită atomilor de carbon C₇, C₈, C₉, C₁₁ și C₁₂ activați este o materie primă potrivită pentru sinteza compușilor drimanici polifuncționali [141, 223-227]. Diena menționată a fost obținută din drim-8(9)-en-7-ona (drimenona) **29** sintetică [53, 54, 207], un compus drimanic bine-cunoscut izolat anterior în cantități mici din tutun [212].

Sinteza (-)-7-cetoeurifuranului **126** a fost realizată în baza [209] drim-7,9(11)-dienei **38**, obținută anterior din (-)-sclareol **16** [141, 207]. Astfel, prin aplicarea unei strategii de sinteză corecte acest compus poate fi o materie primă potrivită pentru obținerea drimanilor C₇ funcționalizați [209].

Este cunoscut faptul, că olefinele ce posedă atomi de hidrogen alilici formează hidroperoxizi nesaturați pe durata *-en* reacțiilor cu participarea oxigenului singlet [220, 228]. Fotooxigenarea dienei **38** cu ¹O₂ în diclorometan, sensibilizată de *mezo*-tetrafenilporfirină (H₂tp), a condus la α - și β -hidroperoxizii **290** (76.8%), într-un raport de 9:1 conform datelor RMN, fiind recuperată și o cantitate mică de dienă inițială **38** (9.7%). În *spectrul IR* al acestor compuși sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupării hidroperoxo- (1090 și 3370

cm⁻¹) și cele ale legăturilor duble conjugate exociclice (893, 1608 și 3070 cm⁻¹). În *spectrul* ¹H RMN este prezent semnalul singlet lărgit al protonului din gruparea hidroperoxo- la 7.59 ppm, semnalele dublet ale protonilor exometilenici C₁₂ la 5.03 și 5.21 ppm, precum și C₁₁ la 4.68 și 4.85 ppm, dar și semnalul triplet al protonului C₇ de la 4.53 ppm. *Spectrul* ¹³C RMN confirmă prezența grupelor exometilenice din poziția C₁₁ (106.3 ppm) și C₁₂ (116.7 ppm), a atomului de carbon trisubstituit din pozițiile C₅ (45.2 ppm), precum și semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C₈ (145.8 ppm) și C₉ (158.3 ppm).

În timpul *-en* reacției, de asemenea, decurge o 1,4-cicloadiție a oxigenului singlet la diena exociclică **38** și rearanjări, care sunt responsabile pentru formarea unor produși minori, precum hidroperoxidul **291** (9.2%), α- și β-endoperoxizii **292** obținuți cu un randament de 14.0%, într-un raport de 3:1, fapt confirmat de datele analizei RMN (Figura 2.16).



Reagenți și condiții de reacție: i) O₂, H₂tp. DCM, hv, 5°C, 24 ore, (77:9:14%);
 ii) Tiouree, MeOH, 0°C → t.c., 74% și 88%; iii) FeSO₄, THF, t.c., 70% și 78%;
 iv) Py, Ac₂O, t.c., 93%; v) KOH, EtOH, reflux, 100%; vi) PCC, DCM, site 3A⁰, AcOH, t.c., 80%.

Fig. 2.16. Sinteza (-)-7-cetoerifuranului **126**.

Spectrul IR al compusului **291** include benzile de absorbție caracteristice grupării hidroperoxi- (1120 și 3360 cm⁻¹), legăturilor duble trisubstituită (853 și 1623 cm⁻¹) și exociclică la 1664 cm⁻¹. În *spectrul* ¹H RMN este prezent semnalul singlet lărgit al protonului din gruparea hidroperoxi- la 7.81 ppm, semnalele dublet ale protonilor din pozițiile C₁₁ (4.91 și 4.96 ppm) și C₁₂ (4.59 și 4.65 ppm), și semnalul dublet al protonului din poziția C₇ la 5.99 ppm. *Spectrul* ¹³C RMN confirmă prezența carbonilor metilenici din pozițiile C₁₁ (104.9 ppm) și C₁₂ (79.3 ppm), totodată în spectru sunt prezente semnalele atomilor de carbon trisubstituiți din pozițiile C₅ la 47.9 ppm și C₇ la 132.7 ppm, semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C₈ (129.9 ppm) și C₉ (154.7 ppm).

În *spectrul IR* al epimerului majoritar **292** α-orientat sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupărilor hidroperoxi- și peroxi- la 924, 1197, 1362 și 3375 cm⁻¹. Structura acestuia este confirmată și de *spectrul protonic*, care include semnalul singlet lărgit al protonului

hidroperoxidic la 7.78 ppm, semnalul multiplu al protonului C₇ localizat la 4.33 ppm și semnalele protonilor metilenici C₁₁ (4.36 și 4.65 ppm) și C₁₂ la 4.57 ppm. În *spectrul* ¹³C RMN se evidențiază semnalele atomilor metilenici C₁₁ (68.1 ppm) și C₁₂ (70.8 ppm), C₇ hidroxilat la 78.2 ppm și a celor cuaternari C₈ și C₉ la 120.8 și 144.6 ppm, respectiv.

În continuare, au fost elaborate două căi alternative de sinteză a (-)-7-cetoeurifuranului **126**, folosind peroxizii **290** și **292**, obținuți prin fotooxigenarea sensibilizată a dienei **38**. Inițial, peroxizii instabili **290** și **292** au fost reduși cu tiouree [221] în alcoolii corespunzători **293** și **294** [229], cu randamente bune. Apoi, endoperoxidul **293** a fost redus cu FeSO₄ în 7-hidroxiEurifuranul **298** [95] cu un randament de 78%. După acetilarea alcoolului **294** [229], acetatul rezultat **295** a fost fotooxidat în acetoxiperoxidul **296**, care prin reducere cu FeSO₄ și saponificare a dat același (-)-7-hidroxiEurifuran **298** [95].

Structura intermediarilor **293-298** a fost confirmată de analizele spectrale IR și RMN, iar datele relevante ale acestora sunt prezentate în [Tabelele 2.2-2.4](#).

Tabel 2.2. Datele analizei IR ale compușilor **293-298**.

Compusul	γ (cm ⁻¹)
293	3360, 2918, 1454, 1372, 1105, 1040, 903, 723
294	3380, 2906, 1715, 1642, 1443, 1355, 1038, 885, 842, 814, 674.
295	2950, 1743, 1630, 1480, 1247, 1050, 923
296	2920, 1754, 1460, 1393, 1256, 1030, 945.
297	2960, 1750, 1470, 1390, 1260, 1158, 1060, 960, 8910, 830, 827
298	3420, 2934, 1740, 1471, 1380, 1264, 1043, 945, 892, 796

Tabel 2.3. Datele analizei ¹H RMN ale compușilor **293-298**.

Compusul	δ (ppm)
293	4.68 (d, 1H, <i>J</i> = 16.0 Hz, <i>H</i> -11), 4.62 (s, 2H, <i>H</i> -12), 4.34 (d, 1H, <i>J</i> = 16.0 Hz, <i>H</i> -11), 4.04 (s.l., 1H, <i>H</i> -7), 1.83 (m, 1H, <i>H</i> -6), 1.03 (s, 3H, <i>H</i> -15), 0.94 (s, 3H, <i>H</i> -13), 0.89 (s, 3H, <i>H</i> -14)
294	4.96 (d, 1H, <i>J</i> = 2.3 Hz, <i>H</i> -12), 4.91 (d, 1H, <i>J</i> = 2.3 Hz, <i>H</i> -12), 4.83 (d, 1H, <i>J</i> = 2.3 Hz, <i>H</i> -11), 4.69 (d.l., 1H, <i>J</i> = 2.3, <i>H</i> -11), 4.38 (t.l., 1H, <i>J</i> 3.2, 2.8 Hz, <i>H</i> β -7), 1.88 (ddd, 1H, <i>J</i> = 13.8, 2.8 Hz, <i>H</i> α -6), 1.70 (ddd, 1H, <i>J</i> = 13.8, 13.3, 3.2 Hz, <i>H</i> β -6), 1.56 (m, 1H, <i>H</i> -5), 0.92 (s, 3H, <i>H</i> -15), 0.88 (s, 3H, <i>H</i> -14), 0.85 (s, 3H, <i>H</i> -13)
295	5.45 (t.l., 1H, <i>J</i> = 3.3, 2.8 Hz, <i>H</i> β -7), 5.08 (d, 1H, <i>J</i> = 2.3 Hz, <i>H</i> -12), 5.03 (d, 1H, <i>J</i> = 2.3 Hz, <i>H</i> -12), 4.79 (d, 1H, <i>J</i> = 1.7, <i>H</i> -11), 4.65 (d, 1H, <i>J</i> = 1.7 Hz, <i>H</i> -11), 1.99 (s, 3H, OAc), 1.90 (ddd, 1H, <i>J</i> = 14.5, 2.8 Hz, <i>H</i> α -6), 1.71 (ddd, 1H, <i>J</i> = 14.5, 13.3, 3.3 Hz, <i>H</i> β -6), 1.41 (m, 1H, <i>H</i> -5), 0.93 (s, 3H, <i>H</i> -15), 0.83 (s, 6H, <i>H</i> -14 și <i>H</i> -13)
296	5.19 (d.l., 1H, <i>J</i> = 4.7 Hz, <i>H</i> β -7), 4.70 (dd, 1H, <i>J</i> = 16.2, 1.8 Hz, <i>H</i> -11), 4.36 (dd, 1H, <i>J</i> = 16.2, 1.8 Hz, <i>H</i> -11), 4.55 (d.l., 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz, <i>H</i> -12), 4.26 (d.l., 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz, <i>H</i> -12), 2.04 (s, 3H, OAc), 1.83 (ddd, 1H, <i>J</i> = 15.0, 1.8 Hz, <i>H</i> α -6), 1.76 (ddd, 1H, <i>J</i> = 15.0, 12.7, 4.7 Hz, <i>H</i> β -6), 1.44 (dd, 1H, <i>J</i> = 12.7, 2.2 Hz, <i>H</i> -5), 1.03 (s, 3H, <i>H</i> -15), 0.86 (s, 3H, <i>H</i> -14), 0.84 (s, 3H, <i>H</i> -13)
297	7.37 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.6, 0.7 Hz, <i>H</i> -12), 7.07 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.6, 0.4 Hz, <i>H</i> -11), 5.86 (dd.l., 1H, <i>J</i> = 4.1, 1.8 Hz, <i>H</i> β -7), 2.00 (s, 3H, OAc), 1.98 (m, 1H, <i>H</i> -1), 1.91 (m, 1H, <i>H</i> α -6), 1.86 (m, 1H, <i>H</i> β -6), 1.57 (m, 1H, <i>H</i> -2), 1.51 (m, 1H, <i>H</i> -3), 1.14 (s, 3H, <i>H</i> -15), 0.92 (s, 3H, <i>H</i> -14), 0.88 (s, 3H, <i>H</i> -13)
298	7.38 (s, 1H, <i>H</i> -12), 7.06 (s, 1H, <i>H</i> -11), 4.94 (s.l., 1H, <i>H</i> β -7), 1.56 (m, 1H, <i>H</i> -5),

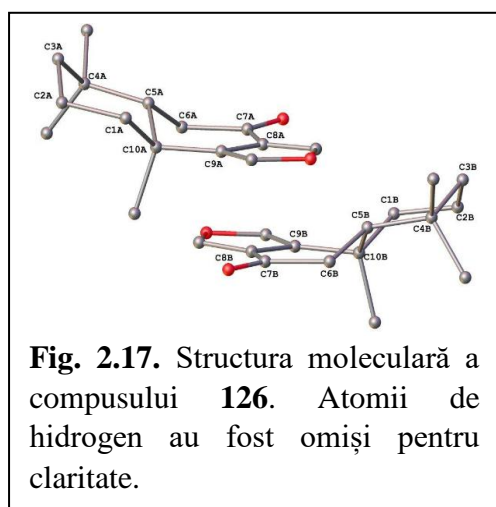
	1.89 (m, 1H, $H\alpha$ -6), 1.85 (m, 1H, $H\beta$ -6), 1.13 (s, 3H, H -15), 0.94 (s, 3H, H -14), 0.89 (s, 3H, H -13)
--	--

Tabel 2.4. Datele analizei ^{13}C RMN ale compușilor **293-298**.

Compușul	δ (ppm)
293	140.6 (C-9), 128.4 (C-8), 70.7 (C-12), 68.0 (C-11), 64.7 (C-7), 46.1 (C-5), 41.4 (C-3), 37.0 (C-10), 35.0 (C-1), 33.0 (C-14), 32.7 (C-4), 28.9 (C-6), 21.6 (C-13), 18.5 (C-15), 18.4 (C-2)
294	158.3 (C-9), 150.6 (C-8), 112.6 (C-12), 106.4 (C-11), 72.5 (C-7), 45.1 (C-5), 44.8 (C-10), 42.4 (C-3), 37.1 (C-1), 33.1 (C-4), 33.0 (C-14), 29.7 (C-6), 21.7 (C-13), 20.0 (C-15), 18.8 (C-2)
295	170.2 (OAc), 158.1 (C-9), 145.9 (C-8), 115.7 (C-12), 105.9 (C-11), 74.4 (C-7), 45.6 (C-5), 42.3 (C-3), 41.9 (C-10), 37.1 (C-1), 33.2 (C-4), 33.0 (C-14), 27.8 (C-6), 21.6 (C-13), 21.3 (OAc), 20.3 (C-15), 18.9 (C-2)
296	170.8 (OAc), 143.2 (C-9), 122.1 (C-8), 70.2 (C-12), 67.9 (C-11), 66.8 (C-7), 46.3 (C-5), 41.5 (C-3), 41.2 (C-10), 34.9 (C-1), 32.7 (C-14), 32.6 (C-4), 25.7 (C-6), 21.4 (C-13), 21.0 (OAc), 18.5 (C-15), 18.1 (C-2)
297	170.7 (OAc), 140.9 (C-12), 136.1 (C-8), 134.6 (C-11), 119.9 (C-9), 64.8 (C-7), 46.3 (C-5), 41.7 (C-3), 38.9 (C-10), 33.5 (C-1), 33.1 (C-14), 32.2 (C-4), 26.1 (C-6), 24.4 (C-13), 21.3 (C-15), 21.2 (OAc), 18.7 (C-2)
298	139.4 (C-12), 135.6 (C-8), 134.9 (C-11), 123.7 (C-9), 61.5 (C-7), 45.5 (C-5), 41.8 (C-3), 39.1 (C-10), 39.0 (C-1), 33.3 (C-14), 32.5 (C-4), 29.4 (C-6), 24.2 (C-13), 21.6 (C-15), 18.9 (C-2)

Oxidarea 7-hidroxiurifuranului **298** cu clorocromat de piridiniu (PCC) în diclorometan a condus la (-)-7-cetoeurifuranul **126** cunoscut [95], care a fost obținut cu un randament total de 23.4%, pornind de la hidroperoxidul **290**, și cu un randament total de 59%, pornind de la endoperoxidul **292** (Figura 2.16). Structura (-)-7-cetoeurifuranului **126** a fost confirmată prin spectroscopia RMN și analiza HRMS.

Spectrul IR conține benzile caracteristice ciclului furanic ($750, 930, 1060\text{ cm}^{-1}$) și grupei carbonil (1770 cm^{-1}). În *spectrul* ^1H RMN sunt prezente semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C₁₃, C₁₄, C₁₅ de la 0.90, 0.94 și 1.23 ppm, semnalele dublet de dublete ale protonilor din



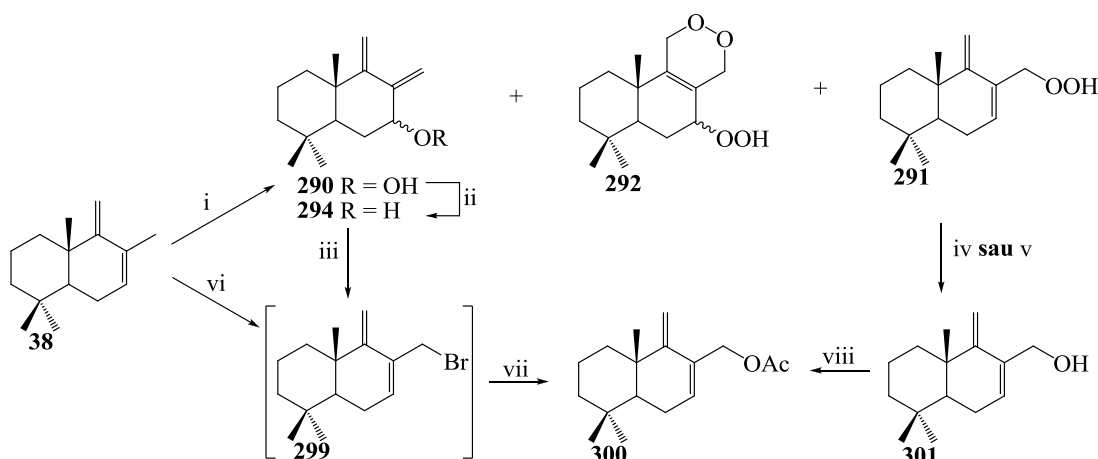
poziția C₆ de la 2.49 ppm și semnalele dublet ce aparțin celor doi protoni din pozițiile C₁₁ și C₁₂ la 7.15 și 7.88 ppm. *Spectrul* ^{13}C RMN confirmă prezența grupelor metil din pozițiile C₁₃ (29.5 ppm), C₁₄ (32.7 ppm) și C₁₅ (21.2 ppm), a grupei metilenice din poziția C₆ (36.9 ppm), a atomilor de carbon trisubstituiți din pozițiile C₅ (51.1 ppm), C₁₁ (135.7 ppm) și C₁₂ (143.6 ppm) și a atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C₈ (138.2 ppm), C₉ (122.1 ppm), și inclusiv a atomului de carbon carbonilic din poziția C₇ la 196.2 ppm.

De menționat, că compușii **290-298** sunt descriși aici pentru prima dată. Structura moleculară a compusului **126** a fost confirmată de analiza cu raze X pe monocristal, iar proiecția este prezentată în [Figura 2.17](#).

Partea asimetrică a celulei unitare din cristalul compusului **126** conține două molecule (**126A** și **126B**), ca unități cristalografic independente. Structura cristalină a compusului **126** este prezentată în [Figura 2.17](#), în care este clar vizibilă aplatizarea inelului B ca urmare a conjugării ciclului furanic și a grupării carbonil.

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 drim-7,9(11)-dienei **38** și drimenonei **29**.

Este bine cunoscut faptul, că olefinele cu atomi de hidrogen alilici în rezultatul *-en* reacțiilor cu oxigenul singlet dau hidroxizi nesaturați [220]. După cum a fost menționat anterior, fotooxigenarea dienei **38**, sensibilizată de *mezo*-tetrafenilporfirină a fost efectuată în CH₂Cl₂ și a condus la hidroxizii epimerici **290** majoritari, și cei minori **291** și **292** ([Figura 2.18](#)).



Reagenți și condiții de reacție: i) O₂, H₂tp. hv, DCM, 5°C, 24 ore, 76.9%, 14.1% și 9.1%;
 ii) Tiouree, MeOH, 0°C, 24 ore, 74%; iii) PBr₃, Et₂O/Py, -6°C, 1 oră, apoi t.c., 6 ore;
 iv) Tiouree, MeOH, t.c., 8.5 ore, 72%; v) NaBH₄, MeOH, 0°C, 1.5 ore, 98%;
 vi) NBS, CCl₄, (C₆H₅CO₂)₂, reflux, 2 ore; vii) KOAc, DMSO, t.c., 20 ore, 81%;
 viii) Ac₂O, Py, t.c., 20 ore, 82%.

Fig. 2.18. Metode alternative de sinteză a 12-acetoxi-drim-7,9(11)-dienei **300**.

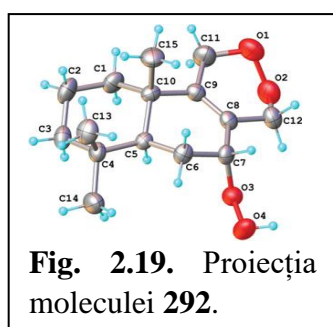


Fig. 2.19. Proiecția moleculei **292**.

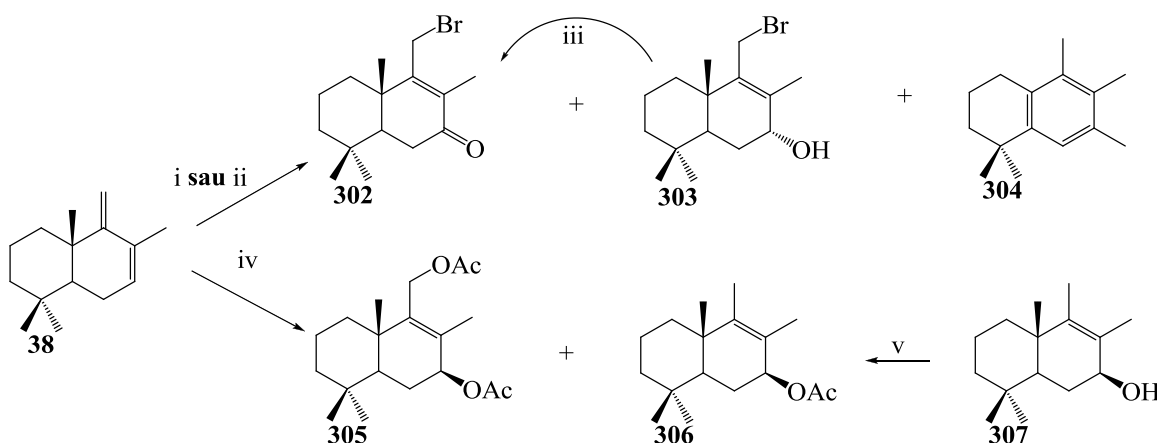
Toți acești peroxizi pot fi utilizați în sintetiza compușilor drimanic C₇, C₁₁ și C₁₂ hidoxilați prin reducere cu agenți corespunzători [221]. Stereochimia grupării C₇-hidroperoxi- din molecula epimerului majoritar **292** a fost dovedită prin difracție cu raze X pe monocristal, iar proiecția este prezentată în [Figura 2.19](#).

Hidroxizii **290** și **291** au fost reduși cu tiouree în alcoolii alilici corespunzători **294** și **301** cu randamente bune [228]. Rearanjarea alilică a alcoolilor **294** cu

PBr₃ [230] a condus la bromura alilică **299**, izolarea căreia a fost imposibilă din cauza instabilității sale în timpul cromatografiei pe coloană cu SiO₂. Din acest motiv, produsul de reacție a fost tratat cu KOAc în dimetilsulfoxid (DMSO), formând 12-acetoxidrim-7,9(11)-diena **300** cunoscută cu un randament total de 46% recalculat pentru diena **38** (Figura 2.18). Acetilarea alcoolului **301** în condiții standard, a condus la același acetat alilic **300** cu un randament total de 7.4%. Trebuie remarcat faptul, că randamentul total al compusului **300**, obținut din diena **38** prin intermediul peroxidilor **290** și **291**, este de aproximativ 53.4%. Mai devreme, compusul **300** a fost utilizat ca intermediar cheie în semisinteza homochirală a antibioticului natural drimanic pereniporina A **35** [20].

Structurile compușilor **290-292**, **300** și **301** au fost confirmate de analizele spectrale ¹H și ¹³C RMN, iar datele compusului **300** sunt identice cu cele menționate în literatură [231]. În *spectrul IR* al compusului **301** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupării hidroxil (3360 cm⁻¹), legăturilor duble trisubstituită și exociclică (895 și 1622 cm⁻¹). Structura acestuia este confirmată și de *spectrul protonic*, care include semnalul dublet al protonului C₇ de la 5.93 ppm, singletul protonilor din poziția C₁₁ (4.90 ppm) și dubletele de dublete ale protonilor exometilenici C₁₂ de la 4.29 și 4.19 ppm. În *spectrul ¹³C RMN* se evidențiază semnalele atomilor metilenici C₁₁ (103.5 ppm) și C₁₂ (64.7 ppm), metinic C₇ (127.7 ppm) și cele a atomilor cuaternari C₈ (134.7 ppm), și C₉ (154.9 ppm), respectiv.

A fost realizată încă o tentativă de obținere a acetatului **300** în două etape [210]. În acest scop, diena **38** a fost supusă bromurării cu NBS în CCl₄, inițiată cu peroxid de benzoil. Din cauza compoziției complexe a produsului de reacție și ținând cont de instabilitatea bromurii **299** în timpul cromatografiei pe coloană cu SiO₂, acesta a fost tratat cu KOAc în condițiile definite anterior, iar acetatul alilic **300** a fost obținut cu un randament total de 13.8% (Figura 2.18).



Reagenți și condiții de reacție: i) NBS, Me₂CO, H₂O, DCM, 0°C, 2 ore, 90%; ii) NBS, CHCl₃, H₂O, DCM, 0°C, 1 oră, 98%; iii) PCC, DCM, 20°C, 1 oră, 89%; iv) NaOAc, ē, AcOH gl., Ac₂O, 5°C, 2 ore, 49% și 7%; v) Ac₂O, Py, t.c., 24 ore, 88%.
Fig. 2.20. Bromurarea și oxidarea anodică a drim-7,9(11)-dienei **38**.

Exemple de sinteză a bromhidrinelor prin tratarea compușilor nesaturați cu NBS într-un amestec de Me₂CO/H₂O sau CHCl₃/H₂O₂ în condiții blânde au fost descrise anterior [206, 232]. Bromurarea dienei **38** în condițiile menționate a condus la 11-bromo-drim-8(9)-en-7-ona **302**, 11-bromo-drim-8(9)-en-7 α -olul **303** și compusul aromatic **304** (1,1,5,6,7-pentametil-1,2,3,4-tetrahidronaftalena) (Figura 2.20). Compușii **302-304** sunt noi și au fost obținuți prin ambele proceduri cu randamente comparabile (Tabelul 2.5).

Tabel 2.5. Condițiile și rezultatele reacțiilor de bromurare ale compusului **38** cu NBS în solvenți apoși.

Metoda	Substrat	NBS (ech.)	Solvenți	Timp (ore)	Condiții	Randament (%)		
						302	303	304
A	38	1.2	Me ₂ CO/H ₂ O	2	0°C	47.2	11.6	31.3
B	38	2	CHCl ₃ /H ₂ O	1	t.c.	47.0	11.0	40.4

Datele analizelor ¹H și ¹³C RMN ale compușilor **302-304** confirmă structura lor. Compusul **302** poate fi considerat un produs al bromurării selective a grupării metil C₁₁ din molecula drimenonei **38**. Studiul cu raze X relevă, că compusul **302** are o structură cristalină moleculară construită din entități neutre, prezentate în Figura 2.21 [210].

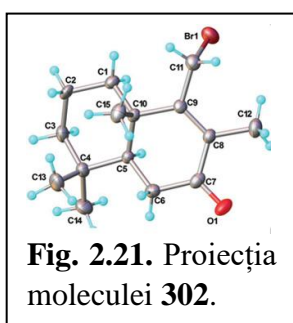


Fig. 2.21. Proiecția moleculei **302**.

În *spectrul IR* al compusului **303** sunt prezente maximele de absorbție caracteristice grupărilor hidroxil la 3421 și 1205 cm⁻¹, și halogen (786 și 763 cm⁻¹). *Spectrul protonic* include semnalele dublet ale protonilor metilenici C₁₁ de la 4.19 și 4.09 ppm, dubletul de dublete C₇ (3.97 ppm) și singletul metilului C₁₂ de la 1.88 ppm. În *spectrul ¹³C RMN* sunt vizibile semnalele atomilor de carbon cuaternari C₉ (144.9 ppm) și C₈ (132.4 ppm), terțiari C₇ (69.9 ppm) și C₅ (45.8 ppm), și cele ale atomilor C₁₁ (57.9 ppm) și C₁₂ la 16.9 ppm.

De menționat, că compusul **304** este primul și unicul reprezentant al seriei drimanice care posedă un inel aromatic B. Acesta este un analog al diterpenoidelor biciclice fregenedadiol și izofregenedadiol care au fost izolați din surse naturale [233-236] sau sintetizați prin reacții de rearanjare catalizate de acizi [237-241]. În acest caz, compusul aromatic **304** este produsul de rearanjare a bromhidrinei instabile **303** în timpul cromatografiei pe coloana cu SiO₂. Acest fapt a fost dovedit prin oxidarea separată a produselor de bromurare crude cu clorocromat de piridiniu (PCC), formând astfel exclusiv monobromura **302** cu randament de 89% (Figura 2.20). Structura compusului **304** a fost confirmată de analiza spectrală. *Spectrul IR* al compusului **304** confirmă prezența inelului aromatic prin benzile de absorbție de la 3012, 1474 și 1458 cm⁻¹. În *spectrul ¹H RMN* sunt prezente semnalele singlet al protonului C₆ la 7.03 ppm și ale protonilor metilici C₁₅, C₁₂ și C₁₁ la 2.27, 2.17 și 2.15 ppm, respectiv. *Spectrul ¹³C RMN* confirmă structura prin semnalele atomilor de carbon cuternari C₅ (142.9 ppm), C₉ (134.5 ppm), C₇ (133.5 ppm), C₈

(132.1 ppm), C₁₀ (132.0 ppm), terțieri C₆ (125.6 ppm) și cele ale grupelor metil la 20.9 ppm (C₁₅), 15.8 ppm (C₁₂) și 15.6 ppm (C₁₁).

Oxidarea anodică descrisă mai sus este etapa cheie în sinteza unor derivați homodrimanici și a drimenonei **29** [54]. S-a dovedit experimental, că structurile obținute prin transformările electrochimice și randamentele compușilor depind de condițiile de reacție. Unele dintre condițiile menționate au fost aplicate și cazul dienei **38**, care a fost electrooxidată într-o celulă individuală echipată cu electrozi de grafit, într-un amestec de Ac₂O/AcOH, folosind AcONa în calitate de electrolit. Din amestecul de reacție a fost izolat diacetatul **305**, produs majoritar de reacție, urmat de monoacetatul minor **306**, ambii compuși fiind obținuți cu un randament total acceptabil de 60%. Stereochimia grupării C₇-acetoxi a fost confirmată prin acetilarea separată în condiții standard a alcoolului **307**, raportat anterior [207], care a condus la acetatul **306**. Datele analizei spectrale ¹H și ¹³C RMN au confirmat structura compușilor **305** și **306**.

Spectrul IR al compusului **305** include benzi intense caracteristice pentru grupările acetat la 1750 și 1250 cm⁻¹. Structura lor, de asemenea, a fost confirmată de semnalele singlet din *spectrul protonic* la 2.06 și 2.04 ppm (OAc), de semnalul dublet al protonului C₇ la 5.17 ppm și singletul grupei metil C₁₂ de la 1.64 ppm. *Spectrul carbonic* include semnalele atomilor de carbon carbonilici la 171.1 și 170.6 ppm, cuaternari C₉ (141.8 ppm), C₈ (131.8 ppm), terțiar C₇ (72.2 ppm), metilenic C₁₁ (59.7 ppm) și a metilului C₁₂ de la 16.7 ppm.

Structura compusului **306** a fost confirmată de benzile de absorbție din *spectrul IR* care aparțin grupei acetat de la 1735 și 1240 cm⁻¹ și semnalele din *spectrul protonic*: dubletul protonului din poziția C₇ la 5.33 ppm, singletele protonilor din grupa acetat la 2.13 ppm și grupelor metil C₁₁ și C₁₂ de la 1.57 și 1.51 ppm, respectiv. În *spectrul ¹³C RMN* se evidențiază semnalele atomului carbonilic la 171.2 ppm, atomilor cuaternari C₉ (143.4 ppm) și C₈ (123.3 ppm), terțiar C₇ (75.9 ppm) și celor metilici de la 15.4 ppm (C₁₂) și 13.1 ppm (C₁₁).

Colța M.N. și colab. [54] au tratat de asemenea drimenona **29** cu cantități variabile de NBS (2.5 și 3.5 echivalenți) la reflux în CCl₄. În ambele cazuri 11,12-dibromo-drim-8(9)-en-7-ona **308** (90%) a fost raportată ca produs de reacție majoritar, alături de alți doi produși minori: tribromocetona instabilă **309** și 11,12-dibromo-drim-5,8(9)-dien-7-ona **310**, ultima rezultând din dehidrobromurarea compusului **309**. Structurile derivaților bromurați au fost confirmate de analiza ¹H și ¹³C RMN [204, 210, 242]. Deoarece autorii [54] nu au înregistrat selectivitate în bromurarea grupărilor metil C₁₁ și C₁₂, s-a încercat stabilirea condițiilor optime pentru această reacție, prin tratarea drimenonei **29** la reflux în CCl₄ cu cantități variabile de NBS (Tabelul 2.6).

Tabel 2.6. Rezultatele reacțiilor de bromurare ale compusului **29** cu NBS.

Metoda	Substrat	NBS (ech.)	Timp (min)	Randament (%)		
				302	308	311
A	29	1.0	90	65.5	3.5	11.3
			120	64.5	4.5	14.6
			180	66.0	5.2	12.6
B	29	1.5	90	61.6	15.5	12.7
			120	70.2	18.8	11.0
			180	46.3	44.1	9.60
C	29	2.0	90	52.4	37.6	10.0
			120	26.3	68.7	5.0
			180	1.20	98.8	-

Conform datelor analizei gaz-cromatografice cuplată cu spectrometria de masă (GC-MS), bromurarea selectivă în pozițiile C₁₁ și C₁₂ a avut loc în cazul, când au fost utilizate cantități echivalente de NBS și drimenonă **29** (Metoda A) după 3 ore de reflux, astfel încât monobromurile **302** și **311** au fost obținute cu randamente de 66.0%, respectiv 12.6%, alături de o cantitate mică de dibromură **308** (Figura 2.20, Figura 2.22 și Tabelul 2.6). Trebuie de menționat, că reacția nu a fost completă și au fost recuperate 15.3% din cetona inițială **29**.

În cazul, când s-au folosit 1.5 echiv. de NBS (Metoda B) în aceleași condiții, după 3 ore de reflux selectivitatea reacției de bromurare a scăzut, dar randamentul total al monobromurilor **302** și **311** (55.9%) a fost ceva mai mare decât cel al dibromurii **308** (44.1%). Un timp mai mare de reflux (5 ore) a dus la formarea monobromocetonei **312** (10.2%) dublu nesaturate, care este probabil un produs al bromurării compusului **302** în poziția C₆, urmată de dehidrobromurare.

O cantitate de 2.0 echiv. de NBS (Metoda C) nu a dat nici o selectivitate și chiar după 1 oră de reflux raportul dintre monobromurile **302/311** și dibromura **308** a fost de aproximativ 6:4. După 3 ore de reflux, randamentul dibromurii **308** a fost de 98.8%, așa că nu a existat nici un motiv pentru a mări în continuare cantitatea de NBS.

Tabel 2.7. Datele analizei IR ale compușilor **313-316**.

Compusul	γ (cm ⁻¹)
313	1738, 1667, 1611, 1235
314	1739, 1690, 1649, 1624, 1218
315	3397, 1663, 1660, 1212
316	3420, 1660, 1606, 1067

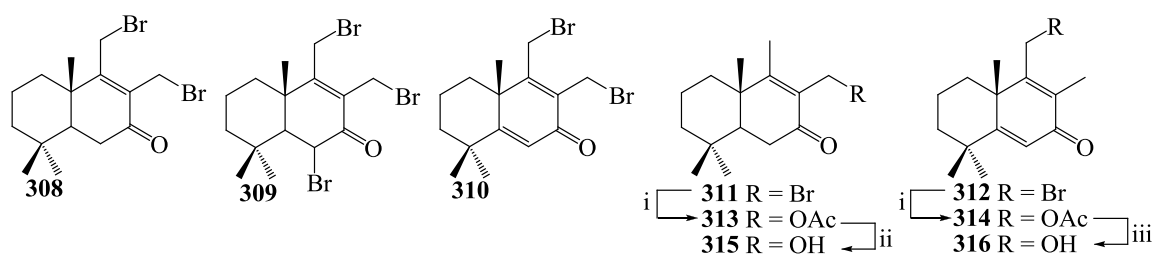
Tabel 2.8. Datele analizei ¹H RMN ale compușilor **313-316**.

Compusul	δ (ppm)
313	0.90 (s, 3H, H-14), 0.94 (s, 3H, H-13), 0.96 (s, 3H, H-15), 1.95 (s, 3H, H-11), 2.03 (s, 3H, OAc), 2.36 (dd, 1H, H-6) și 2.52 (dd, 1H, H-6), 4.80 (d, 1H, J= 12.0 Hz, H-12), 4.85 (d, 1H, J= 12.0 Hz, H-12).
314	1.19 (s, 3H, H-13), 1.26 (s, 3H, H-14), 1.30 (s, 3H, H-15), 2.05 (s, 3H, OAc), 4.81 (s, 2H, H-11), 6.3 (s, 1H, H-6).
315	0.90 (s, 3H, H-14), 0.93 (s, 3H, H-13), 1.20 (s, 3H, H-15), 1.94 (s, 3H, H-11), 2.38 (dd, 1H, H-6), 2.50 (dd, 1H, H-6), 4.34 (s, 2H, H-12).
316	1.21 (s, 3H, H-14), 1.29 (s, 3H, H-13), 1.35 (s, 3H, H-15), 2.01 (s, 3H, H-12), 2.17 (d.l., 1H, OH), 4.37 (d 1H, H-11), 4.48 (d, 1H, H-11), 6.31 (s, 1H, H-6).

Tabel 2.9. Datele analizei ^{13}C RMN ale compușilor **313–316**.

Atom de carbon	313	314	315	316
1	35.9	32.4	35.8	34.5
2	18.5	18.0	18.5	18.1
3	41.0	40.3	41.0	40.4
4	33.2	37.4	33.1	37.4
5	49.5	172.5	49.7	172.6
6	35.1	123.8	35.3	123.9
7	198.1	186.9	201.4	187.6
8	129.0	135.2	132.5	133.1
9	172.2	154.7	168.9	159.8
10	40.5	43.3	40.5	43.3
11	14.8	60.2	14.3	58.9
12	34.7	11.0	57.9	11.0
13	21.3	28.4	21.3	28.4
14	32.4	32.3	32.4	32.4
15	17.7	25.2	17.5	25.1
OAc	171.0	170.7	-	-
OAc	20.9	20.7	-	-

În concluzie, trebuie menționat faptul, că condițiile optime pentru prepararea selectivă a monobromurilor **302** și **311** sunt 2 ore de reflux, folosind 1.5 echiv. de NBS (**Metoda B**) când randamentul lor total este de 81.2% și se consumă compusul inițial **29**. Comparând randamentele monobromurilor **302** și **311** după 2 ore de reflux, se poate de asemenea concluziona, că poziția C_{11} este mai favorabilă pentru substituție decât C_{12} . În rezultatul studiului reacției de bromurare a drimenonei **29**, au fost obținute trei bromuri noi **302**, **311** și **312**, ultimile două fiind destul de instabile în timpul cromatografiei pe coloana cu SiO_2 . Din acest motiv, bromurile au fost acetilate în condiții standard [210], acetatii **313** și **314** rezultați, au fost saponificați în condiții blânde [204, 205] în alcoolii corespunzători **315** și **316** stabili, iar spectrele IR, ^1H și ^{13}C RMN confirmă structurile acestor compuși (**Tabelele 2.7, 2.8 și 2.9**)



Reagenți și condiții de reacție: i) KOAc, DMFA, 20°C, 2.5 ore, 86%; ii) K_2CO_3 (1%), Ar, MeOH, 20°C, 1.5 ore, 89%; iii) K_2CO_3 (1%), Ar, MeOH, 20°C, 1.5 ore, 94%.

Fig. 2.22. Derivați noi ai drimenonei **29**, funcționalizați în pozițiile C_6 , C_{11} și C_{12} .

Astfel, în premieră, pornind de la derivații (-)-sclareolului **16**, drim-8(9)-en-7-ona **29** și drim-7,9(11)-diena **38** 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 de obținere au fost brevetate. Activitatea antifungică și antibacteriană

a compușilor de sintetiză descriși în acest Capitol a fost evaluată și sunt discutate împreună cu rezultatele în [Capitolul VI](#).

2.5. Derivați tetra- și pentanorlabdanici cu schelet regrupat

Sinteza compușilor tetra- și pentanorlabdanici rămâne o direcție prioritară a chimiei moderne deoarece aceștea prin proprietățile pe care le manifestă, prezintă un interes deosebit științific și practic [201, 202].

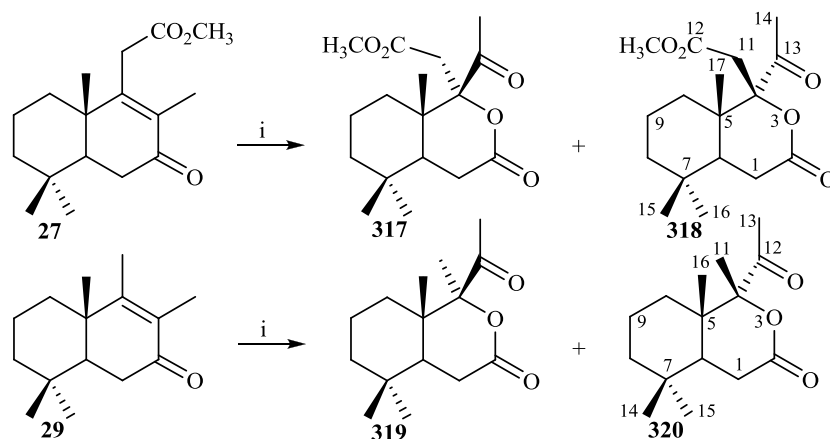
Un număr mare de compuși sintetici tetra- și pentanorlabdanici polifuncționali și biologic activi, inclusiv compușii care conțin azot, au fost obținuți pornind de la (+)-sclareolida **25** prin intermediarii metil 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-oatul **27** și drim-8-en-7-ona **29** (drimenona) derivați din ea [28, 54, 143, 203-205, 207, 208, 214]. Aceste serii pot fi completate de compușii heterociclici hibridi tetra- și pentanorlabdanici raportați recent [55, 56, 58, 243, 244]. Toate aceste structuri au fost obținute cu implicarea grupărilor funcționale din lanțul lateral sau din ciclul B al moleculelor inițiale, fără modificarea scheletului carbonic al acestora. Regrupările Beckmann realizate în catena laterală a unor oxime din seriile di- și trinorlabdanice pot servi în calitate de exemple [26, 245]. Transformările chimice în ciclul B sunt mai puțin cunoscute. Recent, autorii [246] au obținut un amestec de furanolactame izomere, derivați ai octahidro-1*H*-benzo[d]- și octahidro-1*H*-benzo[c]azepinelor, prin regruparea Beckmann a unor cetoixime derivate din acidul 7-oxo-flomisoic.

Cu toate acestea, metil 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-oatul **27** și drim-8-en-7-ona **29** oferă noi oportunități sintetice, iar acest studiu a [247] confirmat ipoteza prin seria de compuși tetra- și pentanorlabdanici noi cu ciclul B rearanjat, obținuți prin intermediul reacțiilor Baeyer-Villiger și Beckmann.

Materiile prime, metil 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-oatul **27** și drim-8-en-7-ona **29**, în mod tradițional, sunt preparate sintetic deoarece doar urme de compus **29** au fost detectate în sursele naturale [212]. Aceștia pot fi preparați prin procedee cunoscute în două și, respectiv, trei etape, din (-)-sclareolida **25** comercial disponibilă, cu randamente de 76% și 70% [53, 54, 215], sau prin metode recent îmbunătățite din aceeași materie primă cu randamente comparabile [215].

Oxidarea Baeyer-Villiger este utilizată eficient la scară largă de mai mult de un secol pentru conversia cetonele în lactone sau esteri [248], unii dintre acești compuși fiind biologic activi. S-a încercat o procedură modificată a oxidării Baeyer-Villiger pentru cetonele terpenice **27** și **29**, folosind acidul 3-cloroperbenzoic (*m*-CPBA) în combinație cu acidul trifluoracetic (TFA) conform sursei [249]. Autorii ei au dovedit eficiența acestei metode pe o serie de cetone ciclice, inclusiv α,β -nesaturate și aciclice, care au fost convertite în esterii și lactonele corespunzătoare în timpi utili și cu randamente înalte.

Conform datelor CSS, amestecul de reacție derivat din cetoesterul **27** conține doar un produs, iar cel derivat din drimenona **29** include doi produși separabili cromatografic. Analiza RMN a arătat, că amestecul inseparabil de compuși **317/318**, dar și compușii individuali **319** și **320** 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 **317/319**, **319** și **320** cu șase atomi, epimere pe centrul C₉, cu randamente totale de 57% și respectiv 88% (Figura 2.23).



Reagenți și condiții de reacție: i) *m*-CPBA, TFA, DCM, 0°C la t.c., 20 ore, 57% (**317/318**), 33% (**319**) și 55% (**320**), în ambele cazuri raportul este 2:1.

Fig. 2.23. Oxidarea Baeyer-Villiger a lactonelor **27** și **29**.

În spectrele IR ale compușilor **317/319**, **319** și **320** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupelor carbonil la 1742-1729 cm⁻¹ și 1715-1705 cm⁻¹, și grupelor ≥C-O- la 1180-1090 cm⁻¹.

Structurile lactonelor tetranorlabdanice **317** și **318** din amestec sunt confirmate de spectrele protonice prin semnalele singlet ale protonilor metilici din grupele esterice la 3.65 și 3.67 ppm, și cei din grupele metil C₁₇ la 2.40 ppm. Spectrul ¹³C RMN completează datele spectrale prin semnalele atomilor de carbon cuaternari C₇ la 170.3 ppm și 169.3 ppm, C₁₂ 169.7 și 169.4 ppm, C₈ 209.5 și 209.3 ppm. Structura lactonelor **317** și **318** este confirmată și de semnalele atomilor de carbon C₉ la 93.9 și 93.8 ppm, respectiv, și C₁₇ la 30.6 ppm.

În spectrele ¹H RMN ale lactonelor pentanorlabdanice **319** și **320** se evidențiază semnalele protonilor metilici C₁₁ la 1.46 și 1.42 ppm, și C₁₂ 2.33 și 2.28 ppm. În spectrele carbonice sunt prezente semnalele atomilor de carbon cuaternari C₁₂ la 210.5 și 209.7 ppm, și C₇ 170.2 și 171.3 ppm, respectiv. Structura lactonelor **319** și **320** este confirmată și de semnalele atomilor de carbon C₉ la 95.0 și 92.6 ppm, și C₁₁ la 28.9 și 29.6 ppm.

Structurile compușilor **318**, **319** și **320** au fost confirmate definitiv prin difracția de raze X pe monocristal (Figurile 2.24a-c, Tabelul 2.9). Conform datelor analizei cristalografice, ei cristalizează în grupe spațiale Sohnke *P*₂₁₂₁₂₁, *P*₂₁ și *P*₂₁₂₁₂₁, respectiv și prezintă o structură

moleculară cristalină, unde partea asimetrică constă dintr-o unitate neutră, așa cum este reprezentat în [Figura 2.24a,b și c](#), respectiv. În ambele cristale nu există molecule de solvenți co-cristalizați. Lungimea legăturilor și valorile unghiurilor sunt reprezentate în [Tabelul 2.9](#).

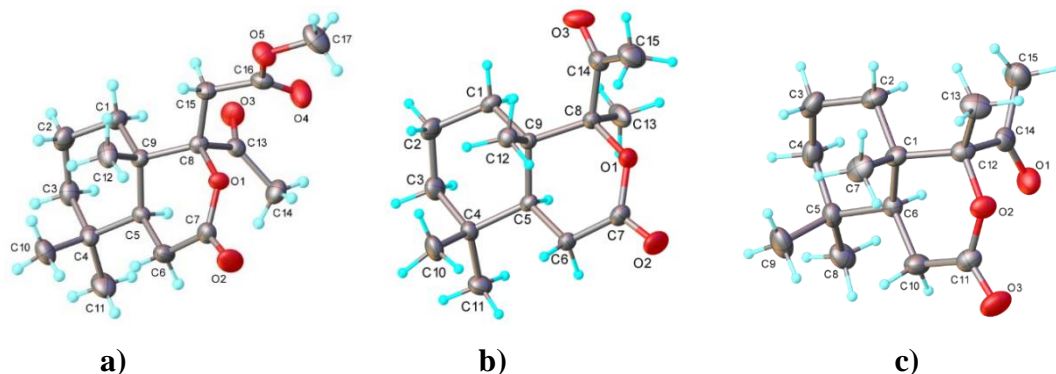


Fig. 2.24. Structura moleculară a compușilor **318** (a), **319** (b) și **320** (c). Nivelul de probabilitate a elipsoizilor termici constituie 40%.

Analiza ulterioară a confirmat, că structura cristalină a compușilor **318**, **319** și **320** este determinată de legăturile de hidrogen C-H...O. Agregarea moleculelor în cristalul **320**, care apar de-a lungul legăturilor de hidrogen, determină formarea unui tablou monodimensional discret în formă de catenă zigzag ce se propagă de-a lungul axei *a*, precum este reprezentat în [Figura 2.25](#). În cristalul **319** și **320** legăturile de hidrogen C-H...O, sunt mult mai numeroase, dar mai slabe, ce dispune structura cristalină formată prin împachetarea paralelă a rețelei bidimensionale. Un fragment de strat supramolecular 2D este reprezentat în [Figura 2.26](#) și [2.27](#), respectiv.

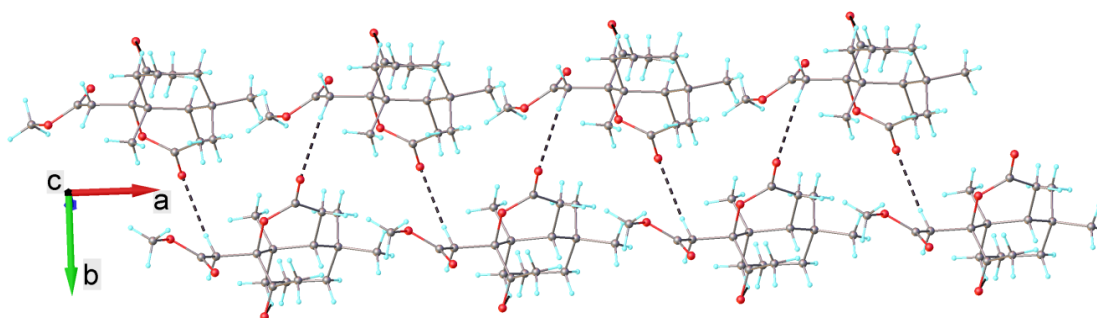


Fig. 2.25 Catenă supramoleculară 1D în cristalul compusului **318**. Parametrii legăturii de H: C15-H...O2 [C15-H 0.97 Å, H...O2(*x* - 0.5, 0.5 - *y*, 0.5 - *z*) 2.565 Å, C15...O2 3.525(4) Å, ∠ C15HO2 169.8°.

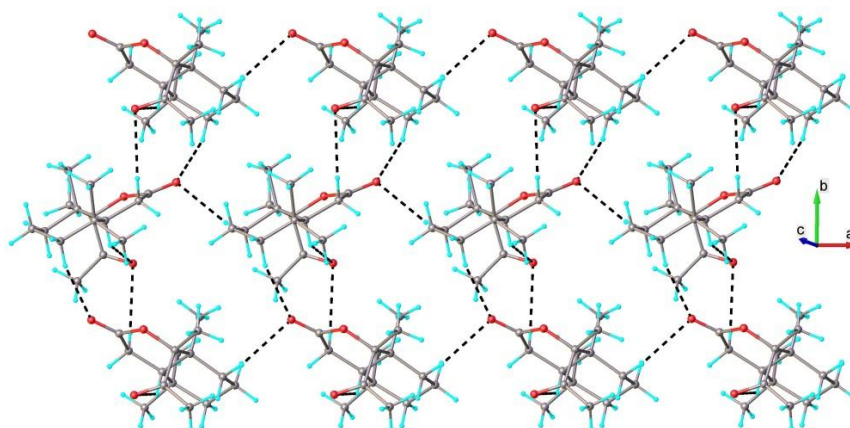


Fig. 2.26. Catenă supramoleculară 1D în cristalul compusului **319**.

Parametrii legăturilor de H: C6-H---O3 [C6-H 0.99 Å, H ⋯O3(1 - x, 0.5 + y, 1 - z) 2.70 Å, C6 ⋯O3 3.553(5) Å, ∠C6HO3 144.1°; C15-H---O2 [C15-H 0.98 Å, H ⋯O2(1 - x, y - 0.5, 1 - z) 2.83 Å, C15 ⋯O2 3.667(5) Å, ∠C15HO2 143.5°.

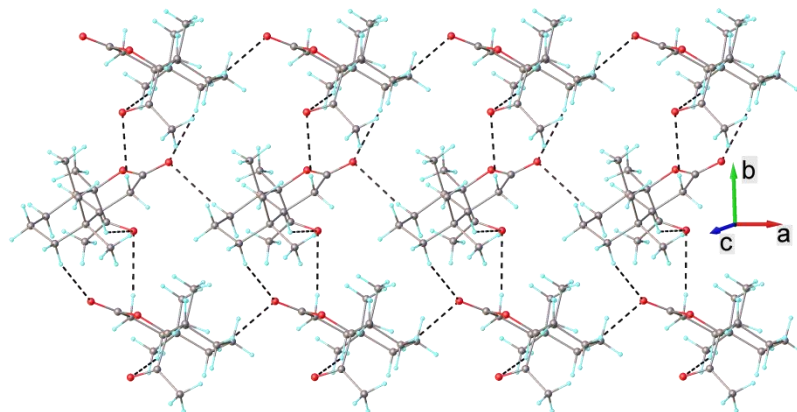


Fig. 2.27. Catena supramoleculară 2D în cristalul compusului **320**.

Parametrii legăturilor de H: C2-H---O3 [C2-H 0.90 Å, H ⋯O3(x - 1, y, z) 2.633 Å, C2⋯O3 3.572(4) Å, ∠C2HO3 158.4°; C4-H---O3 [C4-H 0.99 Å, H ⋯O3(1 - x, y - 0.5, 1 - z) 2.654 Å, C4⋯O3 3.584(4) Å, ∠C4HO3 156.5°; C10-H---O1 [C10-H 0.99 Å, H ⋯O1(1 - x, 0.5 + y, 1 - z) 2.704 Å, C10⋯O1 3.553(5) Å, ∠C10HO1 144.1°.

Literatura de specialitate nu raportează astfel de regrupări pentru compușii din seria norlabdanică în timpul oxidării Baeyer-Villiger, dar totuși formarea compușilor **317-320** poate fi explicată. Una dintre căile posibile de conversie a cetonelor **27** și **29**, începe de la epoxidarea legăturii duble C₈-C₉ cu formarea epoxicetonei **321**, urmată de oxidarea Baeyer-Villiger care duce la epoxilactona **322** (Figura 2.28).

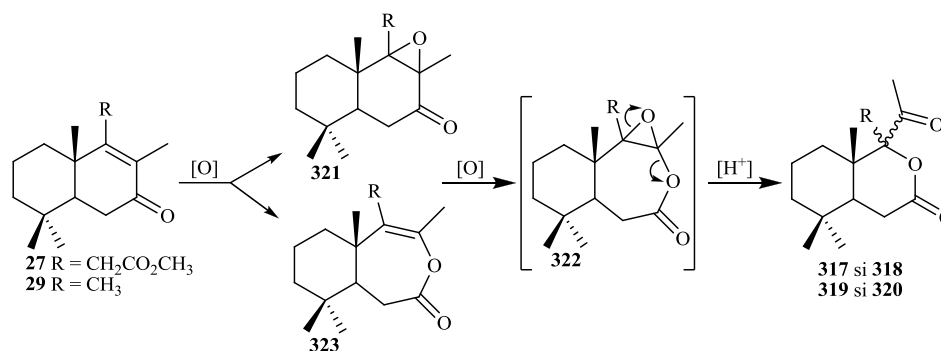
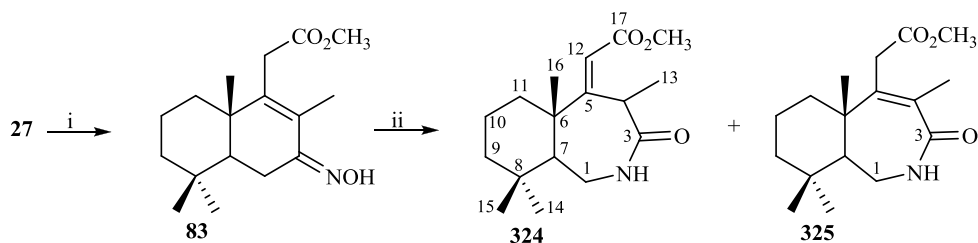


Fig. 2.28. Mecanismul reacției de oxidare Baeyer-Villiger a cetonelor norlabdanice **27** și **29**.

O altă modalitate probabilă de formare a compusului **322** începe cu oxidarea Baeyer-Villiger a cetonelor **27** și **29**, cu formarea enol lactonei **323**, urmată de epoxidarea legăturii duble. Astfel de transformări au fost descrise pentru compușii de tip colestanic, când ambele procese se manifestă ca urmare a tratării cetonelor α,β -nesaturate cu peroxiacid [250]. Cu toate acestea, 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 **317/318**, **319** și **320** cu șase membri mai stabile (Figura 2.28).

În continuare va fi descrisă sinteza lactamelor tetra- **324**, **325** și pentanorlabdanice **326**, **328** noi, obținute prin rearanjarea Beckmann a oximelor corespunzătoare **83** și **86**, care au fost obținute anterior [27, 33, 251]. Tratarea cetoximei **83** cu clorură de tionil în dioxan anhidru conform procedurii descrise în literatură [246, 252] a condus la un amestec de lactame izomerice **324** și **325**, separabile cromatografic (Figura 2.29).



Reagenți și condiții de reacție: i) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH, Py, 24 ore, 96-98%;
ii) SOCl_2 , Py, 60-65°C, 17 ore, 55 și 19%.

Fig. 2.29. Regruparea Beckmann a cetoximei tetranorlandanice **83**.

În spectrele IR ale lactamelor **324** și **325** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice pentru gruparea esterică la 1722-1716 cm^{-1} și 1170-1169 cm^{-1} , și grupările lactamice la 1664-1661 cm^{-1} și 1620-1616 cm^{-1} . Structura acestora este confirmată de spectrele protonice, care includ semnalele singlet ale protonilor esterici la 3.73 și 3.71 ppm și tripletele protonilor lactamici la 5.93 și 6.07 ppm, respectiv. Caracterul individual al structurii **324** este confirmat de semnalul singlet al protonului din poziția C_{12} la 5.84 ppm și dubletul protonilor metilici C_{13} la 1.44 ppm ($J=7.1$ Hz), iar cel al structurii **325** de semnalul singlet biprotonic la 3.30 ppm (C_{12}) și singletul protonilor metilici C_{13} la 1.33 ppm.

Spectrele 2D homo- ($^1\text{H}/^1\text{H}$ COSY-45°, $^1\text{H}/^1\text{H}$ NOESY) și heteronucleare ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HSQC, $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ HMQC și spectrele de corelație $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HMBC, $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ HMBC) sugerează prezența a trei sisteme de spin izolate: $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ($\text{C}_{11}\text{-C}_9$), CHCH_2NH ($\text{C}_7\text{-NH}$) și CHCH_3 ($\text{C}_4\text{-C}_{13}$) (Figura 2.30a). Corelațiile cheie $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HMBC și $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ HMBC pentru lactama **324** sunt de asemenea descrise în Figura 2.30a. Rearanjarea scheletului carbonic al compusului **324** devine evidentă la o analiză detaliată a spectrului său $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HMBC. Astfel, corelațiile observate dintre atomul H_{12} și atomul de carbon sp^2 hibridizat C_5 (169.9 ppm) sunt confirmative pentru localizarea $\Delta^{5(12)}$ a acestuia, care mai este susținută și de corelațiile H_{12}/C_4 și H_{12}/C_6 . Semnalul atomului de azot lactamic în spectrul $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ HMQC este localizat la 110.0 ppm, în timp ce protonul său rezonază la 5.93 ppm ca un semnal triplet larg ($J=5.8$ Hz). Poziția grupei lactamice a fost confirmată atât de spectrele $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ HMBC, cât și de $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HMBC. Astfel, cross-picul H_7/N_2 în spectrul $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ HMBC, precum și H_{13}/C_3 , H_{13}/C_4 și H_{13}/C_5 în spectrul $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HMBC, dovedesc localizarea funcției lactamice, așa cum este prezentat în Figura 2.30a.

Migrarea legăturii duble din poziția $\Delta^{4(5)}$ ocupată în molecula precursorului **83** în poziția $\Delta^{5(12)}$ din molecula lactamei **324**, ca rezultat al reacției, a generat în plus două centre de izomerie: un centru geometric C_5/C_{12} și unul optic la C_4 .

Corelațiile NOESY dintre H_{12} și H_{16} , precum și H_{12} și H_{11} , demonstrează natura trans-(*E*) a legăturii $\Delta^{5(12)}$ în izomerul **324**. Corelația NOESY dintre H_4 și H_7 indică faptul, că acestea sunt în planul α - și determină configurația relativă (*R*) pe centrul C_4 (Figura 2.30b).

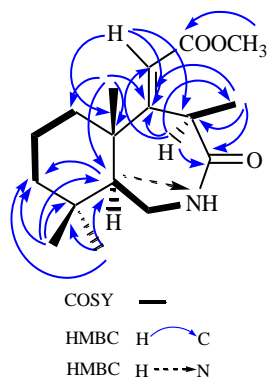


Fig. 2.30a. Corelațiile COSY și HMBC ale lactamei **324**.

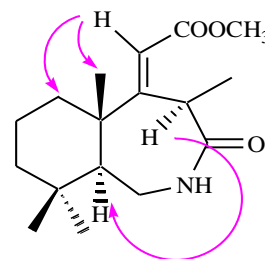
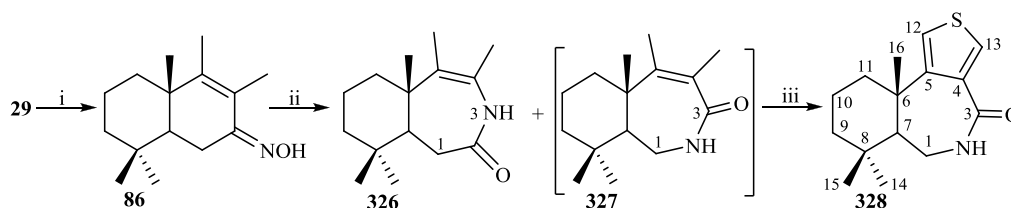


Fig. 2.30b. Corelațiile NOESY ale lactamei **324**.

Rearanjarea Beckmann a oximei **86** în condiții identice a dat un amestec de lactame **326** și **328** (Figura 2.31).



Reagenți și condiții de reacție: i) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, Py, 24 ore, 96-98%;
 ii) $SOCl_2$, Py, 50-60°C, 9 ore, 51% și 4%.

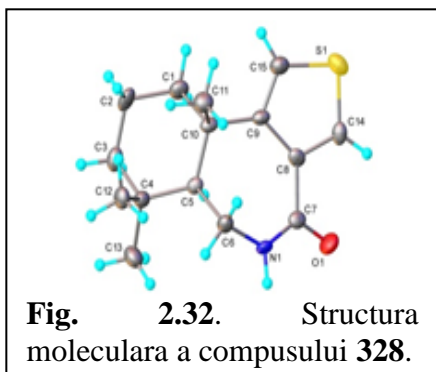
Fig. 2.31. Regruparea Beckmann a oximei pentanorlandanice **86**.

În *spectrul IR* al lactamei pentanorlabdanice **326** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice pentru gruparea lactamică la 1647 și 1605 cm^{-1} . Structura acesteia este confirmată de *spectrul protonic*, care include semnalele dublet ale protonilor metilici C_{12} la 1.74 ppm ($J= 1.0$ Hz) și C_{13} la 1.90 ppm ($J= 0.96$ Hz). În *spectrul ^{13}C RMN* sunt prezente semnalele atomilor de carbon cuaternari C_2 la 174.49 ppm, C_4 la 124.70 ppm și C_5 la 151.64 ppm, iar semnalul atomului de N în *spectrul ^{15}N RMN* este localizat la 121.0 ppm.

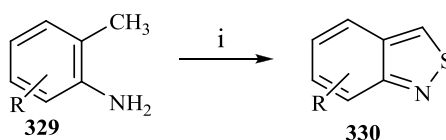
Din produsul de reacție a fost izolată tiofenolactama **328**, care este produsul interacțiunii lactamei intermediare **327** cu clorura de tionil (Figura 2.31). Prezența grupării carbonil α,β -nesaturate în molecula lactamei **327** activează grupările metil și favorizează reacția acestora cu clorura de tionil.

Structura acesteia este confirmată de *spectrul IR* prin benzile de absorbție caracteristice pentru gruparea lactamică la 1645 și 1606 cm^{-1} și fragmentul tiofuranic la 724 cm^{-1} . În *spectrul*

1H RMN se evidențiază semnalele dublet ale protonilor furanici din pozițiile C₁₂ și C₁₃ la 5.93 și 5.84 ppm, iar în *spectrul* ^{15}N RMN semnalul atomului de N la 118.0 ppm. *Spectrul carbonic* al compusului **328** include semnalele atomilor de carbon terțiar C₁₂ și C₁₃ la 121.45 și 133.87 ppm,



atomilor de carbon cuaternari C₃ 167.34 ppm, C₄ 135.01 ppm și C₅ 152.31 ppm. Structura compusului **328** a fost confirmată suplimentar prin difracția de raze X pe monocristal (*Figura 2.32*), iar datele cristalografice sunt reprezentate în *Tabelul 2.9*. Este cunoscut faptul, că reacții asemănătoare au fost realizate cu participarea *o*-toluidinei și *o*-toluidinelor **329** substituie în ciclu și clorura de tionil în xilen la reflux cu formarea 1,2-benzotiazolilor substituți **330** (*Figura 2.33*) [253].



Reagenți și condiții de reacție: i) SOCl₂, xilen, reflux.

Fig. 2.33. Sinteza 1,2-benzotiazolilor din *o*-toluidine substituie.

Tabel 2.10. Date cristalografice și detalii privind fitarea structurilor **317- 320**.

Compus	317	318	319	320
Formula emp.	C ₁₇ H ₁₆ O ₅	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	C ₁₅ H ₂₁ NOS
M mol	310.38	252.34	252.34	263.39
T [K]	293	298	200	173
Grup spațial	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>a</i> [Å]	8.8694(4)	7.7311(3)	7.5450(3)	6.5077(9)
<i>b</i> [Å]	10.4586(6)	11.1504(4)	7.7425(3)	7.4029(10)
<i>c</i> [Å]	17.5275(8)	8.5223(4)	24.2391(10)	27.656(4)
α [°]	90	90	90	90
β [°]	90	110.499(5)	90	90
γ [°]	90	90	90	90
<i>V</i> [Å ³]	1625.89(14)	688.14(5)	1415.99(9)	1332.4(3)
<i>Z</i>	4	2	4	4
ρ _{calcd} [g cm ⁻³]	1.268	1.218	1.184	1.313
μ [mm ⁻¹]	0.092	0.083	0.081	0.231
Mărime cristal [mm]	0.10 × 0.10 × 0.15	0.20 × 0.20 × 0.40	0.15 × 0.10 × 0.04	0.20 × 0.10 × 0.10
Șirul 2θ	5.14 to 52	5.102 to 50.048	5.524 to 51.994	5.696 to 50.052
Refl. colectate	6903	5298	11325	7798
Refl. indep., <i>R</i> _{int}	1838, 0.0633	2426, 0.0292	2790, 0.0592	2349, 0.0926
Date/rest./param.	1838/0/204	2426/1/168	2790/0/168	2349/0/166
GOF	1.018	1.072	1.025	1.070
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ (toate datele)	0.0488, 0.0865	0.0472, 0.1100	0.0554, 0.1096	0.0649, 0.1124
CCDC nr.	2253403	2255732	2257997	2257997

Astfel, în premieră, în rezultatul acestor cercetări, pornind de la 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-oatul de metil **27** și drim-8(9)-en-7-ona **29** derivați din (-)-sclareol **16**, 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 sunt discutate împreună cu rezultatele în [Capitolul VI](#).

2.6. Metode de sinteză și cercetare a unor derivați ai (-)-sclareolului

Metode generale

În prezenta lucrare au fost folosite, atât metode generale, cât și neconvenționale de sinteză organică. Acestea includ sinteze *in vitro*, urmate de separarea și identificarea produselor de reacție prin tehnici moderne ale chimiei analitice. Toate reacțiile sensibile la aer și apă au fost efectuate în baloane uscate la flacără și răcite sub un flux de argon și realizate în atmosferă de argon sau azot.

Punctele de topire (p.t.) au fost măsurate pe un aparat de tip Boetius (VEB Analytik, DDR). Unghiul de rotație specifică a fost măsurat pe polarimetre JASCO DIP 370 (Rudolph Research Analytical, Hackettstown, NJ, SUA) și Perkin-Elmer 241 cu microcelule de 1 dm, în CHCl₃.

Spectrele în infraroșu (IR) au fost înregistrate pe spectrofotometre Bio-Rad-Win-IR, Bio-Rad FTS 7 și Spectrum-100FT-IR (Perkin-Elmer, Shelton, CT, SUA) în CCl₄, ulei de vaselină, bromură de potasiu, în peliculă sau folosind tehnica ATR.

Spectrele de rezonanță magnetică nucleară ¹H, ¹³C și ¹⁵N RMN au fost înregistrate pe spectrometre Bruker AM 400 și Bruker Avance DRX 400 (Bruker BioSpin, Germania) (400.13, 100.61 și 40.5 MHz). Valoarea deplasărilor chimice este dată în sistemul δ ppm în coraport cu semnalele CHCl₃ (δ_H 7.26 ppm și δ_C 77.00 ppm) sau DMSO-*d*₆ (δ_H 2.50 ppm și δ_C 39.52 ppm). Constanta de cuplare (*J*) este raportată în Hertz (Hz). Spectroscopia de corelare homonucleară (H,H-COSY), heteronucleară corelații cuantice unice (H,C-HSQC) și legături multiple heteronucleare experimentele de corelații (H,C-HMBC) au fost înregistrate folosind secvențe de puls standard în versiunea cu gradienti z, așa cum este livrat de Bruker (Bruker BioSpin, Rheinstetten, Germania).

Analizele calitative și cantitative ale compușilor au fost efectuate prin metoda cromatografiei de gaze cuplată cu spectrometria de masă (GC-MS), pe cromatografe de gaze modele HP-GC 5890 seria II, Agilent-5975C și Agilent 7890A dotate cu coloane capilare HP-5 ms și DB-17, ambele (30 m x 0.25 μm) și cuplate cu un detector de masă model MSD 5975C VL (EI, 70 eV), folosind heliu în calitate de gaz purtător. Spectrele de masă de rezoluție înaltă (HRMS-EI) au fost înregistrate pe spectrometrul AEI MS 902, Micromass Q-TOF MicroTM și

KRATOS MS la o tensiune de ionizare EI, 70 eV. Raporturile m/z și intensitățile relative (%) sunt indicate pentru picurile semnificative.

Reacțiile asistate de microunde au fost realizate într-o cuvă de cuarț într-un reactor monomod (800 W, STAR SYSTEM-2, CHEM Corporation, Matthews, NC, USA) la o putere de iradiere constantă și temperatură variabilă. Cele mai bune rezultate au fost obținute în cazul, când s-a folosit 30% din puterea maximă a magnetronului.

Analiza structurală prin metoda difracției cu raze X pe monocristal s-a efectuat la temperatura camerei, utilizând difractometrul XCALIBUR E CCD cu radiație monocromatică cu grafit $K\alpha$ a molibdenului la 29-30 de reflexii, temperatura 100-120 K. Rezultatele analizei cu raze X pe monocristal au fost prelucrate folosind pachetul de programe CrysAlis [254] și SHELXS-97 [255].

Solvenții organici au fost purificați și uscați prin tehnici standard înainte de utilizare. Reactivii comerciali au fost utilizați așa cum au fost livrați de furnizor. În cercetare au fost utilizați următorii solvenți: metanol (MeOH), cloroform (CHCl_3), eter de petrol (EP), acetat de etil (EtOAc), diclorometan (CH_2Cl_2), tetrahidrofuran (THF), eter dietilic (Et_2O), piridină (Py), acid acetic (AcOH), anhidrida acetică (Ac_2O), tetraclorometan (CCl_4), dimetilsulfoxid deuterat (DMSO-d_6), metanol deuterat (CD_3OD) și cloroform deuterat (CDCl_3).

Condițiile specifice de reacție și detaliile experimentale pentru cele mai relevante proceduri de sinteză sunt descrise aici și în capitolele următoare.

Pentru cromatografia de eluție pe coloană s-a utilizat silicagel Acros Organics (60–200 mesh) și (100-400 mesh). Coloanele au fost eluate cu EP (p.f. 40-60°C), cu amestec de EtOAc/EP în gradient sau cu CH_2Cl_2 pur, sau cu amestec de CH_2Cl_2 în MeOH în gradient.

Monitorizarea reacțiilor a fost efectuată prin metoda cromatografiei în strat subțire (CSS) pe plăci cu silicagel Merk (60 G, 0.25 mm). Detecția cromatogramelor a fost efectuată prin pulverizare cu H_2SO_4 concentrat sau cu soluție apoasă de sulfat de ceriu(III) de 0.1% acidulată cu H_2SO_4 (2N) și încălzire la temperatura de 80°C timp de 5 minute, vizualizare cu lampă UV (Spectroline, ENF-240C/EF 254 nm) sau cu soluție de KMnO_4 (20%).

Prelucrarea amestecurilor de reacție a fost realizată folosind una din următoarele proceduri standard:

Procedura I: 2/3 din volumul inițial de solvent au fost distilate la presiune redusă, apoi reziduul a fost diluat cu H_2O și extras cu Et_2O . Extratul organic a fost spălat cu H_2O și uscat pe Na_2SO_4 (anh.), apoi filtrat, iar solventul distilat în vid.

Procedura II: Amestecul de reacție a fost diluat cu H_2O și extras cu Et_2O . Extractul organic a fost spălat cu H_2O și uscat pe Na_2SO_4 (anh.), apoi filtrat, iar solventul distilat în vid.

Procedura III: Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O și extras cu Et₂O. Stratul organic a fost spălat cu soluție de HCl (5%), H₂O (dist.), NaHCO₃ (5%), H₂O (dist.) și uscat pe Na₂SO₄ (anh.), apoi filtrat, iar solventul distilat în vid.

Procedura IV: Amestecul de reacție a fost diluat cu soluție rece de HCl (de 5%) până la dizolvarea completă a precipitatului și extras cu Et₂O. Stratul organic a fost spălat succesiv cu H₂O, uscat pe Na₂SO₄ (anh.), apoi filtrat, iar solventul distilat în vid.

Procedura V: Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O și extras cu Et₂O. Extractul eteric a fost spălat cu H₂SO₄ (5%), soluție saturată de NaHCO₃, H₂O (dist.) și uscat pe Na₂SO₄ (anh.), apoi filtrat, iar solventul distilat în vid.

Procedura VI: Amestecul de reacție a fost diluat cu Et₂O, apoi filtrat print-un strat de Si-gel (eluant: Et₂O), iar solventul a fost distilat în vid.

Procedura VII: Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O și extras cu Et₂O. Extractul a fost spălat cu soluție de NaHCO₃ (de 5%), apoi cu H₂O până la pH=7 și uscat pe Na₂SO₄ (anh.), apoi filtrat, iar solventul distilat în vid.

Procedura VIII. După îndepărtarea acetonei la presiune redusă, reziduul a fost diluat cu H₂O (10 mL) și extras cu Et₂O (3 x 10 mL). Apoi extractul a fost spălat consecutiv cu soluție de NaCl (2 x 10 mL) și cu H₂O (2 x 10 mL), uscat și concentrat în vid.

Sinteza esterilor metilici biciclohomofarnesenici 233-235.

Metoda A: Stoll și Hinder.

Esterii metilici nesaturați **233-235** au fost obținuți cu un randament de 96% conform metodei descrise de Stoll, M. și Hinder, M. [52]. Structurile și raportul izomerilor au fost confirmate prin analiza GC-MS și spectroscopie RMN.

Metoda B: la iradiere cu MW.

Atenție! Încălzirea rapidă în cazul reacțiilor asistate de MW este periculoasă. Prin urmare, asemenea reacții trebuie realizate cu prudență.

La soluția sclareolidei **25** (1.0 g, 4 mmoli) în MeOH (20 mL), s-a adăugat H₂SO₄ concentrat (0.7 mL) cu picătura, iar amestecul obținut a fost turnat într-un tub de cuarț care a fost plasat în celula MW și iradiat la 80 W timp de 30 de minute. După iradiere, tubul a fost răcit până la temperatura ambiantă și scos din reactor. Amestecul de reacție a fost prelucrat folosind *Procedura standard I*. După îndepărtarea solventului, produsul de reacție brut (1.2 g) a fost supus cromatografiei rapide pe Si-gel, obținându-se amestecul de esterii metilici **233-235** (0.94 mg, 93%), produs uleios. Analiza GC-MS și RMN a confirmat raportul izomerilor **233-235** prezentat în **Tabelul 2.1**. De menționat, că după 30 de minute de iradiere începe descompunerea produselor de reacție.

Oxidarea anodică a esterilor metilici biciclohomofarnesenici 233-235. Soluția esterilor metilici **233-235** (1.0 g, 3.8 mmol) în MeOH (100 mL) a fost turnată într-un electrolizor fără diafragmă prevăzut cu patru electrozi de grafit. Apoi la ea s-a adăugat LiClO₄ (0.8 g, 7.4 mmol) și un curent

electric continuu de 3V și 400 mA a fost trecut prin amestecul de reacție timp de 5 ore, la agitare, la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost prelucrat folosind *Procedura standard I*. Produsul brut (1.3 g) a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (13.0 g), eluent: 4% EtOAc/EP, obținându-se compușii **237**, **261-264**.

2-((1R,2R,8aS)-2-Metoxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il)acetat de metil **261**. Randament 3%, compus uleios, $[\alpha]_D^{26} = +75.1^\circ$ (*c* 0.2, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 2935, 2869, 2845, 1791, 1737, 1678, 1645, 1459, 1435, 1285, 1157, 1077, 886. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 3.65$ (s, 3H, OCH₃), 3.07 (s, 3H, OCH₃), 2.57 (dd, 1H, *J* = 18.2, 5.7 Hz, *H*-11), 2.24 (dd, 1H, *J* = 17.6, 3.3 Hz, *H*-11), 1.69 (dd, 1H, *J* = 5.7, 3.2 Hz, *H*-9), 0.97 (s, 3H, *H*-17), 0.87 (s, 3H, *H*-20), 0.86 (s, 3H, *H*-18), 0.81 (s, 3H, *H*-19). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): $\delta = 176.0$ (C-12), 76.1 (C-8), 55.9 (C-5), 55.6 (C-9), 51.6 (OCH₃), 48.0 (OCH₃), 41.8 (C-4), 39.1 (C-1), 38.4 (C-10), 34.5 (C-7), 33.5 (C-18), 33.2 (C-4), 29.5 (C-11), 23.8 (C-17), 21.7 (C-19), 18.3 (C-6), 18.2 (C-2), 15.4 (C-20).

2-((1R,2S,3R,8aS)-2,3-Dimetoxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il) acetat de metil **262**. Randament 3%, compus uleios, $[\alpha]_D^{26} = +70.8^\circ$ (*c* 1.1, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 2928, 2869, 1737, 1461, 1435, 1364, 1276, 1163, 1141, 1099, 993, 848. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 3.63$ (s, 3H, OCH₃), 3.29 (s, 3H, OCH₃), 3.12 (s, 3H, OCH₃), 2.46 (dd, 1H, *J* = 17.1, 6.5 Hz, *H*-11), 2.18 (dd, 1H, *J* = 17.2, 3.1 Hz, *H*-11), 1.05 (s, 3H, *H*-17), 0.86 (s, 3H, *H*-20), 0.85 (s, 3H, *H*-18), 0.80 (s, 3H, *H*-19). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): $\delta = 175.6$ (C-12), 78.5 (C-7), 78.4 (C-8), 56.4 (C-5), 51.5 (C-9), 51.3 (OCH₃), 48.9 (OCH₃), 46.1 (OCH₃), 41.8 (C-3), 39.0 (C-1), 38.3 (C-10), 33.2 (C-18), 32.7 (C-4), 29.7 (C-11), 21.7 (C-19), 20.2 (C-17), 20.1 (C-6), 18.3 (C-2), 15.2 (C-20).

2-((1R,2R,8aS)-2-Metoxi-2,5,5,8a-tetrametil-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)acetat de metil **263**. Randament 2%, compus uleios, $[\alpha]_D^{26} = +72.6^\circ$ (*c* 0.2, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 3675, 2925, 1738, 1460, 1435, 1369, 1252, 1165, 1076, 870, 706. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 5.87$ (dd, 1H, *J* = 10.2, 2.4 Hz, *H*-7), 5.82 (dd, 1H, *J* = 10.5, 0.9 Hz, *H*-6), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.17 (s, 3H, OCH₃), 2.64 (dd, 1H, *J* = 17.7, 2.8 Hz, *H*-11), 2.33 (dd, 1H, *J* = 17.5, 7.2 Hz, *H*-11), 1.17 (s, 3H, *H*-17), 0.94 (s, 3H, *H*-20), 0.87 (s, 3H, *H*-18), 0.84 (s, 3H, *H*-19). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): $\delta = 176.1$ (C-12), 129.1 (C-7, C-6), 73.1 (C-8), 55.1 (C-5), 54.6 (C-9), 51.6 (OCH₃), 48.9 (OCH₃), 41.1 (C-3), 37.1 (C-10), 36.1 (C-1), 32.7 (C-4), 32.6 (C-18), 29.1 (C-11), 24.1 (C-17), 21.9 (C-19), 18.3 (C-2), 13.9 (C-20).

2-((1R,3R,8aS)-3-Metoxi-5,5,8a-trimetil-2-metilendecahidronaftalen-1-il) acetat de metil **27**. Randament 6%, compus uleios, $[\alpha]_D^{25} = +89.4^\circ$ (*c* 0.2, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 3675, 2926, 2817, 1738, 1649, 1457, 1435, 1378, 1327, 1269, 1205, 1156, 1081, 902. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 4.70$ (s, 1H, *H*-17), 3.69 (t, 1H, *J* = 3.4, 2.1 Hz, *H*-7), 3.59 (s, 3H, OCH₃), 3.13 (s,

3H, OCH₃), 2.63 (dd, 1H, *J* = 11.5, 3.6 Hz, *H*-11), 2.47 (dd, 1H, *J* = 15.6, 3.5 Hz, *H*-11), 0.85 (s, 3H, *H*-20), 0.76 (s, 3H, *H*-18), 0.64 (s, 3H, *H*-19). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 173.8 (C-12), 147.5 (C-8), 110.8 (C-17), 82.2 (C-7), 55.0 (C-5), 51.4 (C-9), 47.9 (OCH₃), 41.7 (OCH₃), 41.9 (C-3), 38.9 (C-10), 38.5 (C-1), 33.2 (C-18), 32.9 (C-4), 30.2 (C-11), 29.9 (C-6), 21.4 (C-19), 19.2 (C-2), 13.6 (C-20).

2-((3*R*,8*aS*)-3-Metoxi-2,5,5,8*a*-tetrametil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il)acetat de metil **264**. Randament 25%, compus uleios, [α]_D²⁶ = +34.9° (*c* 30.1, CHCl₃). IR (*ν*, cm⁻¹, peliculă): 2980, 2952, 2868, 1738, 1668, 1613, 1458, 1436, 1381, 1267, 1157, 1116, 1076, 843, 735. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 3.63 (s, 3H, OCH₃), 3.45 (s, 1H, *H*-7), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 3.03 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, *H*-11), 1.65 (s, 3H, *H*-17), 0.89 (s, 3H, *H*-18), 0.88 (s, 3H, *H*-20), 0.83 (s, 3H, *H*-19). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 172.6 (C-12), 139.0 (C-9), 130.2 (C-8), 79.1 (C-7), 56.6 (C-5), 51.7 (OCH₃), 45.8 (OCH₃), 41.1 (C-3), 39.4 (C-10), 36.0 (C-1), 32.9 (C-11), 32.8 (C-4), 32.8 (C-18), 22.5 (C-6), 21.6 (C-19), 18.8 (C-2), 17.9 (C-20), 17.8 (C-17).

Următorul compus eluat de pe coloana cromatografică a fost cetoesterul **27** (0.66 g, 63%), compus cristalin, p.t. 101-102°C (din EP). Datele sale spectrale corespund cu cele raportate anterior [54].

Sinteza 13,14,15,16-tetranorlabd-6,8(9)-dien-12-oatului de metil **265** La soluția metoxiesterului **264** (294 mg, 1 mmol) în THF (4 mL) s-a adăugat soluția de H₂SO₄ concentrat (0.18 mL) în THF (1 mL), iar amestecul obținut a fost agitat la 20°C timp de 24 ore, apoi prelucrat folosind Procedura standard II. Produsul de reacție brut (270 mg), a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (4.0 g), eluant: *n*-pentan, obținându-se dienesterul **265** (224 mg, 86%), compus cristalin, p.t. 55-56°C (din EP). Datele sale spectrale corespund celor raportate anterior [242].

Fotooxigenarea sensibilizată a esterilor metilici **233-235**. Soluția amestecului de esteri metilici **233-235** (1.0 g, 3.8 mmol) în CH₂Cl₂ anhidru (100 mL) sensibilizată de *mezo*-tetrafenilporfirină (TPP, 20 mg) a fost iradiat cu trei becuri (60 W fiecare) timp de 7 ore la 5°C la agitare și barbotare constantă a oxigenului prin soluție. După distilarea solventului la presiune redusă, reziduul (1.06 g) a fost cromatografiat pe coloana cu Si-gel (15.0 g), eluent: EP, recuperându-se (90 mg, 9.7%) din amestecul inițial de esteri metilici **233-235**, iar următorul a fost eluat compusul **266**.

2-((1*R*,3*R*,8*aS*)-3-Hidroperoxi-5,5,8*a*-trimetil-2-metilendecahidronaftalen-1-il) acetat **266** (285 mg, 76.9%), compus cristalin, p.t. 106-107°C (din EP); [α]_D²⁶ = +56.5° (*c* 1.3, CHCl₃). IR (*ν*, cm⁻¹, peliculă): 3389, 2997, 2843, 1813, 1712, 1657, 1456, 1441, 1407, 1379, 1339, 1121, 1043. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 5.09 (s, 1H, *H*-17), 4.74 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, *H*-17), 4.54 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz, *H*-7), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 2.79 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz, *H*-9), 2.54 (dd, 1H, *J* = 16.9, 3.6 Hz, *H*-11), 2.42 (dd, 1H, *J* = 16.9, 12.2 Hz, *H*-11), 1.98 (dd, 1H, *J* = 11.2, 2.9 Hz, *H*-6), 1.61 (dd, 1H, *J* = 13.1, 3.2 Hz, *H*-6), 1.55 (s.l., 1H, *H*-5), 0.84 (s, 3H, *H*-18), 0.77 (s, 3H, *H*-19), 0.68 (s, 3H, *H*-

20). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): $\delta = 174.7$ (C-12), 146.4 (C-8), 112.1 (C-17), 85.9 (C-7), 51.9 (OCH_3), 48.8 (C-9), 46.6 (C-5), 41.9 (C-6), 38.6 (C-10), 38.3 (C-1), 33.1 (C-4), 33.0 (C-19), 29.3 (C-11), 27.5 (C-3), 20.9 (C-18), 19.2 (C-2), 13.9 (C-20).

Următorul compus eluat de pe coloana cromatografică cu același eluent a fost compusul **267**.

2-((3*R*,8*aS*)-3-Hidroperoxi-2,5,5,8*a*-tetrametil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il)acetat de metil **267** (40 mg, 9.2%), compus uleios, $[\alpha]_D^{26} = +81.2^\circ$ (c 1.1, CHCl_3). IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 3392, 2934, 2873, 1735, 1665, 1456, 1456, 1435, 1391, 1367, 1338, 1163, 1046. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): $\delta = 4.26$ (s.l., 1H, $H-7$), 3.64 (s, 3H, OCH_3), 3.06 (dd, 2H, $J = 28.5, 16.4$ Hz, $H-11$), 1.69 (s, 3H, $H-17$), 1.48 (s, 1H, $H-5$), 0.94 (s, 3H, $H-18$), 0.89 (s, 3H, $H-19$), 0.85 (s, 3H, $H-20$). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): $\delta = 172.4$ (C-12), 142.9 (C-8), 126.6 (C-9), 83.8 (C-7), 51.9 (OCH_3), 45.5 (C-5), 41.2 (C-6), 35.6 (C-1), 32.9 (C-19), 23.1 (C-3), 21.6 (C-18), 18.7 (C-2), 18.1 (C-20), 18.0 (C-17).

Procedura generală de reducere a hidroperoxizilor **266** și **267**. Reducerea hidroperoxizilor **266** și **267** a fost efectuată în conformitate cu metoda descrisă în referința [209]. După prelucrare și cromatografie pe coloană s-au obținut alcoolii corespunzători **268** și **270**.

2-((1*R*,3*R*,8*aS*)-3-Hidroxi-5,5,8*a*-trimetil-2-metilendecahidronaftalen-1-il) acetat de metil **268** (96%), compus uleios, $[\alpha]_D^{26} = +45.7^\circ$ (c 0.47, CHCl_3). IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 3464, 3081, 2925, 2869, 2849, 1732, 1647, 1435, 1222, 1157, 1036, 901. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): $\delta = 4.97$ (d, 1H, $J = 1.4$ Hz, $H-17$), 4.60 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz, $H-17$), 4.35 (t, 1H, $J = 2.8$ Hz, $H-7$), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 2.82 (t, 1H, $J = 1.4$ Hz, $H-9$), 2.49 (dd, 1H, $J = 15.9, 3.7$ Hz, $H-11$), 2.35 (dd, 1H, $J = 14.8, 10.6$ Hz, $H-11$), 2.14 (s.l., 1H, OH), 1.87 (dt, 1H, $J = 13.9, 2.7$ Hz, $H-6$), 1.72 (dd, 1H, $J = 13.2, 2.6$ Hz, $H-6$), 0.89 (s, 3H, $H-18$), 0.79 (s, 3H, $H-19$), 0.65 (s, 3H, $H-20$). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): $\delta = 174.1$ (C-12), 150.3 (C-8), 109.4 (C-17), 73.5 (C-7), 51.6 (OCH_3), 47.2 (C-9), 47.0 (C-5), 41.9 (C-6), 39.1 (C-10), 38.5 (C-1), 33.2 (C-19), 33.0 (C-4), 30.4 (C-11), 30.2 (C-3), 21.5 (C-18), 19.2 (C-2), 13.4 (C-20).

2-((3*R*,8*aS*)-3-Hidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il)acetat de metil **270** (94%), compus uleios, $[\alpha]_D^{26} = +106.9^\circ$ (c 0.8, CHCl_3). IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 3517, 3376, 3222, 3000, 2921, 2864, 1762, 1727, 1663, 1459, 1433, 1338, 1200, 1167, 1167, 1129, 1057, 967. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): $\delta = 3.92$ (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, $H-7$), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 3.08 (d, 1H, $J = 16.9$, $H-11$), 3.0 (d, 1H, $J = 16.9$ Hz, $H-11$), 2.14 (s.l., 1H, OH), 1.82 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz, $H-6$), 1.67 (d, 1H, $J = 4.7$ Hz, $H-6$), 1.69 (s, 3H, $H-17$), 0.91 (s, 3H, $H-18$), 0.88 (s, 3H, $H-19$), 0.83 (s, 3H, $H-20$). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): $\delta = 172.8$ (C-17), 138.5 (C-8), 131.5 (C-9), 69.9 (C-7), 51.8 (OCH_3), 45.5 (C-5), 41.3 (C-6), 39.3 (C-10), 35.7 (C-1), 32.9 (C-19), 32.8 (C-4), 32.8 (C-11), 28.5 (C-3), 21.6 (C-18), 18.8 (C-2), 18.0 (C-20), 17.8 (C-17).

Procedura generală de acetilare a alcoolilor 269 și 271. Acetilarea alcoolilor **268** și **270** a fost efectuată prin metoda standard descrisă în referința [209]. După prelucrare și cromatografia pe coloană s-au obținut acetatii **269** și **271** corespunzători.

2-((1R,3R,8aS)-3-Acetoxi-5,5,8a-trimetil-2-metilendecahidronaftalen-1-il) acetat de metil 269 (98%), compus uleios, $[\alpha]_D^{26} = +6.5^\circ$ (c 2.1, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 3676, 3085, 2950, 2926, 2869, 1734, 1652, 1435, 1368, 1234, 1204, 1157, 1023, 918. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 5.38$ (t, 1H, J= 2.6 Hz, H-7), 5.08 (d, 1H, J= 1.0 Hz, H-17), 4.72 (d, 1H, J= 1.6 Hz, H-17), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 2.73 (d, 1H, J= 6.1 Hz, H-6), 2.47 (dd, 1H, J= 15.8, 4.2 Hz, H-11), 2.32 (dd, 1H, J= 15.8, 14.3 Hz, H-11), 2.05 (s, 3H, OAc), 1.90 (dd, 1H, J= 12.2, 2.6 Hz, H-6), 0.83 (s, 3H, H-19), 0.78 (s, 3H, H-19), 0.67 (s, 3H, H-20). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): $\delta = 173.7$ (C-12), 170.3 (OAc), 145.6 (C-8), 112.1 (C-17), 75.6 (C-7), 51.6 (OCH₃), 48.3 (C-9), 48.1 (C-5), 41.8 (C-6), 38.7 (C-10), 38.5 (C-1), 33.2 (C-19), 32.6 (C-4), 30.3 (C-11), 28.6 (C-3), 21.5 (OAc), 21.3 (C-18), 19.1 (C-2), 13.5 (C-20).

2-((3R,8aS)-3-Acetoxi-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)acetat de metil 271 (97%), compus uleios, $[\alpha]_D^{26} = +108.9^\circ$ (c 0.5, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 2929, 2871, 1746, 1665, 1623, 1457, 1378, 1259, 1189, 1165, 1134, 1019, 957. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 5.18$ (d, 1H, H-7), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.08 (dd, 2H, J= 27.9, 16.7 Hz, H-11), 2.07 (s, 3H, OAc), 1.58 (s, 3H, H-17), 0.91 (s, 3H, H-19), 0.85 (s, 3H, H-19), 0.82 (s, 3H, H-20). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): $\delta = 172.3$ (C-12), 171.2 (OAc), 141.2 (C-8), 127.9 (C-9), 72.7 (C-7), 51.8 (OCH₃), 46.2 (C-5), 41.5 (C-6), 39.2 (C-10), 35.8 (C-1), 32.9 (C-11), 32.7 (C-19), 32.7 (C-4), 25.7 (C-3), 21.4 (OAc), 21.4 (C-17), 18.7 (C-2), 18.0 (C-18), 17.4 (C-20).

Procedura generală de oxidare a alcoolilor 268 și 270. Oxidarea alcoolilor **268** și **270** a fost efectuată prin metoda standard descrisă în referință [209]. După prelucrare și purificare pe coloana cromatografică au fost obținute cetonele corespunzătoare **27** și **272**. Datele spectrale ale cetoesterului **27** (98%), compus cristalin, p.t. 101-102°C (din EP) sunt în corespundere cu cele raportate anterior [54], iar compusul **272** este nou.

Metil 2-((1R,8aS)-5,5,8a-trimetil-2-metilen-3-oxodecahidronaftalen-1-il)acetat 272, (98%), compus uleios, $[\alpha]_D^{25} = +149.1^\circ$ (c 0.5, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 3676, 2960, 2926, 1736, 1695, 1635, 1608, 1436, 1393, 1260, 1230, 1162, 1066, 915. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 5.90$ (s, 1H, H-17), 5.08 (s, 1H, H-17), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 2.73 (dd, 1H, J= 9.5, 2.6 Hz, H-11), 2.66 (t, 1H, J= 3.4 Hz, H-9), 2.62 (dd, 1H, J= 5.5, 3.2 Hz, H-11), 2.35 (dd, 1H, J= 13.2, 9.7 Hz, H-6), 2.29 (dd, 1H, J= 14.3, 9.4 Hz, H-6), 0.90 (s, 3H, H-19), 0.87 (s, 3H, H-19), 0.81 (s, 3H, H-20). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): $\delta = 202.1$ (C-7), 173.5 (C-12), 147.8 (C-8), 119.3 (C-17), 51.9 (OCH₃), 51.3 (C-9), 51.1 (C-5), 41.5 (C-6), 38.6 (C-1), 38.2 (C-11), 37.3 (C-10), 33.5 (C-4), 32.5 (C-19), 31.5 (C-3), 20.8 (C-18), 18.8 (C-2), 14.0 (C-20).

Metil 2-((3R,4aS,8aS)-3-hidroxi-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)acetat 276. Amestecul de reacție obținut prin amestecarea soluțiilor de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (671 mg, 1.80 mmol) în MeOH (5 mL) și cetoester **27** (500 mg, 1.80 mmol) în MeOH (10 mL) a fost agitat timp de 3 min la temperatura camerei, apoi la acesta s-a adăugat NaBH_4 (68 mg, 1.80 mmol), continuând agitarea la aceeași temperatură timp de 0.5 ore (control CSS). Amestecul de reacție a fost prelucrat folosind *Procedura standard IV*. Produsul brut (510 mg) a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (25.0 g), eluant 15% EtOAc/EP, obținându-se hidroxiesterul **276** (492 mg, 97.7%), compus cristalin, p.t. 106-107°C (din EP); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +50.8^\circ$ (c 0.03, CHCl_3). *IR* (ν , cm^{-1} , peliculă): 1146, 1733, 3493. *Spectrul ^1H RMN* (CDCl_3): $\delta = 0.85$ (s, 3H, H -15), 0.89 (s, 3H, H -14), 1.00 (s, 3H, H -16), 1.25 (m, 1H, H -5), 1.67 (s, 3H, H -13), 2.12 (dd, 1H, $J = 7.4$ Hz, H -6), 2.99 (d, 1H, $J = 17.0$ Hz, H -11), 3.09 (d, 1H, $J = 17.0$ Hz, H -11), 3.68 (s, 3H, CO_2Me), 4.15 (t, 1H, $J = 8.6$ Hz, H -7). *Spectrul ^{13}C RMN* (CDCl_3): $\delta = 35.9$ (C-1), 18.7 (C-2), 29.7 (C-3), 32.8 (C-4), 49.5 (C-5), 41.2 (C-6), 72.9 (C-7), 132.7 (C-8), 137.8 (C-9), 39.4 (C-10), 33.0 (C-11), 172.8 (C-12), 15.5 (C-13), 21.5 (C-14), 32.9 (C-15), 19.7 (C-16), 51.8 (CO_2Me). *Spectrul de masă*, m/z (%): Găsit 280.2034. $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3$. Calculat 280.2038.

Metil 2-((4aS,8aS)-2,5,5,8a-tetrametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-1-il)acetat 265. Amestecul de reacție obținut prin amestecarea soluției alcoolului **276** (250 mg, 0.89 mmol) în THF (4 mL) cu cea a H_2SO_4 concentrat (0.16 mL) în THF (0.84 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 24 ore (control CSS). Amestecul de reacție a fost prelucrat folosind *Procedura standard II*. Produsul crud (247 mg), a fost purificat pe coloana cromatografică cu Si-gel (5.0 g), eluant 5% EtOAc/EP, obținându-se dienesterul **265** (208 mg, 89.0%), compus cristalin. p.t. 55°C din (din EP). $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +67.8^\circ$ (c 1.17, CHCl_3). *IR* (ν , cm^{-1} , peliculă): 2860, 1746, 1467, 1377, 1155, 1120, 750. *Spectrul ^1H RMN* (CDCl_3): $\delta = 0.78$ (s, 3H, H -15), 0.91 (s, 3H, H -14), 0.93 (s, 3H, H -16), 1.71 (s, 3H, H -13), 2.03 (t, 1H, $J = 2.9$ Hz, H -5), 3.02 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, H -11), 3.13 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, H -11), 3.65 (s, 3H, CO_2Me), 5.76 (dd, 1H, $J = 3.16$ Hz, H -6), 5.85 (dd, 1H, $J = 3.16$ Hz, H -7). *Spectrul ^{13}C RMN* (CDCl_3): $\delta = 35.1$ (C-1), 18.8 (C-2), 40.8 (C-3), 33.1 (C-4), 52.4 (C-5), 127.8 (C-6), 129.1 (C-7), 128.1 (C-8), 136.0 (C-9), 38.7 (C-10), 32.5 (C-11), 172.8 (C-12), 18.1 (C-13), 22.6 (C-14), 32.3 (C-15), 14.9 (C-16), 51.7 (CO_2Me). *Spectrul de masă*, m/z (%): Calculat 262.1933. $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$. Găsit 262.1936.

Fotooxidarea metil 2-((4aS,8aS)-2,5,5,8a-tetrametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-1-il)acetatului 265. Soluția dienei **265** (0.24 g, 0.92 mmol) în CH_2Cl_2 (25 mL), sensibilizată cu o cantitate catalitică de *mezo*-tetrafenilporfirina (H_2tpp) a fost iradiată timp de 5 ore, la agitare, la 5°C, cu două becuri fluorescente de 100 W, prin sistem barbotându-se O_2 . După evaporarea solventului la presiune redusă și cromatografierea rezidului (0.311 g) pe Si-gel (16.0 g), eluant: 10% EtOAc/EP, s-a obținut endoperoxidul **277** (0.057 g, 21%), dioxina **278** (0.019 g, 7%) și dienona **202** (0.137 g, 54%).

Compusul **277**, compus cristalin, p.t. 68–69 °C (din 10% EtOAc/EP). $[\alpha]_D^{23} = +12.0^\circ$ (*c* 0.21, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 2924, 1730, 1427, 1356, 1198, 1167, 1107. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 6.36$ (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, *H*-7), 4.52 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, *H*-6), 3.68 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.84 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, *H*-11), 2.62 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, *H*-11), 2.06 (m, 1H, *H*-5), 2.02 (s, 3H, *H*-17), 1.06 (s, 3H, *H*-20), 0.92 (s, 3H, *H*-18), 0.79 (s, 3H, *H*-19). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): $\delta = 169.9$ (C-12), 141.8 (C-8), 125.7 (C-7), 86.3 (C-9), 72.3 (C-6), 51.9 (C-5), 51.7 (CO₂CH₃), 45.3 (C-10), 38.8 (C-3), 32.2 (C-4), 31.8 (C-19), 32.0 (C-11), 30.5 (C-1), 24.3 (C-18), 21.3 (C-17), 20.1 (C-20), 18.6 (C-2). Spectrul de masă, *m/z* (%): Calculat: 294.1831. C₁₇H₂₆O₄. Găsit, 294.1823.

Compusul **278**, compus uleios, $[\alpha]_D^{27} = -15.5^\circ$ (*c* 0.4, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 2951, 1738, 1672, 1436, 1335, 1262, 1172, 1155, 1025, 905. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 3.67$ (s, 3H, CO₂CH₃), 3.15 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, *H*-6), 2.85 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, *H*-7), 2.83 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, *H*-11), 2.56 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, *H*-11), 1.49 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, *H*-5), 1.62 (s, 3H, *H*-17), 1.03 (s, 3H, *H*-19), 1.01 (s, 3H, *H*-18), 0.97 (s, 3H, *H*-20). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): $\delta = 170.8$ (C-12), 68.4 (C-9), 58.5 (C-8), 52.9 (C-6), 51.9 (CO₂CH₃), 49.1 (C-7), 45.5 (C-5), 40.5 (C-3), 39.7 (C-10), 33.9 (C-1), 33.2 (C-11), 32.7 (C-4), 32.6 (C-19), 22.1 (C-18), 19.3 (C-17), 18.5 (C-2), 17.9 (C-20). Spectrul de masă, *m/z* (%): Calculat: 326.1925. C₁₇H₂₆O₆. Găsit, 293.1741 (M⁺, -33). Datele analitice ale dienonei **202** corespund cu cele descrise în literatură [54, 143].

Metil 2-((1*R*,4*S*,8*aS*)-1,4-dihidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametil-1,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidro-naftalen-1-il)acetat **279**. Soluția de tiouree (29 mg, 0.37 mmol) în MeOH (1 mL) s-a adăugat, în 10 minute, la soluția compusului **277** (55 mg, 0.19 mmol) în MeOH (1.5 mL) la temperatura camerei și agitare continuă în aceleași condiții timp de 3 ore (control CSS). Amestecul de reacție a fost prelucrat folosind *Procedura standard II*. Produsul de reacție (58 mg) a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (5.0 g), eluent: 20% EtOAc/EP, obținându-se diolul **279** (55 mg, 96%), compus uleios, $[\alpha]_D^{23} = +24.94^\circ$ (*c* 0.19, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 3420, 2930, 1710, 1440, 1380, 1205, 1160, 1067, 1032, 910, 804, 733. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 0.88$ (s, 3H, *H*-15), 1.04 (s, 3H, *H*-14), 1.14 (s, 3H, *H*-16), 1.68 (dd, 3H, *J* = 2.0, 1.4 Hz, *H*-13), 1.81 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, *H*-5), 2.46 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, *H*-11), 2.54 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, *H*-11), 3.69 (s, 3H, CO₂Me), 4.04 (ddq, 1H, *J* = 10.0, 2.0, Hz, *H*-6), 5.48 (m, 1H, *H*-7). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): $\delta = 33.4$ (C-1), 18.7 (C-2), 42.9 (C-3), 32.9 (C-4), 49.3 (C-5), 68.6 (C-6), 131.1 (C-7), 136.0 (C-8), 76.2 (C-9), 43.6 (C-10), 34.53 (C-11), 175.4 (C-12), 19.0 (C-13), 22.6 (C-14), 36.1 (C-15), 17.7 (C-16), 51.9 (CO₂Me). Spectrul de masă, *m/z* (%): Găsit 296.1978. C₁₇H₂₈O₄. Calculat 296.1987.

Metil 2-((1*R*,4*S*,8*aS*)-4-acetoxi-1-hidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametil-1,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidro-naftalen-1-il)acetat **280**. Amestecul de reacție format din soluția compusului **279** (115 mg, 0.39

mmol) în Py (4 mL) și Ac₂O (2.8 mL) a fost agitat timp de 2.5 ore la temperatura camerei (control CSS). Amestecul de reacție a fost prelucrat folosind *Procedura standard V*. Produsul de reacție (135 mg) a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (7.0 g), eluent: 15% EtOAc/EP, obținându-se acetatul **280** (123 mg, 94%), compus uleios, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +78^{\circ}$ (*c* 0.8, CHCl₃). *IR* (ν , cm^{-1} , *peliculă*): 3580, 3080, 1785, 1510, 1440, 1410, 1315, 1273, 1240, 1140, 1105, 1025, 983. *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): $\delta = 0.93$ (s, 3H, *H*-15), 0.95 (s, 3H, *H*-14), 0.97 (s, 3H, *H*-16), 1.68 (s, 3H, *H*-13), 2.02 (s, 3H, OAc), 2.26 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, *H*-5), 2.47 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz, *H*-11), 2.57 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz, *H*-11), 3.71 (s, 3H, CO₂Me), 5.34 (m, 1H, *H*-6), 5.37 (m, 1H, *H*-7). *Spectrul ¹³C RMN* (CDCl₃): $\delta = 32.9$ (C-1), 18.4 (C-2), 42.3 (C-3), 32.8 (C-4), 44.6 (C-5), 71.2 (C-6), 125.6 (C-7), 138.2 (C-8), 75.6 (C-9), 43.8 (C-10), 34.3 (C-11), 175.4 (C-12), 19.1 (C-13), 22.8 (C-14), 35.3 (C-15), 17.7 (OAc), 52.0 (CO₂Me), 170.8 (OAc), 21.6 (OAc). *Spectrul de masă*, *m/z* (%): Găsit 388.2092. C₁₉H₃₀O₅. Calculat 388.2093.

Metil 2-((1S,4S,8aS)-4-acetoxi-2-(bromometil)-1-hidroxi-5,5,8a-trimetil-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)acetat 281. Amestecul format din soluția compusului **280** (110 mg, 0.33 mmol) în CCl₄ (5 mL) și NBS (116 mg, 0.65 mmol) a fost refluxat timp de 3 ore (control CSS). După filtrarea și distilarea solventului la presiune redusă, produsul de reacție (170 mg) a fost purificat prin cromatografie pe coloana cu Si-gel (7.0 g), eluent: 4% EtOAc/EP, obținându-se bromura **281** (103 mg, 76%), compus uleios, $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -10.8^{\circ}$ (*c* 1.4, CHCl₃). *IR* (ν , cm^{-1} , *peliculă*): 3440, 2940, 1730, 1438, 1370, 1247, 1117, 960, 918. *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): $\delta = 0.96$ (2s, 3H fiecare, *H*-14 și *H*-15), 0.97 (s, 3H, *H*-16), 2.04 (s, 3H, OAc), 2.31 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz, *H*-5), 2.79 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz, *H*-11), 2.86 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz, *H*-11), 3.72 (s, 3H, CO₂Me), 4.07 (d.l., 2H, *J* = 1.62 Hz, *H*-13), 5.41 (dd, 1H, *J* = 2.75 Hz, *H*-6), 5.86 (d, 1H, *J* = 2.75 Hz, *H*-7). *Spectrul ¹³C RMN* (CDCl₃): $\delta = 35.1$ (C-1), 18.8 (C-2), 42.2 (C-3), 32.9 (C-4), 44.6 (C-5), 70.5 (C-6), 133.5 (C-7), 138.4 (C-8), 75.9 (C-9), 44.2 (C-10), 34.7 (C-11), 174.8 (C-12), 24.6 (C-13), 22.6 (C-14), 35.3 (C-15), 17.8 (C-16), 52.1 (CO₂Me), 170.4 (OAc), 21.6 (OAc). *Spectrul de masă*, *m/z* (%): Găsit 337.2003. C₁₉H₂₉O₅. Calculat 337.4305.

Metil 2-((1S,4S,4aS,8aS)-4-acetoxi-2-(acetoximetil)-1-hidroxi-5,5,8a-trimetil-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)acetat 282. Amestecul de reacție format din KOAc (28 mg, 0.28 mmol) în DMSO (1 mL) și compusul **281** (60 mg, 0.14 mmol) a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore (control CSS). Amestecul de reacție a fost prelucrat folosind *Procedura standard II*. Produsul de reacție (65 mg) a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (1.0 g), eluent: 5% EtOAc/EP, obținându-se diacetatul **282** (50 mg, 88%), compus uleios, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +87.94^{\circ}$ (*c* 0.01, CHCl₃). *IR* (ν , cm^{-1} , *peliculă*): 3480, 2960, 1740, 1450, 1380, 1250, 1185, 1035, 970, 928. *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): $\delta = 0.95$ (3H, s, *H*-15), 0.97 (s, 3H, *H*-14), 0.98 (s, 3H, *H*-16), 2.03 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.31 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz, *H*-5), 2.57 (d, 1H, *J* = 16.4

Hz, *H*-11), 2.65 (d, 1H, *J*= 16.4 Hz, *H*-11), 3.69 (s, 3H, CO₂Me), 4.51 (d, 1H, *J*= 12.96 Hz, *H*-13), 4.57 (d, 1H, *J*= 12.96 Hz, *H*-13), 5.42 (d, 1H, *J*= 10.62 Hz, *H*-6), 5.71 (d, 1H, *J*= 2.55 Hz, *H*-7). *Spectrul* ¹³C RMN (CDCl₃): δ= 34.3 (C-1), 18.1 (C-2), 42.5 (C-3), 33.2 (C-4), 44.7 (C-5), 70.5 (C-6), 131.1 (C-7), 136.5 (C-8), 75.1 (C-9), 44.2 (C-10), 34.2 (C-11), 174.9 (C-12), 24.3 (C-13), 22.9 (C-14), 35.2 (C-15), 17.7 (C-16), 52.1 (CO₂Me), 171.1 (OAc), 21.6 (OAc), 169.8 (OAc), 21.7 (OAc). *Spectrul de masă*, *m/z* (%): Calculat 394.4582. C₂₁H₃₀O₇. Găsit 336.1936 (M⁺, -58).

Bromurarea 2-((1R,3R,8aS)-3-metoksi-5,5,8a-trimetil-2-metilendecahidronaftalen-1-il) acetatului de metil 27. Amestecul format din NBS (0.819 g, 5.38 mmol) și cetoester **27** (1.0 g, 3.59 mmol) în CCl₄ anhidră (27 mL) a fost refluxat timp de 2 ore. După răcire, amestecul de reacție a fost filtrat, iar solventul distilat la presiune redusă. Produsul crud (1.4 g) a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (7.0 g), eluant: 0.5% EtOAc/EP), obținându-se bromura **283** (1.15 g, 90%) și bromura **284** (0.13 g, 10%).

Compusul **283**, compus cristalin, p.t. 101–102°C (din EP); [α]_D²⁰= -123.1° (*c* 1.9, CHCl₃). *IR* (*ν*, cm⁻¹, CCl₄): 2949, 2928, 2870, 2849, 1738, 1714, 1460, 1436, 1391, 1373, 1230, 1260, 1193, 1171, 1115, 1097, 1066, 1035, 992, 880, 833, 792, 772, 626, 527, 480. *Spectrul* ¹H RMN (CDCl₃): δ= 3.71 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.03 (dd, 1H, *J*= 16.0, 4.0 Hz, *H*-11), 2.64 (d, 1H, *J*= 16.0 Hz, *H*-6), 2.60 (d, 1H, *J*= 16.0 Hz, *H*-6), 2.46 (dd, 1H, *J*= 16.0, 4.0 Hz, *H*-11), 2.05 (d, 1H, *J*= 4.0 Hz, *H*-9), 1.70 (s, 3H, *H*-17), 1.28 (dd, 1H, *J*= 16.0, 4.0 Hz, *H*-5), 1.17 (s, 3H, *H*-19), 0.90 (s, 3H, *H*-18), 0.87 (s, 3H, *H*-20). *Spectrul* ¹³C RMN (CDCl₃): δ= 202.8 (C-7), 173.8 (C-12), 69.5 (C-8), 56.4 (C-9), 53.9 (C-5), 52.1 (CO₂CH₃), 41.4 (C-3), 39.1 (C-1), 38.9 (C-10), 34.5 (C-11), 33.7 (C-4), 33.1 (C-6), 32.7 (C-19), 27.3 (C-17), 21.1 (C-18), 17.7 (C-2), 14.4 (C-20). *Analiza elementală*: Calculat (%): C, 56.82; H, 7.57; Br, 22.24. C₁₇H₂₇O₃Br. Găsit (%): C, 56.97; H, 7.62; Br, 22.13.

Metil 2-((1R,2R,4aS,8aS)-2-bromo-2,5,5,8a-tetrametil-3-oxodecahidronaftalen-1-il)acetat 284. Compus cristalin, p.t. 107–108 °C (din EP). [α]_D²⁰= + 30.5° (*c* 6.2, CHCl₃). *IR* (*ν*, cm⁻¹, CCl₄): 2933, 2867, 2855, 1771, 1741, 1668, 1614, 1457, 1443, 1434, 1424, 1389, 1377, 1366, 1339, 1330, 1323, 1257, 1214, 1199, 1168, 1158, 1168, 1038, 1014, 982, 929, 886, 823, 786, 759, 737, 704, 688. *Spectrul* ¹H RMN (CDCl₃): δ= 4.41 (d, 1H, *J*= 9.6 Hz, *H*-17), 3.95 (d, 1H, *J*= 9.6 Hz, *H*-17), 3.74 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.54 (d, 1H, *J*= 16.4 Hz, *H*-11), 3.39 (d, 1H, *J*= 16.4 Hz, *H*-11), 2.59 (dd, 1H, *J*= 17.6, 3.2 Hz, *H*-6), 2.43 (dd, 1H, *J*= 17.6, 14.4 Hz, *H*-6), 1.78 (d, 1H, *J*= 3.2 Hz, *H*-5), 1.19 (s, 3H, *H*-19), 1.09 (s, 3H, *H*-18), 0.93 (s, 3H, *H*-20). *Spectrul* ¹³C RMN (CDCl₃): δ= 196.9 (C-7), 169.8 (C-12), 164.1 (C-9), 134.0 (C-8), 52.6 (CO₂CH₃), 49.5 (C-5), 41.1 (C-10), 40.8 (C-3), 35.1 (C-1), 34.9 (C-6), 34.1 (C-11), 33.2 (C-4), 32.3 (C-19), 24.6 (C-17), 21.3 (C-

18), 18.4 (C-2), 17.5 (C-20). *Analiza elementală*: Calculat (%): C, 57.14; H, 7.05; Br, 22.37. C₁₇H₂₅O₃Br. Găsit (%): C, 57.17; H, 6.91; Br, 22.21.

Compusul **286**. La soluția formată din bromura **283** (1.15 g, 3.22 mmol) în DMSO anhidru (23 mL) s-a adăugat KOAc (0.64 g, 6.44 mmol), iar amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost prelucrat folosind *Procedura standard II*. Produsul crud (1.2 g) a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (36.0 g), eluant: 5% EtOAc/EP, obținându-se dimerul **285** (1.54 g, 86%) și acetatul **286** (0.14 g, 14%).

Compusul **285**, compus cristalin, p.t. 223-224 °C (din EP). $[\alpha]_D^{20} = -26.8^0$ (c 18.4, CHCl₃). *IR* (ν , cm⁻¹, CCl₄): 3435, 2958, 2300, 1728, 1704, 1669, 1618, 1458, 1433, 1381, 1368, 1255, 1192, 1159, 1069, 1043, 1024, 839, 799. *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): $\delta =$ (unitatea A) 3.58 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.23 (s, 1H, H-11), 1.20–2.80 (semnale suprapuse, 11H, H-1, H-3, H-5, H-6, H-17), 0.95 (s, 6H, H-18 și H-19), 0.78 (s, 3H, H-20); *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): $\delta =$ (unitatea B) = 3.80 (s, 1H, H-11'), 3.57 (s, 3H, CO₂CH₃), 1.20–2.80 (semnale suprapuse, 11H, H-1', H-3', H-5', H-6', H-17'), 1.01 (s, 3H, H-19'), 0.95 (s, 3H, H-18'), 0.92 (s, 3H, H-20'). *Spectrul ¹³C RMN* (CDCl₃): $\delta =$ (unitatea A) 210.7 (C-7), 172.3 (C-12), 69.9 (C-9), 57.6 (C-8), 53.4 (C-11), 51.9 (CO₂CH₃), 44.6 (C-5), 40.6 (C-3), 40.4 (C-10), 36.6 (C-6), 34.6 (C-1), 34.2 (C-4), 33.2 (C-18), 21.5 (C-18), 20.6 (C-17), 18.4 (C-2), 15.8 (C-20). *Spectrul ¹³C RMN* (CDCl₃): δ (unitatea B) = 213.9 (C-7'), 169.9 (C-12'), 72.3 (C-9'), 51.9 (CO₂CH₃), 51.8 (C-8'), 45.9 (C-11'), 41.8 (C-5'), 41.6 (C-3'), 39.1 (C-10'), 39.1 (C-6'), 38.2 (C-1'), 33.0 (C-19'), 30.0 (C-4'), 27.1 (C-17'), 22.6 (C-18'), 20.4 (C-20'), 18.6 (C-2'). *Spectrul de masă, m/z (%)*: Calculat: 552.7440. C₃₄H₄₈O₆. Găsit, 552.3463.

Metil 2-((8aS)-2-(acetoximetil)-5,5,8a-trimetil-3-oxo-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)acetatul 286, compus uleios, $[\alpha]_D^{24} = +31.9^0$ (c 0.2, CHCl₃). *IR* (ν , cm⁻¹, peliculă): 3457, 2954, 1930, 1870, 1739, 1673, 1613, 1461, 1434, 1380, 1365, 1335, 1234, 1199, 1163, 1072, 1024, 963, 830, 786, 745, 624, 421. *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): $\delta =$ 4.83 (d, 1H, J= 12.0 Hz, H-17), 4.79 (d, 1H, J= 12.0 Hz, H-17), 3.71 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.55 (d, 1H, J= 16.0 Hz, H-11), 3.37 (d, 1H, J= 16.0 Hz, H-11), 2.58 (dd, 1H, J= 17.6, 3.6 Hz, H-6), 2.42 (dd, 1H, J= 17.6, 14.4 Hz, H-6), 2.02 (s, 3H, OAc), 1.79 (m, 1H, H-5), 1.12 (s, 3H, H-19), 0.93 (s, 3H, H-18), 0.91 (s, 3H, H-20). *Spectrul ¹³C RMN* (CDCl₃): $\delta =$ 198.4 (C-7), 171.0 (OAc), 170.4 (C-12), 165.3 (C-9), 131.9 (C-8), 58.0 (C-17), 52.5 (CO₂CH₃), 49.6 (C-5), 41.0 (C-10), 40.9 (C-3), 35.2 (C-1), 34.9 (C-6), 33.9 (C-11), 33.2 (C-4), 32.3 (C-19), 21.3 (C-18), 20.9 (OAc), 18.4 (C-2), 18.1 (C-20). *Analiza elementală*: Calculat (%): C, 64.26; H, 8.38. C₁₈H₂₈O₅. Găsit: C, 64.13; H, 8.40.

(4b'R,8aS,E)-Metil 1-(2-metoxi-2-oxoetiliden)-4b',5,5,8a,8',8'-hexametil-3,10'-dioxo-2',3,4,4a,4',4b',5,5',6,6',7,7',8,8a,8',8a',-9',10'-octadecahidro-1H,1'H-spiro[naftalen-2,3'-fenantren]-4'-carboxilat 288d. La soluția 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonei **289** (0.02 g, 0.1

mmol) în DMAA anhidră (3 mL) s-a adăugat K_2CO_3 (0.042 g, 0.3 mmol), apoi la amestecul obținut s-a adăugat cu picătura soluția bromurii **283** (0.072 g, 0.2 mmol) în DMAA anhidră (1 mL) în 30 minute, la agitare. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 48 ore, apoi filtrat, iar reziduul a fost extras cu Et_2O (2 x 10 mL). După distilarea solventului la presiune redusă, produsul crud a fost dizolvat într-un volum mic de Me_2CO , adsorbit pe Si-gel, și eluat de pe coloana cu Si-gel cu un amestec de solvenți format din $EtOAc/EP$ (1:1), obținându-se dimerul **288d** (0.078 g, 70%).

Compusul **288d**, compus cristalin, p.t. 147–148 °C (din EP). $[\alpha]_D^{25} = -63.5^0$ (c 0.5, $CHCl_3$). IR (ν , cm^{-1} , CCL_4): 2950, 2928, 1725, 1710, 1662, 1606, 1457, 1434, 1392, 1369, 1215, 1158, 1148, 1066, 1026, 980. Spectrul 1H RMN ($CDCl_3$): δ = (unitatea A) 4.23 (d, 2H, $J = 1.4$ Hz, H-11), 3.59 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.15 (t, 1H, $J = 9.0$ Hz, H-5), 1.20–2.80 (semnale suprapuse, 10H, H-1, H-2, H-3, H-6, H-17), 1.15 (s, 3H, H-20), 0.95 (s, 3H, H-18), 0.92 (s, 3H, H-19); Spectrul 1H RMN ($CDCl_3$): δ = (unitatea B) = 6.0 (s, 1H, H-11'), 3.65 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.05 (m, 2H, H-17'), 1.82 (dd, 1H, $J = 13.3, 6.0$ Hz, H-5'), 1.20–2.80 (semnale suprapuse, 10H, H-1', H-2', H-3', H-6', H-17'), 1.06 (s, 3H, H-20'), 0.92 (s, 3H, H-18'), 0.90 (s, 3H, H-19'). Spectrul ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ = (unitatea A) 200.8 (C-7), 172.9 (C-12), 161.0 (C-9), 132.7 (C-8), 53.2 (C-11), 52.0 (CO_2CH_3), 49.6 (C-5), 41.0 (C-3), 40.5 (C-10), 35.7 (C-6), 34.4 (C-1), 33.3 (C-4), 32.9 (C-19), 21.8 (C-18), 20.6 (C-17), 20.1 (C-20), 18.5 (C-2); Spectrul ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ = (unitatea B) = 209.9 (C-7'), 175.8 (C-9'), 166.5 (C-12'), 114.5 (C-11'), 56.6 (C-8'), 51.4 (CO_2CH_3), 44.3 (C-5'), 42.8 (C-10'), 41.2 (C-3'), 40.3 (C-1'), 37.6 (C-6'), 33.9 (C-4'), 32.2 (C-19'), 31.3 (C-17'), 22.1 (C-20'), 21.9 (C-18'), 19.0 (C-2'). Spectrul de masă, m/z (%): Calculat: 552.7496. $C_{34}H_{48}O_6$. Găsit, 552.3457. (4a*S*,8a*S*)-7-Hidroperoxi-1,1,4a-trimetil-5,6-dimetilendecahidronaftalenele **290**, (4a*S*,8a*S*)-6-(hidroperoximetil)-1,1,4a-trimetil-5-metilen-1,2,3,4a,5,8,8a-octahidronaftalena **291** și (6a*S*,10a*S*)-5-hidroperoxi-7,7,10a-trimetil-1,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-decahidronafto[2,1-*d*][1,2]-dioxinele **292**. La soluția dienei **38** (930 mg, 4.56 mmol) în CH_2Cl_2 anhidru (50 mL), la agitare s-a adăugat mezo-tetrafenilporfirina (15 mg), iar amestecul de reacție format a fost iradiat cu două becuri fluorescente (100 W fiecare) timp de 24 ore la 5°C, pe întreaga durată barbotându-se oxigen prin soluție. După distilarea solventului la presiune redusă și cromatografia produsului de reacție (1.06 g) pe coloana cu Si-gel (15.0 g), eluant: EP, a fost recuperată o cantitate mică de diene inițială **38** (90 mg, 9.7%) și obținut un amestec de 7-hidroperoxizi **290** (748 mg, 76.8%), produs uleios. Epimerul majoritar reprezenta 92% și stereochemia centrului C_7 a fost stabilită în baza datelor analizei RMN. IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 3370, 3070, 2850, 1608, 1446, 1362, 1090, 1028, 893, 721. Spectrul de masă, m/z (%): Calculat, 236.1776. $C_{15}H_{24}O_2$. Găsit, 203.1797 (M^+ , -33).

Epimer majoritar: *Spectrul* $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ = 7.59 (s.l., 1H, -OOH), 5.21 (d, 1H, J = 2.4 Hz, H -12), 5.03 (d.l., 1H, J = 2.4 Hz, H -12), 4.85 (d, 1H, J = 1.6 Hz, H -11), 4.68 (d.l., 1H, J = 1.6 Hz, H -11), 4.53 (t, 1H, J = 3.7 Hz, $H\beta$ -7), 2.06 (ddd, 1H, J = 14.8, 2.7, Hz, $H\alpha$ -6), 1.72 (ddd, 1H, J = 14.8, 13.2, 3.7 Hz, $H\beta$ -6), 1.12 (dd, 1H, J = 13.2, 2.7 Hz, H -5), 0.94 (d, 3H, J = 0.9, H -15), 0.86 (s, 3H, H -14), 0.84 (s, 3H, H -13). *Spectrul* $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ = 158.3 (C-9), 145.8 (C-8), 116.7 (C-12), 106.3 (C-11), 85.4 (C-7), 45.2 (C-5), 42.0 (C-3), 39.9 (C-10), 37.0 (C-1), 33.2 (C-4), 32.9 (C-14), 26.1 (C-6), 21.4 (C-13), 20.1 (C-15), 18.8 (C-2).

În continuare, cu acelaș eluant, a fost obținut 12-hidroperoxidul **291** (89 mg, 9.2%), produs uleios, $[\alpha]_D^{22} = +38.82^\circ$ (c 0.02, CHCl_3). *IR* (ν , cm^{-1} , peliculă): 3360, 2965, 1664, 1623, 1480, 1396, 1120, 1074, 920, 853. *Spectrul* $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ = 7.81 (s, 1H, -OOH), 5.99 (d, 1H, J = 5.5 Hz, H -7), 4.96 (s, 1H, H -11), 4.91 (d, 1H, J = 1.0 Hz, H -11), 4.65 (dd, 1H, J = 11.8, 1.0 Hz, H -12), 4.59 (d, 1H, J = 11.8 Hz, H -12), 2.20 (m, 1H, H -6), 2.06 (m, 1H, H -6), 0.96 (s, 3H, H -15), 0.92 (s, 3H, H -14), 0.86 (s, 3H, H -13). *Spectrul* $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ = 154.7 (C-9), 132.7 (C-7), 129.9 (C-8), 104.9 (C-11), 79.3 (C-12), 47.9 (C-5), 42.1 (C-3), 37.7 (C-10), 37.2 (C-1), 33.2 (C-4), 32.6 (C-14), 24.5 (C-6), 22.0 (C-13), 20.8 (C-15), 18.8 (C-2). *Spectrul de masă*, m/z (%): Calculat 236.1776. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$. Găsit, 236.1735.

La final, cu acelaș solvent, a fost eluat amestecul de epimeri, 7-hidroperoxo-11,12-endoperoxizii **292** (155 mg, 14%), produs cristalin, în care epimerul majorit constituia 76%, iar stereochemia pe centrul C_7 a fost stabilit prin analiza RMN. *IR* (ν , cm^{-1} , peliculă): 3375, 2898, 1440, 1362, 1301, 1197, 1030, 924, 893, 715. *Spectrul de masă*: Calculat: 268.1675. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$. Găsit: 235.1694 (M^+ , -33).

Epimer majoritar: *Spectrul* $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ = 7.78 (s.l., 1H, -OOH), 4.65 (d, 1H, J = 16.0 Hz, H -11), 4.57 (s.l., 2H, H -12), 4.36 (dd, 1H, J = 16.0, 5.0 Hz, H -11), 4.33 (m, 1H, $H\beta$ -7), 2.27 (d, 1H, J = 14.4 Hz, H -6), 1.59 (m, 1H, H -6), 1.50 (m, 1H, H -5), 1.02 (s, 3H, H -15), 0.95 (s, 3H, H -14), 0.88 (s, 3H, H -13). *Spectrul* $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ = 144.6 (C-9), 120.8 (C-8), 78.2 (C-7), 70.8 (C-12), 68.1 (C-11), 45.9 (C-5), 41.5 (C-3), 36.9 (C-10), 34.9 (C-1), 32.7 (C-14), 32.6 (C-4), 23.2 (C-6), 21.3 (C-13), 18.4 (C-15), 18.1 (C-2).

(4a*S*,8a*S*)-4a,8,8-Trimetil-3,4-dimetilendecahidronaftalen-2-ol **294**. La soluția formată din hidroperoxizii epimeri **290** (537 mg, 2.28 mmol) în MeOH (15 mL) s-a adăugat soluția formată din tiouree (207 mg, 2.72 mmol) în MeOH (7 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2.5 ore și prelucrat folosind *Procedura standard II*. Prosusul de reacție (510 mg) a fost cromatografiat pe coloana cromatografică cu Si-gel (50.0 g), eluant: 15% EtOAc/EP, obținându-se 7-hidroxidienele **294** (368 mg, 74%), produs uleios. *IR* (ν , cm^{-1} , peliculă): 3380, 2906, 1715, 1642, 1443, 1355, 1038, 885, 842, 814, 674. *Spectrul de masă*, m/z (%): Calculat 220.1827. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$. Găsit 220.1822.

(4aS,8aS)-4a,8,8-Trimetil-3,4-dimetilendecahidronaftalen-2-il acetati **295**. Hidroxidienele **294** (360 mg, 1.64 mmol) în Py anhidră (17 mL), au fost acetilate prin tratare, la agitare, cu Ac₂O (11.65 mL) la temperatura camerei peste noapte, apoi prelucrat folosind *Procedura standard II*. Produsul de reacție (440 mg) a fost purificat prin cromatografia pe coloană cu Si-gel (44.0 g), eluant: 5% EtOAc/EP, obținându-se acetati **295** (398 mg, 93%), produs uleios. IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 2950, 1743, 1630, 1480, 1247, 1050, 923. Spectrul de masă, m/z (%): Calculat: 262.1933. C₁₇H₂₆O₂. Găsit: 262.1921.

(6aS,10aS)-7,7,10a-Trimetil-1,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-decahidronafto[1,2-d][1,2]dioxin-5-il acetati **296**. Soluția format din acetoxidienele **295** (250 mg, 0.95 mmol) în CCl₄ anhidră (34 mL) și mezo-tetrafenilporfirină (3 mg) a fost iradiată la temperatura camerei timp de 48 ore cu două becuri fluorescente (100 W fiecare), pe tot parcursul, prin soluție barbotându-se oxigen. După evaporarea solventului la presiune redusă și purificarea produsului de reacție (295 mg) pe coloana cromatografică cu Si-gel (30.0 g), eluant: 10% EtOAc/EP, a fost recuperată diena inițială **295** (19 mg, 7.6%), și obținuți acetati **296** (204 mg, 79%), produs uleios. IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 2920, 1754, 1460, 1393, 1256, 1030, 945. Spectrul de masă, m/z (%): Calculat, 294.3873. C₁₇H₂₆O₄. Găsit, 276.1720 (M⁺, -18).

(5aS,9aS)-6,6,9a-Trimetil-4,5,5a,6,7,8,9,9a-octahidronafto[2,1-c]furan-4-il acetati **297**. Amestecul de reacție format din soluția endoperoxizilor **296** (60 mg, 0.20 mmol) în THF (2.5 mL) și soluția FeSO₄ (86.6 mg, 0.33 mmol) în apă (1.5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei, apoi prelucrat folosind *Procedura standard II*. Produsul de reacție (58 mg), a fost purificat pe coloană cromatografică cu Si-gel (6.0 g), eluant: 5% EtOAc/EP, obținându-se acetati **297** (39 mg, 70%), produs uleios. IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 2960, 1750, 1470, 1390, 1260, 1158, 1060, 960, 8910, 830, 827. Spectrul de masă, m/z (%): Calculat, 276.1725. C₁₇H₂₄O₃. Găsit, 276.1722.

(5aS,9aS)-6,6,9a-Trimetil-4,5,5a,6,7,8,9,9a-octahidronafto[2,1-c]furan-4-olii **298**. Amestecul de reacție format din soluția acetoxifuranilor **297** (35 mg, 0.13 mmol) în EtOH (1 mL) și soluția KOH (35 mg, 0.63 mmol) în EtOH (2 mL) a fost refluxat timp de 1.5 ore, apoi prelucrat folosind *Procedura standard V*. Produsul de reacție (38 mg) a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe Si-gel (4.0 g), eluant: 10% EtOAc/EP, obținându-se 7-hidroxiEurifurani **298** (30 mg, 100%), produs uleios. IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 3420, 2934, 1740, 1471, 1380, 1264, 1043, 945, 892, 796. Spectrul de masă, m/z (%): Calculat, 234.1619. C₁₅H₂₂O₂. Găsit, 234.1609.

(6aS,10aS)-7,7,10a-Trimetil-1,4,5,6,6a,7,8,9,10,10a-decahidronafto[2,1-d][1,2]dioxine-5-olii **293**. La soluția hidroperoxizilor **292** (35 mg, 0.13 mmol) în MeOH (1.5 mL), răcită până la 0°C, în 10 minute s-a adăugat cu picătura soluția tioureei (11 mg, 0.14 mmol) în MeOH (1 mL). Amestecul de reacție a fost lăsată să se încălzească până la temperatura camerei, apoi a fost

agitată timp de 2 ore, după care prelucrat folosind *Procedura standard II*. Produsul de reacție (36 mg) a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (4.0 g), eluant: 20% EtOAc/EP, obținându-se 7-hidroxiperoxizii **293** (29 mg, 88%), produs cristalin. *IR* (ν , cm^{-1} , *peliculă*): 3360, 2918, 1454, 1372, 1105, 1040, 903, 723. *Spectrul de masă*, m/z (%): Calculat, 252.1725. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$. Găsit, 252.1705.

(*5aS,9aS*)-6,6,9a-Trimetil-4,5,5a,6,7,8,9,9a-octahidronafto[2,1-*c*]furan-4-olii **298**. Amestecul de reacție format din soluția 7-hidroxiperoxizilor **293** (25 mg, 0.10 mmol) în THF (1.5 mL) și soluția FeSO_4 (42 mg, 0.16 mmol) în apă (1 mL) a fost agitat peste noapte la temperatura camerei, apoi prelucrat folosind *Procedura standard II*. Produsul de reacție (27 mg) obținut după distilarea solventului a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (3.0 g), eluant: EtOAc/EP, obținându-se alcoolii **298** (17 mg, 78%), produs uleios. Datele spectrale ale acestor compuși sunt identici cu cele descrise anterior.

(*5aS,9aS*)-6,6,9a-Trimetil-5a,6,7,8,9,9a-hexahidronafto[2,1-*c*]furan-4(5*H*)-ona **126**. La soluția compușilor **298** (25 mg, 0.11 mmol) în CH_2Cl_2 (1 mL) în prezență de site moleculare 3A° și AcOH glacial (1 picătură) s-a adăugat PCC (37 mg, 0.17 mmol, 1.6 equiv.). Amestecul de reacție a fost agitat 1 oră, apoi prelucrat folosind *Procedura standard VI*. Produsul de reacție (29 mg), a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (3.0 g), eluant: 5% de EtOAc/EP, obținându-se (-)-7-cetoeurifuranul **126** (19 mg, 80%), produs cristalin, p.t. 57-58°C (din EP), $[\alpha]_D^{23} = -37.20^\circ$ (c 2.4, CHCl_3). *IR* (ν , cm^{-1} , *peliculă*): 2970, 1700, 1608, 1555, 1480, 1395, 1120, 1060, 930, 750. *Spectrul $^1\text{H RMN}$* (CDCl_3): $\delta = 7.88$ (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, *H*-12), 7.15 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, *H*-11), 2.49 (dd, 2H, $J = 18.0$ Hz, *H*-6), 2.06 (l.d, 1H, $J = 13.3$ Hz, *H*-1), 1.76 (dd, 1H, $J = 4.0$ Hz, *H*-5), 1.50 (m, 1H, *H*-3), 1.23 (s, 3H, *H*-15), 0.94 (s, 3H, *H*-13), 0.90 (s, 3H, *H*-14). *Spectrul $^{13}\text{C RMN}$* (CDCl_3) $\delta = 196.2$ (C-7), 143.6 (C12), 138.2 (C-8), 135.7 (C-11), 122.1 (C-9), 51.1 (C-5), 41.6 (C-3), 38.1 (C-1), 37.9 (C-10), 36.9 (C-6), 33.4 (C-4), 32.7 (C-14), 29.5 (C-13), 21.2 (C-15), 18.4 (C-2). *Spectrul de masă*, m/z (%): Calculat, 232.1463. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$. Găsit, 232.1454.

(*4aS,8aS*)-6-(Bromometil)-1,1,4a-trimetil-5-metilen-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidronaftalena **299**. Soluția alcoolului **294** (25 mg, 0.11 mmol) într-un amestec de Et_2O (0.31 mL) și Py (0.01 mL) anhidră a fost răcită într-o baie de gheață, tratată cu o soluție de PBr_3 (0.01 mL, 0.11 mmol) și agitată la -6°C timp de 1 oră. După încălzire până la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost agitat pentru încă 6 ore, apoi prelucrat folosind *Procedura standard III*. După distilarea solventului la presiune redusă s-a obținut bromura **299** (28 mg), compus instabil care a fost utilizat fără purificare suplimentară în reacțiile ulterioare.

((*4aS,8aS*)-5,5,8a-Trimetil-1-metilen-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-2-il)metil acetat **300**. Produsul crud obținut în reacția de bromurare (28 mg) a fost dizolvat în DMF anhidră (1.6 mL), la el s-a adăugat KOAc (21.3 mg, 0.214 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 20

ore la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost prelucrat folosind *Procedura standard II*. Produsul crud (42 mg) a fost purificat prin cromatografie pe coloana cu Si-gel (3.0 g), eluant: EP, obținându-se acetatul **300** (24 mg, 81%), compus uleios, $[\alpha]_D^{26} = -67.5^\circ$ (c 0.7, CHCl_3). *IR* (ν , cm^{-1} , CCl_4): 2950, 1760, 1620, 1480, 1390, 1250, 1060, 980, 905. *Spectrul $^1\text{H RMN}$* (CDCl_3): δ 5.96 (d, 1H, $J=5.6$ Hz, $H-7$), 4.87 (d, 1H, $J=1.2$ Hz, $H-11$), 4.79 (s, 1H, $H-7$), 4.66 (d, 2H, $J=12.4$ Hz, $H-12$), 2.20 (m, 1H, $H-6$), 2.02 (m, 1H, $H-6$), 2.05 (s, 3H, OAc), 1.32 (d, 1H, $J=4.7$ Hz, $H-5$), 0.94 (s, 3H, $H-15$), 0.91 (s, 3H, $H-13$), 0.85 (s, 3H, $H-14$). *Spectrul $^1\text{H RMN}$* (CDCl_3): δ 37.2 (C-1), 18.9 (C-2), 42.1 (C-3), 33.1 (C-4), 47.8 (C-5), 24.3 (C-6), 130.7 (C-7), 130.4 (C-8), 154.7 (C-9), 37.4 (C-10), 104.1 (C-11), 65.9 (C-12), 21.9 (C-13), 32.7 (C-14), 20.7 (C-15), 21.3 (OAc), 171.1 (OAc). *Spectrul de masă*, m/z (%): Calculat, 262.1933. $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$. Găsit, 262.1927. Datele spectrale ale acestui compus sunt identice cu cele descrise în literatură [21].

((4aS,8aS)-5,5,8a-Trimetil-1-metilen-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-2-il)metanol 293.

Metoda A. La soluția hidroperoxidului **291** (40 mg, 0.17 mmol) în MeOH (1.6 mL) s-a adăugat soluția de tiouree (16 mg, 0.21 mmol) în MeOH (0.8 mL) la temperatura camerei timp de 10 minute. Amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură, timp de 8.5 ore. Amestecul de reacție a fost prelucrat folosind *Procedura standard II*. Produsul brut (42 mg) a fost supus cromatografiei pe coloană cu Si-gel (5.0 g), eluant: 15% EtOAc/EP, obținându-se drim-7,9(11)-dien-12-olul **301** (27 mg, 72.4%), compus uleios, $[\alpha]_D^{22} = -47.3^\circ$ (c 0.5, CHCl_3). *IR* (ν , cm^{-1} , CCl_4): 3360, 2970, 1622, 1480, 1391, 1060, 895. *Spectrul $^1\text{H RMN}$* (CDCl_3): δ 5.93 (d, 1H, $J=5.7$ Hz, $H-7$), 4.90 (s, 2H, $H-11$), 4.29 (dd, 1H, $J=1.6, 12.4$ Hz, $H-12$), 4.19 (dd, 1H, $J=1.6, 12.4$ Hz, $H-12$), 2.18 (m, 1H, $H-6$), 2.03 (m, 1H, $H-6$), 1.30 (d, 1H, $J=4.8$ Hz, $H-5$), 0.95 (s, 3H, $H-15$), 0.91 (s, 3H, $H-13$), 0.85 (s, 3H, $H-14$). *Spectrul $^1\text{H RMN}$* (CDCl_3): δ 37.2 (C-1), 18.7 (C-2), 42.1 (C-3), 32.9 (C-4), 48.2 (C-5), 24.3 (C-6), 127.7 (C-7), 134.7 (C-8), 154.9 (C-9), 37.4 (C-10), 103.5 (C-11), 64.7 (C-12), 21.9 (C-13), 32.8 (C-14), 20.7 (C-15). *Spectrul de masă*, m/z (%): Calculat, 220.1827. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$. Găsit, 220.1815.

Metoda B. La soluția hidroperoxidului **291** (15 mg, 0.06 mmol) în MeOH (1.0 mL) s-a adăugat NaBH_4 (4.8 mg, 0.13 mmol) la 0°C . Amestecul de reacție a fost agitat la această temperatură timp de 1.5 ore. Amestecul de reacție a fost prelucrat folosind *Procedura standard II*. Produsul brut (18 mg) a fost supus cromatografiei pe coloană cu Si-gel (2.0 g), eluant: 15% EtOAc/EP, obținându-se drim-7,9(11)-dien-12-olul **301** (13.7 mg, 98.6%), compus uleios. Datele spectrale ale acestui compus sunt identice cu cele raportate anterior [21].

((4aS,8aS)-5,5,8a-Trimetil-1-metilen-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-2-il)metil acetat 300.

La soluția alcoolului nesaturat **301** (40 mg, 0.18 mmol) în Py anhidră (1.8 mL) s-a adăugat Ac_2O (1.3 mL). Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost prelucrat folosind *Procedura standard VII*. Produsul brut (52 mg) a

fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (5 g), eluant: 10% EtOAc/EP, obținându-se 12-acetoxi-drim-7,8(9)-diena **300** (39 mg, 82%), compus uleios. Datele spectrale ale acestui compus sunt identice cu cele obținute anterior [21].

(4*aS*,8*aS*)-4-(Bromometil)-3,4*a*,8,8-tetrametil-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahidronaftalen-2(1*H*)-ona **302**, (2*R*,4*aS*,8*aS*)-4-(bromometil)-3,4*a*,8,8-tetrametil-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-2-ol **303** și 1,1,5,6-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidronaftalena **304**.

Metoda A. La soluția dienei **38** (200 mg, 0.98 mmol) într-un amestec de H₂O (0.20 mL) și Me₂CO (1 mL) s-a adăugat NBS (210 mg, 1.18 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost prelucrat folosind *Procedura standard VIII*. Produsul brut (290 mg) a fost supus cromatografiei pe coloană cu Si-gel (30 g), eluant: 10% EtOAc/EP, obținându-se hidrocarbura **304** (62 mg, 31.3%), compus uleios. *IR* (ν , cm^{-1} , peliculă): 3012, 2958, 2928, 2865, 1474, 1458. *Spectrul* ¹H RMN (CDCl₃): δ = 7.03 (s, 1H, *H*-6), 2.63 (t, 2H, *J*= 6.4 Hz, *H*-1), 2.27 (s, 3H, *H*-15), 2.17 (s, 3H, *H*-12), 2.15 (s, 3H, *H*-11), 1.82 (m, 2H, *H*-20), 1.60 (m, 2H, *H*-3), 1.27 (s, 6H, *H*-13 și *H*-14). *Spectrul* ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 142.9 (C-5), 134.5 (C-9), 133.5 (C-7), 132.1 (C-8), 132.0 (C-10), 125.6 (C-6), 38.8 (C-3), 33.7 (C-4), 32.0 (C-13 și C-14), 28.5 (C-1), 20.9 (C-15), 19.8 (C-2), 15.8 (C-12), 15.6 (C-11). *Spectrul de masă*, *m/z* (%): Calculat, 202.1722. C₁₅H₂₂. Găsit, 202.1715.

Apoi, cu același amestec de solvenți a fost eluată 11-bromo-drim-8-en-7-ona **302** (138 mg, 47.2%), compus cristalin, p.t. 105–107°C (din EP), $[\alpha]_D^{25} = +135.10^\circ$ (*c* 18.2, CHCl₃). *IR* (ν , cm^{-1} , peliculă): 3370, 3070, 2850, 1608, 1446, 1362, 1090, 1028, 893, 721. *Spectrul* ¹H RMN (CDCl₃): δ = 4.09 (d, 1H, *J*= 9.8 Hz, *H*-11), 4.03 (d, 1H, *J*= 9.8 Hz, *H*-11), 2.52 (d, 1H, *J*= 3.8, 14.3 Hz, *H*-6), 2.36 (dd, 1H, *J*= 3.8, 14.3 Hz, *H*-6), 1.84 (s, 3H, *H*-12), 1.14 (s, 3H, *H*-15), 0.91 (s, 3H, *H*-13), 0.87 (s, 3H, *H*-14). *Spectrul* ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 199.8 (C-7), 159.9 (C-9), 134.3 (C-8), 50.2 (C-5), 41.1 (C-3), 40.3 (C-10), 35.5 (C-1), 35.2 (C-11), 32.7 (C-4), 32.3 (C-14), 26.3 (C-6), 21.2 (C-13), 18.9 (C-15), 18.4 (C-2), 11.1 (C-12). *Spectrul de masă*, *m/z* (%): Calculat, 299.0932. C₁₅H₂₃BrO. Găsit, 299.0929.

Ultimul compus eluat de pe coloană a fost 11-bromo-drim-8-en-7 α -olul **303** (34 mg, 11.6%), compus cristalin, p.t. 95–96°C (din EtOH), $[\alpha]_D^{17} = +342.10^\circ$ (*c* 0.7, CHCl₃). *IR* (ν , cm^{-1} , peliculă): 3421, 2917, 2848, 1466, 1376, 1205, 786, 763. *Spectrul* ¹H RMN (CDCl₃): δ = 4.19 (d, 1H, *J*= 11.4 Hz, *H*-11), 4.09 (d, 1H, *J*= 11.4 Hz, *H*-11), 3.97 (dd, 1H, *J*= 1.2, 4.6 Hz, *H*-7), 1.88 (s, 3H, *H*-12), 1.80 (ddd, 1H, *J*= 1.2, 2.4, 14.1 Hz, *H*-6), 1.71 (ddd, 1H, *J*= 4.6, 13.0, 14.1 Hz, *H*-6), 1.36 (dd, 1H, *J*= 2.4, 13.0 Hz, *H*-5), 0.94 (s, 3H, *H*-15), 0.92 (s, 3H, *H*-13), 0.86 (s, 3H, *H*-14). *Spectrul* ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 144.9 (C-9), 132.4 (C-8), 69.9 (C-7), 57.9 (C-11), 45.8 (C-5), 41.3 (C-3), 38.6 (C-10), 36.1 (C-1), 33.0 (C-13), 32.6 (C-4), 28.4 (C-6), 21.5 (C-14), 18.7 (C-

15), 18.5 (C-2), 16.9 (C-12). *Spectrul de masă, m/z (%)*: Calculat, 301.2624. C₁₅H₂₅BrO. Găsit, 220.1824 (M⁺, -81).

Metoda B: La soluția dienei **38** (80 mg, 0.39 mmol) în CHCl₃ (4 mL) s-a adăugat NBS (140 mg, 0.79 mmol), apoi la amestecul rezultat s-a adăugat cu picătura H₂O₂ (0.1 mL, de 30%). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost prelucrat folosind *Procedura standard VIII*. Reziduul (148 mg) a fost cromatografiat pe o coloană cu Si-gel (15.0 g), eluant: 10% EtOAc/EP, obținându-se hidrocarbura **304** (32 mg, 40.4%), 11-bromo-drim-8-en-7-ona **302** (55 mg, 47.0%) și 11-bromo-drim-8-en-7 α -olul **303** (13 mg, 11.0%).

(4aS,8aS)-4-(Bromometil)-3,4a,8,8-tetrametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-2(1H)-ona 302.

La soluția produsului de reacție crud (167 mg), obținut în reacția de bromurare prin Metoda a) în DCM (2 mL), s-a adăugat PCC (180 mg, 0.84 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră, apoi a fost prelucrat folosind *Procedura standard VI*. Reziduul obținut după distilarea solventului (159 mg) a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (12.0 g), eluant: 10% EtOAc/EP, obținându-se 11-brom-drim-8-en-7-ona **302** (148 mg, 89.2%).

((3S,4aS,8aS)-3-Acetoxi-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)metil acetat 305 și (2S,4aS,8aS)-3,4,4a,8,8-pentametil-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-2-il acetat 306.

Soluția formată din diena **38** (200 mg, 0.98 mmol) și NaOAc (600 mg, 7.31 mmol) într-un amestec de AcOH glacial (30 mL) și Ac₂O (6 mL) a fost turnată într-un electrolizor fără diafragmă dotat cu electrozi de grafit și răcită până la 5°C. Prin amestecul de reacție, la agitare, a fost trecut curent electric de 25 V și 20 mA timp de 5 ore. Amestecul de reacție a fost prelucrat folosind *Procedura standard VII*. Produsul brut (315 mg) a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (13.0 g), eluant: 5% EtOAc/EP, obținându-se drim-7,9(11)-diena **38** (7 mg, 3.5%) inițială.

Următorul compus eluat cu același amestec de solvenți a fost 7 β -acetoxi-drim-8-ena **306** (18 mg, 7.2%), compus uleios, $[\alpha]_D^{20} = -54.80^\circ$ (c 0.01, CHCl₃). *IR* (ν , cm⁻¹, peliculă): 2930, 1735, 1605, 1460, 1370, 1240, 894, 820. *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): $\delta =$ 5.33 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, $H-7$), 2.15 (m, 1H, $H-6$), 2.13 (s, 3H, OAc), 1.78 (s.l., 1H, $J = 12.8$ Hz, $H-6$), 1.57 (s, 3H, $H-11$), 1.51 (s, 3H, $H-12$), 1.04 (s, 3H, $H-15$), 0.88 (s, 3H, $H-13$), 0.84 (3H, s, $H-14$). *Spectrul ¹³C RMN* (CDCl₃): $\delta =$ 171.2 (OAc), 143.4 (C-9), 123.3 (C-8), 75.9 (C-7), 49.5 (C-5), 41.4 (C-3), 38.8 (C-10), 36.6 (C-1), 33.1 (C-14), 33.0 (C-4), 25.8 (C-6), 21.5 (C-13), 20.4 (OAc), 19.2 (C-15), 18.8 (C-2), 15.4 (C-12), 13.1 (C-11). *Spectrul de masă, m/z (%)*: Calculat, 264.2089. C₁₇H₂₈O₂. Găsit, 264.2088.

Ultimul compus eluat din coloana cromatografică a fost 7 β ,11-diacetoxi-drim-8-ona **305** (148 mg, 48.7%), compus uleios, $[\alpha]_D^{20} = -148.70^\circ$ (c 0.01, CHCl₃). *IR* (ν , cm⁻¹, peliculă): 2970, 1750,

1470, 1390, 1250, 1060, 980, 952, 935. *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): δ= 5.17 (d, 1H, J= 8.8 Hz, H-7), 4.57 (dd, 2H, J= 12.2, 18.7 Hz, H-11), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc), 1.73 (m, 1H, H-6), 1.64 (s, 3H, H-12), 0.94 (s, 3H, H-15), 0.84 (s, 3H, H-13), 0.81 (s, 3H, H-14). *Spectrul ¹³C RMN* (CDCl₃): δ= 171.1 (OAc), 170.6 (OAc), 141.8 (C-9), 131.8 (C-8), 72.2 (C-7), 59.7 (C-11), 49.3 (C-5), 41.4 (C-3), 38.2 (C-10), 35.6 (C-1), 32.7 (C-4), 32.6 (C-14), 25.8 (C-6), 21.3 (C-13), 21.0 (OAc), 20.9 (OAc), 18.6 (C-15), 18.4 (C-2), 16.7 (C-12). *Spectrul de masă, m/z (%)*: Calculat, 322.4406. C₁₉H₃₀O₄. Găsit, 262.1926.

(2*S*,4*aS*,8*aS*)-3,4,4*a*,8,8-Pentametil-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-2-il acetat **306**. La soluția compusului **307** (132 mg, 0.59 mmol) în Py anhidră (5 mL) s-a adăugat Ac₂O (3.3 mL). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte. Amestecul de reacție a fost prelucrat folosind *Procedura standard V*. Produsul brut (160 mg) a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (12.0 g), eluant: 10% EtOAc/EP, obținându-se 7β-acetoxi-drim-8-ena **306** (138 mg, 88%), compus uleios.

(4*aS*,8*aS*)-4-(Bromometil)-3,4*a*,8,8-tetrametil-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahidronaftalen-2(1*H*)-ona **302**, (4*aS*,8*aS*)-3,4-bis(bromometil)-4*a*,8,8-trimetil-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahidronaftalen-2(1*H*)-ona **308**, (4*aS*,8*aS*)-1-bromo-3,4-bis(bromometil)-4*a*,8,8-trimetil-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahidronaftalen-2(1*H*)-ona **309**, (S)-3,4-bis(bromometil)-4*a*,8,8-trimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2(4*aH*)-ona **310**, (4*aS*,8*aS*)-3-(bromometil)-4,4*a*,8,8-tetrametil-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahidronaftalen-2(1*H*)-ona **311** și (S)-4-(bromometil)-3,4*a*,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2(4*aH*)-ona **312**.

O cantitate precalculată de NBS a fost adăugată la soluția drimenonei **29** (1 mmol) în CCl₄ anhidră (15 mL) (*Metodele a-c*, [Tabelul 2.6](#)). Amestecul rezultat a fost refluxat timp de 3 ore, iar după fiecare oră reacția a fost monitorizată prin metoda GC-MS. După răcire, produsele de reacție au fost filtrate, iar solventul distilat în vid. Produsele crude de reacție au fost purificate prin cromatografie pe coloană cu Si-gel, eluant: EtOAc/EP în gradient, obținându-se compuși majoritari **302**, **308** și **311** cu randamentele menționate ([Tabelul 2.6](#)) și câțiva compuși minori **309**, **310** și **312**, după cum urmează: 11-bromo-drim-8-en-7-ona **302**, compus cristalin, p.t. 105–107°C (din EP): datele spectrale ale acestui compus sunt în corespundere cu cele obținute anterior [54]. 11,12-Dibromo-drim-8-en-7-ona **308**, compus cristalin, p.t. 107–108°C (din EP), 6,11,12-tribromo-drim-8-en-7-ona **309**, instabilă, compus cristalin, 11,12-dibromo-drim-5,8(9)-dien-7-ona **310**, compus cristalin, p.t. 136–137°C (din EP). 12-Bromo-drim-8-en-7-ona **311** și 11-bromo-drim-5,8(9)-dien-7-ona **312** sunt instabile.

Procedura generală a reacției de acetilare. La soluția formată din amestecul de bromuri (1 mmol), obținute în conformitate cu *Metodele a-c*, în DMFA (7 mL), s-a adăugat KOAc (2 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost prelucrat folosind *Procedura standard II*, iar produsele crude au fost saponificate prin metoda de mai jos.

Procedura generală a reacției de saponificare. La soluția metanolică de K_2CO_3 (de 1%) (14 mL), s-a adăugat soluția acetatilor (1 mmol) în MeOH (6 mL) și amestecul de reacție a fost agitat sub argon timp de 2 ore (control TLC). Amestecul de reacție a fost prelucrat folosind *Procedura standard V*. Produsele brute au fost purificate prin cromatografie pe coloană cu Si-gel, eluant: 20% EtOAc/EP), obținându-se alcoolii cunoscuți, derivați din bromurile **302**, **308** și **310**, și alcoolii **315** și **316**, obținuți pentru prima dată.

4aS,8aS)-3-(Hidroximetil)-4,4a,8,8-tetrametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-2(1H)-ona **315**, compus cristalin, p.t. 49–50°C (din EP); $[\alpha]_D^{24} = +48.40^\circ$ (c 1.0, $CHCl_3$). *Analiza elementală* (%): Calculat: C, 76.88; H, 9.45. $C_{15}H_{22}O_2$. Găsit: C, 76.90; H, 9.41.

(S)-4-(Hidroximetil)-3,4a,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2(4aH)-ona **316**, compus cristalin, p.t. 146–147°C (din EP); $[\alpha]_D^{24} = +13.60^\circ$ (c 2.5, $CHCl_3$). *Analiza elementală* (%): Calculat: C, 76.22; H, 10.23. $C_{15}H_{24}O_2$. Găsit: C, 76.30; H, 10.31.

Procedura generală a reacției de oxidare Baeyer-Villiger. La soluția cetonei α,β -nesaturate (1 mmol) în DCM (4 mL) s-a adăugat *m*-CPBA (2.2 mmol). După răcirea soluției până la 0°C, la ea s-a adăugat prin picurare TFA (0.076 mL) proaspăt distilat. În continuare, amestecul de reacție a fost lăsat să revină la temperatura camerei, agitat la întuneric timp de 20 de ore, apoi diluat cu DCM (20 mL) și spălat consecutiv cu Na_2SO_3 (15 mL, de 10%), soluție saturată de K_2CO_3 , apă (10 mL) și uscat pe Na_2SO_4 anhidru. După îndepărtarea solventului la presiune redusă, produsele de reacție brute au fost purificate prin cromatografie pe coloane cu Si-gel, eluant: 10→30% EtOAc/EP în gradient, obținându-se:

Amestec format din metil 3-[(1S,8aS)-1-acetil-5,5,8a-trimetil-3-oxoperhidro-1-isocromenil]propanoat **317** și *metil 3-[(1R,8aS)-1-acetil-5,5,8a-trimetil-3-oxoperhidro-1-isocromenil]propanoat* **318**, compuși cristalini (177 mg, 57%, raport ~2:1). *IR* (ν , cm^{-1} , peliculă): 2954, 1742, 1715, 1438, 1180, 1046, 816.

Compusul **317**. *Spectrul* 1H RMN ($CDCl_3$): $\delta =$ 3.65 (s, 3H, CO_2Me), 3.15 (d, 1H, $J = 16.6$ Hz, *H*-11), 2.82 (d, 1H, $J = 16.6$ Hz, *H*-11), 2.76 (dd, 1H, $J = 7.0, 7.0$ Hz, *H*-6), 2.58 (dd, 1H, $J = 12.3, 12.6$ Hz, *H*-6), 2.40 (s, 3H, *H*-17), 1.09 (s, 3H, *H*-20), 0.93 (s, 3H, *H*-18), 0.83 (s, 3H, *H*-19). *Spectrul* ^{13}C RMN ($CDCl_3$): $\delta =$ 209.5 (C-8), 170.3 (C-7), 169.7 (C-12), 93.9 (C-9), 52.1 (CO_2Me), 44.1 (C-5), 40.9 (C-10), 40.5 (C-3), 38.7 (C-11), 33.0 (C-4), 32.3 (C-18), 32.1 (C-1), 30.6 (C-17), 29.6 (C-6), 21.3 (C-19), 17.9 (C-2), 15.7 (C-20).

Compusul **318**. *Spectrul* 1H RMN ($CDCl_3$): $\delta =$ 3.67 (s, 3H, CO_2Me), 3.33 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, *H*-11), 2.82 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz, *H*-11), 2.66 (dd, 1H, $J = 6.0, 6.1$ Hz, *H*-6), 2.45 (dd, 1H, $J = 13.3, 13.3$ Hz, *H*-6), 2.40 (s, 3H, *H*-17), 1.04 (s, 3H, *H*-20), 0.92 (s, 3H, *H*-18), 0.92 (s, 3H, *H*-19). *Spectrul* ^{13}C RMN ($CDCl_3$): $\delta =$ 209.3 (C-8), 169.4 (C-12), 169.3 (C-7), 93.8 (C-9), 52.2 (CO_2Me), 41.8 (C-5), 40.9 (C-10), 40.9 (C-11), 40.8 (C-3), 33.0 (C-4), 32.8 (C-18), 32.8 (C-1),

30.6 (C-17), 28.2 (C-6), 21.4 (C-19), 17.6 (C-2), 15.6 (C-20). *Spectrul de masă, m/z (%)*: Calculat, 310.3843. C₁₇H₂₆O₅. Găsit: 310.17802.

(1*S*,8*aS*)-1-Acetil-1,5,5,8*a*-tetrametilperhidro-3-isocromenona **319** (83 mg, 33%), compus cristalin, p.t. 133-134°C (din EP), $[\alpha]_D^{20}$ -102.6 (*c* 2.6, CHCl₃). *IR* (ν , cm⁻¹, peliculă): 2937, 1735, 1714, 1455, 1101, 827. *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): δ = 2.61 (dd, 1H, *J*= 6.2, 18.8 Hz, *H*-6), 2.41 (dd, 1H, *J*= 13.1, 18.4 Hz, *H*-6), 2.33 (s, 3H, *H*-12), 1.46 (s, 3H, *H*-16), 1.02 (s, 3H, *H*-15), 0.93 (s, 3H, *H*-13), 0.91 (s, 3H, *H*-14). *Spectrul ¹³C RMN* (CDCl₃): δ = 210.5 (C-11), 170.2 (C-7), 95.0 (C-9), 41.2 (C-5), 41.0 (C-3), 38.7 (C-10), 33.1 (C-1), 32.9 (C-4), 32.7 (C-14), 28.9 (C-12), 28.4 (C-6), 21.2 (C-13), 21.2 (C-16), 17.8 (C-2), 15.7 (C-15). *Spectrul de masă, m/z (%)*: Calculat: 253.2513. C₁₅H₂₄O₃. Găsit: 209.15413 (M⁺, -44).

(1*R*,8*aS*)-1-Acetil-1,5,5,8*a*-tetrametilperhidro-3-isocromenona **320** (137 mg, 55%), compus cristalin, p.t. 90-91°C (din EP), $[\alpha]_D^{20}$ -73.6 (*c* 2.3, CHCl₃). *IR* (ν , cm⁻¹, peliculă): 2940, 1729, 1705, 1459, 1090, 825. *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): δ = 2.69 (dd, 1H, *J*= 6.7, 18.8 Hz, *H*-6) și 2.47 (dd, 1H, *J*= 12.5, 19.2 Hz, *H*-6), 2.28 (s, 3H, *H*-12), 1.42 (s, 3H, *H*-16), 1.08 (s, 3H, *H*-15), 0.93 (s, 3H, *H*-13), 0.83 (s, 3H, *H*-14). *Spectrul ¹³C RMN* (CDCl₃): δ = 209.7 (C-11), 171.3 (C-7), 92.6 (C-9), 44.1 (C-5), 40.9 (C-3), 40.0 (C-10), 33.0 (C-1), 32.9 (C-4), 32.3 (C-14), 29.6 (C-12), 29.3 (C-6), 21.2 (C-13), 18.7 (C-16), 18.1 (C-2), 14.7 (C-15). *Spectrul de masă, m/z (%)*: Calculat: 253.2513. C₁₅H₂₄O₃. Găsit: 209.15444. (M⁺, -44).

Regruparea Beckmann a oximei 83. Soluția oximei **83** (150 mg, 0.511 mmol) în dioxan anhidru (7.5 mL) a fost răcită într-o baie cu gheață, la ea adăugându-se cu picătura SOCl₂ (0.180 mL) proaspăt distilat. Apoi, amestecul de reacție a fost încălzit la 60-65°C timp de 17 ore, răcit până la temperatura camerei și prelucrat conform *Procedurii standard II*. Produsul brut (141 mg) a fost cromatografiat pe coloana cu Si-gel (7.0 g), eluant EtOAc/EP (3:2), obținându-se lactama **324** (55 mg, 37%), compus cristalin, iar în continuare cu EtOAc (4:1) a fost eluată tiofenolactama **325** (28 mg, 19%), compus uleios.

5-Carbometoximetinil-13,14,15,16-tetrametil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11-octahidro-1*H*-benzo[*c*]-azepina **324**, compus cristalin, p.t.= 127-129°C (din MeOH). *IR* (ν , cm⁻¹, peliculă): 3290, 3239, 3099, 2929, 1722, 1664, 1620, 1468, 1458, 1379, 1170, 1029, 867, 769. *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): δ = 0.91 (s, 3H, *H*-14), 1.01 (s, 3H, *H*-15), 1.22 (td, 1H, *J*= 13.2, 4.7 Hz, *H*-9), 1.23 (dd, 1H, *J*= 6.3, 1.5 Hz, *H*-7), 1.38 (s, 3H, *H*-16), 1.44 (d, 3H, *J*= 7.1 Hz, *H*-13), 3.29 (ddd, 1H, *J*= 15.9, 6.6, 1.5 Hz, *H*-1), 3.41 (dd, 1H, *J*= 15.9, 6.4 Hz, *H*-1), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 4.69 (q, 1H, *J*= 7.1 Hz, *H*-4), 5.84 (s, 1H, *H*-12), 5.93 (brt, 1H, *J*= 5.8 Hz, NH). *Spectrul ¹³C RMN* (CDCl₃): δ = 19.19 (C-16), 19.59 (C-10), 19.71 (C-13), 22.67 (C-15), 33.41 (C-14), 35.18 (C-8), 38.88 (C-11), 39.40 (C-1), 41.24 (C-4), 41.53 (C-9), 45.05 (C-6), 51.27 (OCH₃), 56.89 (C-7), 112.56 (C-12), 167.14 (C-17), 169.56 (C-5), 176.66 (C-3). *Spectrul ¹⁵N RMN* (CDCl₃): δ = 110.0 (NH). *Analiza*

elementală: Calculat, (%): C 69.59, H 9.27, N 4.77. C₁₇H₂₇NO₃. Găsit, (%): C 69.57, H 9.30, N 4.74.

5-Carbometoximetil-13,14,15,16-tetrametil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11-octahidro-1H-benzo[c]-azepina 325. IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 3293, 3223, 3083, 2945, 1716, 1661, 1616, 1464, 1434, 1391, 1359, 1169, 1032, 916, 731. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.95 (s, 3H, H-14), 0.97 (s, 3H, H-15), 1.33 (s, 3H, H-16), 1.65 (m, 1H, H-7), 1.89 (s, 3H, H-13), 3.30 (s, 2H, H-12 și H-12), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 6.07 (brt, 1H, J= 5.6 Hz, NH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 17.89 (C-13), 18.90 (C-10), 22.18 (C-16), 22.49 (C-15), 33.57 (C-14), 34.83 (C-8), 35.67 (C-12), 38.75 (C-11), 39.57 (C-1), 40.71 (C-9), 44.09 (C-6), 52.05 (OCH₃), 57.13 (C-7), 121.90 (C-4), 146.43 (C-5), 171.73 (C-17), 174.69 (C-3). Spectrul ¹⁵N RMN (CDCl₃): δ = 108.0 (NH). Analiza elementară: Calculat, (%): C 69.59, H 9.27, N 4.77. C₁₇H₂₇NO₃. Găsit, (%): C 69.56, H 9.30, N 4.75.

Regruparea Beckmann a oximei 86. Soluția oximei **86** (200 mg, 0.849 mmol) în dioxan anhidru (10 mL) a fost răcită într-o baie cu gheață, la ea adăugându-se cu picătura SOCl₂ (0.185 mL) proaspăt distilat. Apoi amestecul de reacție a fost încălzit la 50-60°C timp de 9 ore, răcit până la temperatura camerei și prelucrat conform *Procedurii standard II*. Produsul brut (220 mg), a fost cromatografiat pe coloana cromatografică cu Si-gel (7.0 g), eluant EtOAc/EP (1:1), obținându-se lactama **326** (105 mg, 53%), compus cristalin, iar în continuare cu EtOAc a fost eluată lactama **328** (7.3 mg, 4 %), compus uleios.

4,5,14,15,16-Pentametil-2-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11-octahidro-1H-benzo[d]azepina 326. IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 3329, 2924, 2863, 1647, 1605, 1497, 1460, 1392, 1377, 1354, 1304, 1129, 1036, 893, 819, 774, 716. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.88 (s, 3H, H-14), 0.94 (s, 3H, H-15), 1.19 (s, 3H, H-16), 1.47 (t, 1H, J= 3.8, 3.66 Hz, H-7), 1.74 (d, 3H, J= 1.0 Hz, H-12), 1.90 (d, 3H, J= 0.96 Hz, H-13), 3.08-3.11 (m, 2H, H-1a și H-1b). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 17.91 (C-12), 18.58 (C-13), 18.76 (C-10), 20.88 (C-16), 22.39 (C-15), 33.27 (C-14), 34.40 (C-8), 38.09 (C-11), 39.27 (C-1), 40.83 (C-9), 45.59 (C-6), 58.22 (C-7), 124.7 (C-4), 151.64 (C-5), 174.49 (C-2). Spectrul ¹⁵N RMN (CDCl₃): δ = 121.0 (NH). Analiza elementară: Calculat (%): C 76.54, H 10.70, N 5.95. C₁₅H₂₅NO. Găsit, (%): C 76.51, H 10.67, N 5.93.

14,15,16-Trimetil-4,5-(3,4-tiofeno)-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11-octahidro-1H-benzo[c]azepina 328, compus cristalin, p.t.=188-190°C (din CHCl₃/MeOH, 1:1). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 3323, 3133, 2924, 2862, 1645, 1606, 1496, 1461, 1392, 1377, 1354, 1304, 1129, 1036, 893, 819, 774, 724. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.91 (s, 3H, H-15), 1.03 (s, 3H, H-14), 1.40 (s, 3H, H-16), 1.69 (dd, 1H, J= 5.64, 2.52 Hz, H-7), 2.28 (m, 2H, H-1a și H-1b), 7.05 (d, 1H, J= 3.72 Hz, H-12), 8.17 (d, 1H, J= 3.68 Hz, H-13). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 19.18 (C-10), 22.08 (C-15), 25.93 (C-16), 33.12 (C-14), 34.33 (C-8), 39.84 (C-1), 41.14 (C-9), 41.86 (C-6), 42.64 (C-11), 55.35 (C-7), 121.45 (C-12), 133.87 (C-13), 135.01 (C-4), 152.31 (C-5), 167.34 (C-3). Spectrul

^{15}N RMN (CDCl_3): $\delta = 118.0$ (NH). *Analiza elementală*: Calculat, (%): C 67.88, H 8.73, N 5.27, S 12.08. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NOS}$. Găsit, (%): C 67.85, H 8.75, N 5.25, S 12.03.

2.7. Concluzii la Capitolul 2

Cu pornire de la (-)-sclareol **16**, prin intermediul derivaților săi tetra- și pentanorlabdanici au fost:

1. Eficientizate considerabil metodele de sinteză cunoscute ale esterilor metilici ai acizilor biciclohomofarnesenici **233-235**, a esterului metilic al acidului 13,14,15,16-tetranorlabd-8(9)-en-12-oic **27** și drim-8(9)-en-7-onei **29**, obținuți din (+)-sclareolida **25**, folosind *iradierea cu microunde*;
2. Optimizată semnificativ metoda de *oxidare anodică* a esterilor metilici ai acidului 13,14,15,16-tetranorlabd-8(9)-en-12-oic **27** și 13,14,15,16-tetranorlabd-7-metoxi-12-oic **264**, confirmată structura tuturor compușilor **261-264** izolați din produsul reacției și explicat mecanismul de formare a acestora, de asemenea, obținuți în premieră acetatii **305** și **306** prin *oxidarea anodică* a drim-7,9(11)-dienei **38**, cu randamente acceptabile, iar procedeul a fost brevetat;
3. Folosind *fotooxidarea sensibilizată* și metodele clasice de sinteză, în baza amestecului de ester metilici **233-235** și 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlab-8-en-12-oatului de metil **27** au fost obținute serii noi de compuși tetranorlabdanici **266-271** și cu grad avansat de funcționalizare în pozițiile C_6 , C_7 , C_8 și C_9 și C_{17} ale ciclului B **277-281**, inclusiv dimerii cu structură neordinară **285** și **288d**, stabilit mecanismul de formare a acestora, iar cu pornire de la drim-7,9(11)-diena **38**, realizate sinteze alternative ale analogului natural al (-)-7-cetoeurifuranului **126**, ale 12-acetoxi-drim-7,9(11)-dienei **300**, intermediar important în sinteza unor compuși sesquiterpenici naturali bioactivi, și în premieră, sinteza compusului drimanic **304** cu inelul B aromatic, un analog al diterpenoidelor naturale din seria fregenidadiolilor;
4. Au fost stabilite condițiile optime de *bromurare selectivă* a grupărilor metil C_{11} și C_{12} din molecula drim-8-en-7-onei **29** cu obținerea unui șir de derivați pentanorlabdanici bromurați de importanță practică deosebită, care au fost folosiți pentru sinteza hibridilor moleculari heterociclici descriși în [Capitolul IV](#);
5. Făcând uz de *reacțiile Baeyer-Villiger* și *Beckmann*, în baza 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlab-8-en-12-oatului de metil **27** și drim-8-en-7-onei **29** au fost obținute în premieră lactonele tetra- **317**, **318** și pentanorlabdanice **319**, **320**, și lactamele tetra- **324**, **325**, pentanorlabdanice **326** și tiofuranolactama **328** cu ciclul B rearanjat și stabilite mecanismele de formare a acestora;
6. Toți compușii de sinteză descriși în acest capitol au fost testați *in vitro*, iar rezultatele testărilor sunt discutate în [Capitolul VI](#).

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

Până în prezent sunt cunoscute multe sinteze realizate în bază de (+)-larixol **17** și acetatul său **18**, majoritatea din ele fiind axate pe degradarea catenei laterale cu formarea derivaților norlabdanici [34, 82-85, 88, 89, 97, 98, 209, 256-259]. Spre deosebire de sintezele menționate mai sus sunt cunoscute doar câteva bazate pe (+)-larixol **17**, care decurg cu conservarea catenei laterale sau regruparea ei prin transpoziții alilice și cu funcționalizări în ciclul B. În una din ele este descrisă sinteza (-)-borjatriolului [102] compus natural ce prezintă activitate antiinflamatorie pronunțată [103, 260]. Altă lucrare descrie sinteza (+)-6 β -izovaleriloxilabda-8,13-diene-7 α ,15-diolului [107], un repelent puternic natural [106, 261]. În acest șir se înscriu și sintezele derivaților (+)-larixolului **17** cu funcționalizare avansată a ciclului B **334-337** și a (+)-crotonadiolului **339** [262], care sunt descrise în [Subcapitolul 3.1. și 3.2.](#)

Diterpenoida labdanică labd-8(17),13E-dien-6,15-diol **339** a fost izolată din scoarța arbustului medicinal *Croton zambesicus* Muell. Arg. originar din Africa Centrală și de Vest. Cercetătorii au raportat izolarea unei „diterpenoide labdanice noi” și au numit-o crotonadiol [263]. Populația locală folosește specia *C. zambesicus* la tratarea dizenteriei, febrei și malariei. Extractele sale prezintă, de asemenea, activitate laxativă, antimicrobiană și anticonvulsivă [264]. Structura, configurația relativă și (E)-configurația legăturii duble C₁₃-C₁₄ în molecula compusului **339** au fost stabilite în baza datelor spectrale, autorii însă nu au stabilit și configurația absolută a acestuia [263].

Ulterior, chimiștii chinezi [265] au izolat din scoarța speciei de zada *Larix olgensis* Henry var. koreana Nakai un compus corespunzător structurii **339**. Și în acest caz, el a fost considerat „nou”, iar structura și stereochemia relativă au fost stabilite în baza datelor spectrale și a analizei cu raze X pe monocristal, configurația absolută a diolului **339** rămânând, de asemenea, neclară. Cu toate acestea, s-a dovedit, că un compus cu structura **339**, obținut din acetatul de larixil **18**, a fost descris cu mult timp în urmă [68]. Configurația legăturii duble $\Delta^{13,14}$ în compusul **339** și posibila formare a izomerului său *cis*- **340** nu au fost discutate [68]. Compusul **339** a fost, de asemenea, obținut cu randament mic prin oxidarea acetatului de larixol **18** cu oxigen molecular în prezența unor heteropoliacizi [266].

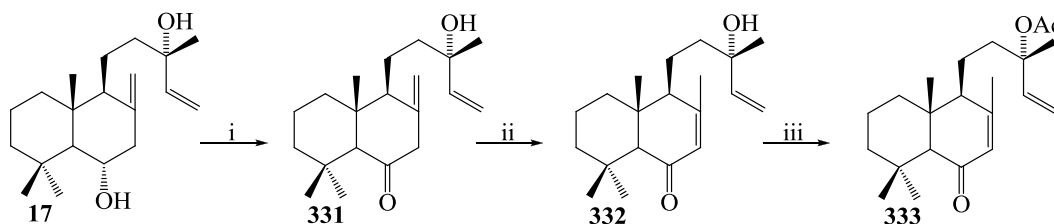
3.1. Derivați de sinteză ai (+)-larixolului funcționalizați în ciclul B

În continuare vor fi descrise sintezele unor derivați cu grad avansat de funcționalizare a ciclului B și conservarea catenei laterale, în bază de (+)-larixol **17**, prin combinarea metodelor de sinteză clasice cu cele neconvenționale, precum este fotooxidarea sensibilizată [267].

Compusul inițial, (+)-larixolul **17**, a fost izolat din rășina de zadă, comercial accesibilă, prin metoda propusă de Lagnel, B. și colab. [256]. Inițial, acesta a fost oxidat în cetona exociclică **331**, urmând procedeul descris de autorii [257], care în continuare a fost izomerizată

în cetona **332** conform metodei descrise de aceiași autori [257]. Datele spectrale ale compușilor **331** și **332** corespund celor publicate anterior [257].

Grupa hidroxil C₁₃ terțiară a fost protejată prin acetilare în condiții standard, obținându-se cetoacetatul **333** (Figura 3.1).



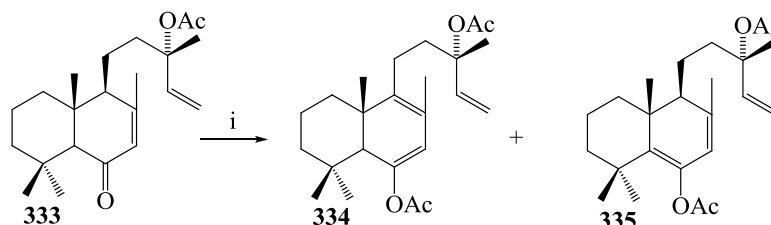
Reagenți și condiții de reacție: i) PCC, DCM, AcOH, 3Å, t.c., 75 min., 95%; ii) MeONa, MeOH, H₂O₂, t.c., 1 oră, 98%; iii) AcCl, DMA, 50 min., 5°C, apoi t.c., 64 ore, 92%.

Fig. 3.1. Sinteza derivaților labdanici ai (+)-larixolului **17**.

În *spectrul IR* al compusului **333** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei esterice la 1721 și 1240 cm⁻¹ și carbonil conjugată 1648 cm⁻¹. Structura acetatului **333** este confirmat de *spectrul protonic* prin semnalele singlet ale protonilor metilici din grupa esterică la 2.00 ppm și celor din poziția C₁₆ la 1.53 ppm, dar și tripletul protonilor metilici din poziția C₁₇ la 1.87 ppm. Structura compusului este confirmată și de semnanele protonilor de la legăturile duble C₇-C₈ un dublet de triplete la 5.73 ppm, C₁₄-C₁₅ un dublet la 5.94 ppm și dubletele de dublete la 5.17 și 5.13 ppm. *Spectrul ¹³C RMN* completează datele spectrale prin semnalele atomilor de carbon cuaternari C₆ la 200.3 ppm, carbonil din acetat la 169.7 ppm, C₈ la 158.7 ppm și C₁₃ la 82.8 ppm, semnalele atomilor de carbon terțieri C₅ la 63.4 ppm, C₉ la 56.6 ppm, C₇ la 128.4 ppm și C₁₄ la 141.4 ppm, dar și semnalul carbonului metilenic C₁₅ la 113.5 ppm.

În continuare, cetoacetatul **333** a fost supus reacției de enolacetilare în condiții standard [143], obținându-se enolacetații **334** și **335**, nedescrși anterior, cu randamente de 49% și 41%, corespunzător (Figura 3.2.).

În *spectrele IR* ale compușilor **334** și **335** se evidențiază benzile de absorbție caracteristice grupelor acetat la 1754, 1750, 1260 și 1225 cm⁻¹, și legăturilor duble la 1673 și 1665 cm⁻¹.



Reagenți și condiții de reacție: i) ≥-OAc, *p*-TsOH, N₂, 109°C, 13 ore, 49% și 41%.

Fig. 3.2. Reacția de enolacetilare a cetoacetatului **333**.

Spectrul protonic al compusului **334** include semnalele singlet ale protonilor metilici C₁₇ la 1.67 ppm, C₁₆ la 1.55 ppm și cei din grupele acetat la 2.16 și 2.00 ppm. În spectru sunt prezente semnalele dublet ale protonilor localizați la legăturile duble C₁₄-H la 5.95 ppm, C₇-H la

5.52 ppm și C₁₅-H₂ la 5.14 și 5.12 ppm. Structura este confirmată și de *spectrul* ¹³C RMN prin semnalele atomilor de carbon cuaternari din grupările acetat la 169.7 și 169.0 ppm, C₉ la 141.4 ppm, C₈ la 123.9 ppm și cele ale carbonilor terțiari C₁₄ la 141.3 ppm, C₁₃ la 82.2 ppm, C₇ la 118.4 ppm, C₆ la 128.1 ppm și carbonului exametilenic C₁₅ la 113.2 ppm.

În *spectrul* ¹H RMN ale compusului **335** sunt vizibile semnalele protonilor metilici C₁₇ la 1.82 ppm, C₁₆ la 1.53 ppm și cei din grupele acetat la 2.13 și 1.99 ppm. În spectru sunt prezente semnalele dublet ale protonilor localizați la legăturile duble C₁₄-H la 5.94 ppm, C₇-H la 5.37 ppm și C₁₅-H₂ la 5.14 și 5.11 ppm. În *spectrul carbonic* se evidențiază semnalele atomilor de carbon cuaternari din grupările acetat la 169.8 și 169.3 ppm, C₈ la 138.4 ppm, C₅ la 134.6 ppm și cele ale carbonilor terțiari C₁₄ la 141.4 ppm, C₁₃ la 82.8 ppm, C₇ la 120.7 ppm și C₆ la 128.1 ppm.

Compușii **334** și **335**, datorită sistemelor dienice conjugate, reprezintă niște substraturi potrivite pentru reacțiile de fotooxigenare sensibilizată cu oxigen în stare de singlet. Acestea au fost realizate în condițiile descrise în [Figura 3.3](#).

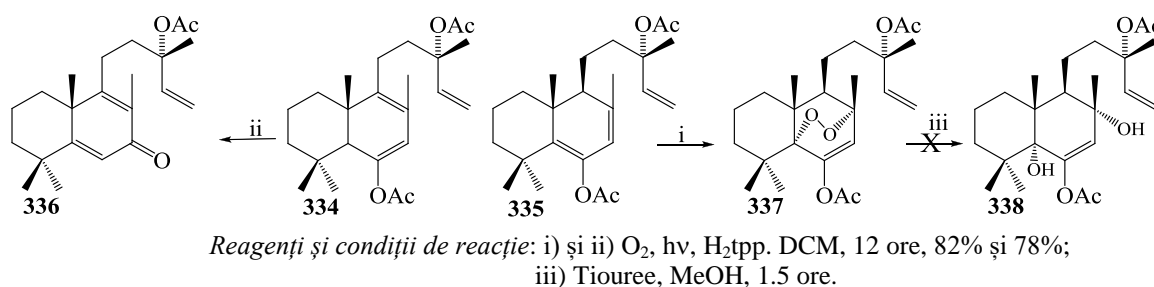
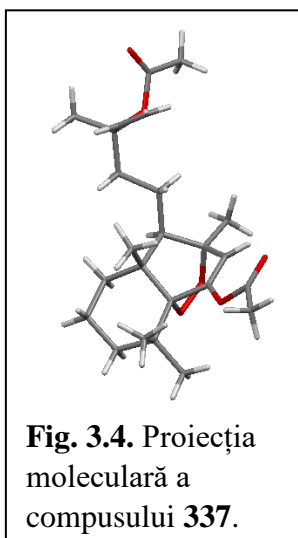


Fig. 3.3. Reacțiile de fotooxidare sensibilizată ale enolacetaților **334** și **335**.

Din produsele de reacție ale compușilor **334** și **335** au fost izolați compușii **336** și **337**. Dienona **336**, reprezintă un produs de dehidrogenare fotooxidativă a compusului **334**, care decurge după mecanismul descris în sursa [143], iar endoperoxidul **337** este produsul de cicloadiție [2+4] a oxigenului singlet la sistemul dienic conjugat din molecula **335**.

În *spectrul* ¹H RMN al compusului **336** sunt vizibile semnalele protonilor metilici C₁₇ la 1.90 ppm, C₁₆ la 1.45 ppm și cei din grupul acetat la 2.00 ppm. În spectru sunt prezente semnalele dublet ale protonilor localizați la legăturile duble C₁₄-H la 5.84 ppm, C₆-H la 6.10 ppm și C₁₅-H₂ la 5.11 și 5.09 ppm. În *spectrul carbonic* se evidențiază semnalele atomilor de carbon cuaternari din gruparea acetat la 169.7 ppm, C₇ la 185.9 ppm, C₅ la 160.1 ppm, C₉ la 158.4 ppm, C₈ la 141.2 ppm și cele ale carboilor terțiari C₁₄ la 141.5 ppm, C₁₃ la 82.3 ppm și C₆ la 130.4 ppm.

Spectrul protonic al compusului **337** include semnalele singlet ale protonilor metilici C₁₇ la 1.36 ppm, C₁₆ la 1.52 ppm și cei din grupele acetat la 2.21 și 1.99 ppm. În spectru sunt prezente semnalele dublet ale protonilor localizați la legăturile duble C₁₄-H la 5.93 ppm, C₇-H la 6.11 ppm și C₁₅-H₂ la 5.14 și 5.11 ppm. Structura este confirmată și de *spectrul* ¹³C RMN prin semnalele atomilor de carbon cuaternari din grupările acetat la 169.9 și 167.2 ppm, și a celor



terțieri C₉ la 55.5 ppm, C₈ la 78.7 ppm C₁₄ la 141.5 ppm, C₁₃ la 82.9 ppm, C₇ la 117.7 ppm, C₆ la 150.9 ppm și carbonul exometilenic C₁₅ la 113.5 ppm. Structura compusului **337** a fost confirmată de analiza prin difracție cu raze X pe monocristal (Figura 3.4).

În continuare endoperoxidul **337** a fost redus în condițiile descrise în Figura 3.3., dar derivatul așteptat al (+)-larixolului **17**, compusul **338** s-a descompus în timpul cromatografiei pe coloana cu silicagel.

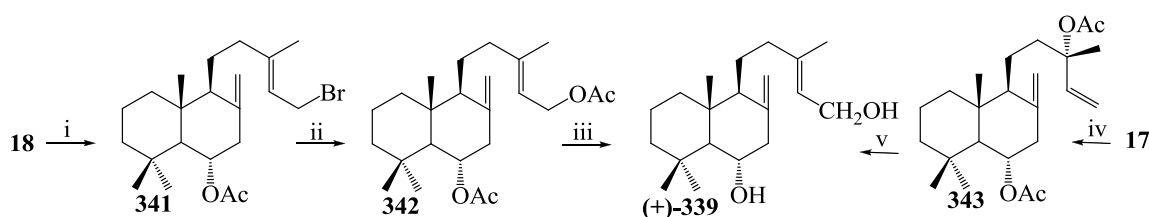
Astfel, în baza intermediarilor **331** și **332** obținuți din (+)-larixol **17**, au fost realizate sinteze ale unor derivați labdanici **334-337** polifuncționaliți în ciclul B, cu conservarea catenei laterale, inclusiv prin metode neconvenționale, precum fotooxidarea sensibilizată.

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

Scopul acestei lucrări a fost sinteza (+)-crotonadiolului **339** și izomerului său **340** cu configurația (*Z*)- pe centrul C₁₃ [262]. Deoarece extractul de *C. zambesicus* conține o cantitate mică de crotonadiol (+)-**339**, izolarea acestuia a fost problematică. Prin urmare, s-a decis sinteza lui și a izomerului său **340** din diterpenoida labdanică disponibilă larixol (+)-**17**.

Este cunoscut faptul, că reacția alcoolilor alilici terțieri cu PBr₃ și substituția ulterioară a atomului de brom în bromurile alilice printr-o grupare acetoxi- conduce la un amestec de acetăți alilici primari izomeri *E*- și *Z*-, în care predomină *E*-izomerii [230].

Având în vedere aceste rezultate, a fost studiată reacția acetatului de larixil **18** cu PBr₃. Produsul **341** s-a dovedit a fi instabil și s-a descompus în timpul cromatografiei pe coloană cu silicagel.



Reagenți și condiții de reacție: i) PBr₃, Et₂O, t.c., 12 ore; ii) KOAc, DMF, t.c., 12 ore, 39%; iii) KOH, EtOH, reflux, 2 ore, 98%; iv) AcCl, DMA, 5°C, 12 ore, 93%; v) PdCl₂·(CH₃CN)₂, THF, Ar, t.c., 12 ore, 86%.

Fig. 3.5. Sinteza (+)-crotonadiolului **339** din acetatul de larixil **18**.

Prin urmare, acesta a fost utilizat fără purificare în următoarea reacție cu KOAc. Cromatografierea produsului pe coloana cu silicagel a dat diacetat de *i*-larixol **342** cu randament de 39% (Figura 3.5). Structura și stereochemia sa au fost dovedite pe baza datelor spectrale și prin obținerea crotonadiolului (+)-**339** la saponificarea diacetatului **342** cu KOH în MeOH.

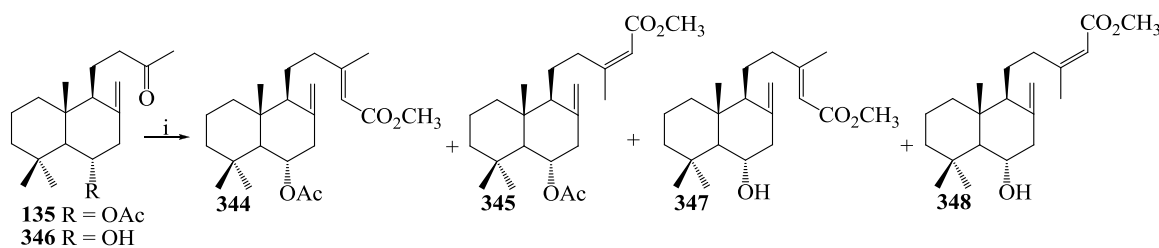
Spectrul ¹H RMN al compusului **342** conține semnalele caracteristice pentru gruparea metil C₁₆ la 1.71 ppm; protonul olefinic C₁₄ la 5.32 ppm, grupa hidroximetilenică C₁₅ la 4.60 ppm, și gruparea acetat la 2.06 ppm. Prezența unui fragment AcOCH₂CH=C(CH₃)-CH₂- cu

configurația *E*- a legăturii duble C₁₄ a fost de asemenea confirmată de spectrul ¹³C RMN prin semnalele de la 21.9 și 170.1 ppm (OAc), C₁₅ la 61.4 ppm, C₁₄ la 118.3 ppm, C₁₃ la 142.6 ppm și C₁₆ la 22.4 ppm.

Semnalele atomilor de carbon din spectrele ¹³C RMN au fost atribuite pe baza experimentelor de corelare HSQC. Configurația relativă a compusului **339** a fost stabilită pe baza corelațiilor NOESY dintre următorii atomi: H₁₉-H₆-H₂₀, H₆-H_{7β}-H_{17α}, H₉-H₅-H_{17α} și H_{11α}-H_{17β}-H_{12β}. Datele fizico-chimice și spectrale ale crotonadiolului (+)-**339** sunt în corespundere cu literatura de specialitate [68, 265]. Izomerul 13*Z*- **340** al compusului (+)-**339** nu a fost obținut în acest caz. Prin urmare, a fost studiată reacția diacetatului de larixol **343** cu complexul clorura de paladiu diacetonitril PdCl₂·(CH₃CN)₂. Se știe, că în rezultatul reacției acetatilor alilici terțiarți cu acest reagent, aceștea se izomerizează în acetati alilici primari [267, 269]. Diacetatul de larixol **343** a fost obținut prin acetilarea larixolului **17** cu clorură de acetil în dimetilanilină (DMA) [270]. Reacția compusului **343** cu PdCl₂·(CH₃CN)₂ a decurs cu randament ridicat (86%), obținându-se diacetatul de *i*-larixol **342**. Izomerul său (*Z*)- **340** nici în acest caz nu s-a format.

Din acest motiv, în continuare a fost studiată reacția Wittig-Horner a 6α-acetoxi-14,15-*bis*-norlabd-8(17)-en-13-unei **135** cu trimetilfosfonoacetat (Figura 3.6). Acetoxicetona **135** poate fi obținută prin oxidarea acetatului de larixil **18** cu CrO₃ în AcOH [82] sau cu KMnO₄ în CH₂Cl₂, în prezența unui catalizator de transfer de fază [97, 257]. Reacția Wittig-Horner a compusului **135** 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. Deși analiza CSS a arătat, că ambele fracții formează câte o pată unică, spectroscopia RMN a confirmat, că fiecare dintre aceste fracții era eterogenă și conținea un amestec de doi stereoizomeri.

Fracția mai puțin polară în conformitate cu datele spectrale reprezenta un amestec de acetoxiesteri izomeri 13(*E*)-**344** și 13(*Z*)-**345**, într-un raport de 8:2. Aceleași date au confirmat, că fracția mai polară reprezenta un amestec de hidroxiesteri 13(*E*)-**347** și 13(*Z*)-**348** într-un raport de 7:2. Formarea amestecului de compuși **347** și **348** confirmă faptul, că compusul **135** s-a saponificat parțial în condițiile de reacție Wittig-Horner în hidroxicetona **346**, care la rândul său a reacționat cu fosfonoacetatul, formând compușii **347** și **348**.



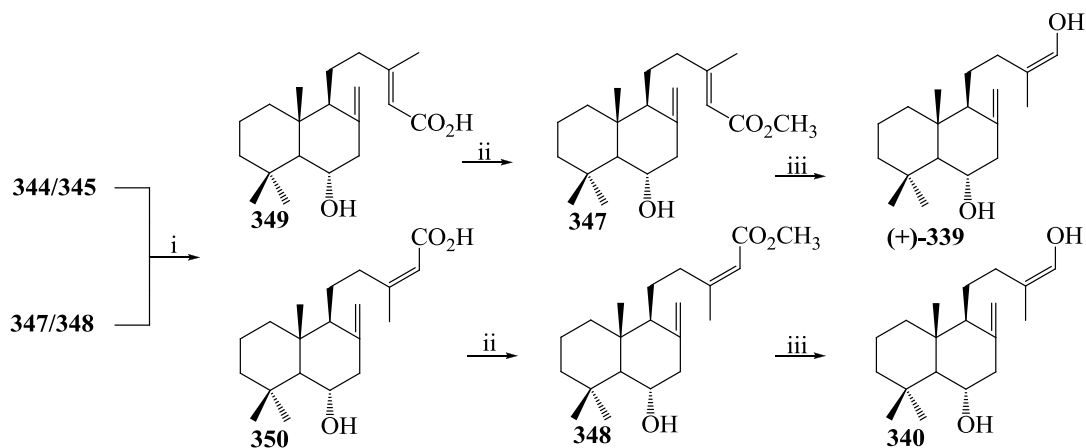
Reagenți și condiții de reacție: i) NaOCH₃, (CH₃O)₂P(O)CH₂CO₂CH₃, C₆H₆, reflux, 2 ore, **344/345** (23%; 8:2) și **347/348** (76%; 7:2).

Fig. 3.6. Reacția Wittig-Horner a 6α-acetoxi-14,15-*bis*-norlabd-8(17)-en-13-unei **135**.

Spectrele de masă de înaltă rezoluție (HRMS) ale acetoxiesterilor **344** și **345** nu conțin picurile ionilor moleculari, în schimb sunt prezente picuri intense cu m/z 316 $[M - 60]^+$, care s-au format prin eliminarea unui fragment ce corespunde acidului acetic. O astfel de fragmentare a confirmat prezența unei grupări acetat în moleculele compușilor **344** și **345**, și în acest mod structurile acestora. *Spectrul protonic* al izomerului predominant **344** conține semnalele singlet ale protonilor din grupa metil C_{16} la 2.13 ppm, din grupa metoxi- la 3.67 ppm, protonilor H_6 la 5.01 ppm și H_{14} la 5.62 ppm. În *spectrul ^{13}C RMN* al compusului **344** sunt prezente semnalele caracteristice ale atomilor de carbon trisubstituiți localizați la legătura dublă, C_{13} la 160.7 ppm și C_{14} la 115.2 ppm, carboxil C_{15} 167.3 ppm și metil C_{16} la 18.9 ppm. Aceste deplasări chimice confirmă faptul, că legătura dublă $\Delta^{13,14}$ din molecula compusului **344** are configurația (*E*)-.

Spectrul 1H RMN al izomerului minor **345** prezintă semnale caracteristice pentru protonii din grupa metil C_{16} la 1.87 ppm, iar semnalul de la 25.3 ppm din *spectrul ^{13}C RMN*, confirmă faptul, că legătura dublă $\Delta^{13,14}$ din molecula sa are configurația (*Z*)-.

Spectrele IR ale compușilor **347** și **348** includ benzi caracteristice grupei hidroxil la 3519, 3430, 1154 și 1160 cm^{-1} , și grupei esterice la 1735, 1265 și 1240 cm^{-1} . Formula moleculară $C_{21}H_{34}O_3$ pentru compușii **347** și **348** a fost stabilită în baza spectrelor de masă de rezoluție înaltă, care conțin ionii moleculari cu m/z 334.2507 și 334.2502. *Spectrele 1H și ^{13}C RMN* ale compușilor **347** și **348** sunt similare cu cele ale **344** și **345** și confirmă structurile lor.



Reagenți și condiții de reacție: i) KOH, EtOH, reflux, 1 oră, **349** (77% și 79%), **350** (19% și 22%); ii) TMSCHN₂, TFH, MeOH, t.c., 0.5 ore, **347** (97%) și **348** (98%); iii) LiAlH₄, Et₂O, Ar, 0°C, 3 ore, (+)-**339** (86%) și **340** (80%).

Fig. 3.7. Sinteza crotonadiolului (+)-**339** și izomerului său (*Z*)-**340**.

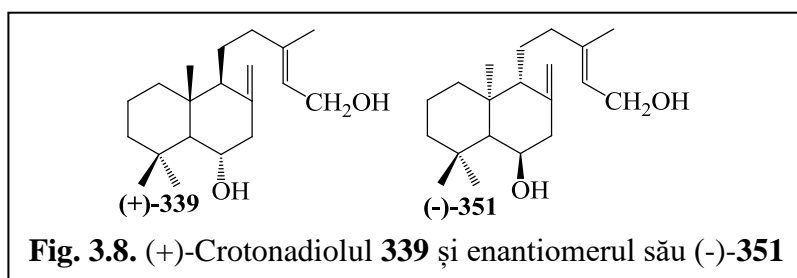
Deoarece amestecurile de esteri **344/345** și **347/348** nu au putut fi separate cromatografic, acestea au fost saponificate separat în soluție alcoolică de bază alcalină (Figura 3.7), în ambele cazuri obținându-se același amestec de hidroxiacizi stereoizomeri **349** și **350**, care au fost separați prin cromatografia pe coloane cu silicagel.

Spectrele IR ale compușilor **349** și **350** conțin benzi de absorbție caracteristice grupelor hidroxil la 3452, 3406, 1163 și 1066 cm^{-1} , carbonil la 1712 și 1694 cm^{-1} , și legăturilor duble exometilenice la 1644, 1648, 893 și 897 cm^{-1} . Structura compușilor **349** și **350** este confirmată

de spectrele 1H RMN care includ semnalele dublet ale protonilor metilici din poziția C₁₆ la 2.15 ppm ($J= 1.2$ Hz) și 1.91 ppm ($J= 1.3$ Hz), dar și dubletele largi ce aparțin protonilor C₁₄ la 5.66 ppm, respectiv. Spectrul carbonic completează aceste date prin semnalele atomilor de carbon C₁₆ la 19.2 și 25.7 ppm, respectiv, dar și cele ale atomilor C₁₄ la 114.9 și 115.5 ppm. Semnalele atomilor de carbon cuaternari C₁₃ sunt localizate la 163.6 și 169.9 ppm, iar cele ale atomilor carbonilici la 171.5 și 171.0 ppm. Formula moleculară C₂₀H₃₂O₃ a hidroxiacizilor 13(*E*)-**349** și 13(*Z*)-**350** a fost stabilită din spectrele de masă de rezoluție înaltă, în care sunt prezente picurile ionilor moleculari $[M]^+$ m/z 320.2349 și 320.2356.

Metilarea separată a hidroxiacizilor 13(*E*)-**349** și 13(*Z*)-**350** cu trimetilsilildiazometan (TMSCHN₂) a condus cu randamente practic cantitative la hidroxiesterii puri 13(*E*)-**347** și 13(*Z*)-**348**. Reducerea acestora cu LiAlH₄ a condus cu randament înalt la crotonadiolul (+)-**339** și, respectiv, la izomerul său (*Z*)-**340** (Figura 3.7). Structurile lor au fost confirmate de datele spectrale.

Literatura de specialitate conține informații contradictorii despre crotonadiol (+)-**339**. În diferite lucrări, el a fost descris, ca fiind un compus lichid cu $[\alpha]_D^{21} = -28.0^\circ$ (CHCl₃) [263] sau ca un compus cristalin cu p.t. 154°C și $[\alpha]_D^{21} = +32.57^\circ$ (MeOH) [265]. Haeuser [68], în lucrarea sa, a remarcat, că acetatul de larixol **18** a fost izomerizat cu PBr₃, dar în realitate s-a folosit PCl₃ [68]. Același cercetător a publicat și constantele pentru (+)-**339**: p.t. 139–140°C și $[\alpha]_D^{21} = +36,3^\circ$ (EtOH). Alții autori [266] au descris de asemenea (+)-**339** ca un compus cristalin cu p.t. 146–147°C.



Ținând cont de proprietățile fizico-chimice și spectrale ale structurilor (+)-**339** și (-)-**351**, se poate concluziona, că crotonadiolul (-)-**351** obținut de autorii [263] a fost în realitate

un compus diterpenic din seria *ent*-labdanică, iar structura și configurația sa absolută au fost atribuite compusului (-)-**351** (Figura 3.8). Este dificil de explicat de ce (-)-**351** este un compus lichid, în timp ce enantiomerul său are un punct de topire atât de înalt. Se știe, că proprietățile fizico-chimice ale enantiomerilor, cu excepția rotației specifice, de obicei coincid.

Astfel, pornind de la (+)-larixol **17**, prin intermediul 6 α -acetoxi-14,15-*bis*-norlabd-8(17)-en-13-onei **135** și făcând uz de reacția Wittig-Horner a fost propusă o metodă nouă de sinteză a crotonadiolului natural (+)-**339** și izomerului său (*Z*)-**340**, obținut pentru prima dată. Analiza datelor fizico-chimice și spectrale ale acestora a confirmat, că ambii compuși sunt diterpenoide labdanice din seria normală.

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

Biodiversitatea marină oferă constant oportunități pentru cercetătorii interesați de metaboliții drimanici biologic activi, inclusiv furanosesquiterpenoide [87]. Pe parcursul ultimelor decenii ambele forme enantiomere (+)-**352** și (-)-**352** ale sesquiterpenoidei naturale eurifuran au fost izolate din speciile de nudibranchii *Hypselodoris californiensis* și *Hypselodoris porterae*, precum și din familiile de bureți *Euryspongia* sp. [271], *Dysidea* sp. [272, 273] și *Thorectidae* [274]. Acest compus a atras mult atenția oamenilor de știință datorită activităților sale antitumorale [274], de alomoni [275] și antifouling [276].

Datorită activităților sale biologice și potențialului sintetic, un număr mare de semisinteze [140, 229, 277, 278] și de sinteze totale [279-283] ale eurifuranului, atât sub formă de amestec racemic, cât și în forme optic active au fost raportate.

Eurifuranul sintetic, a fost, de asemenea, utilizat ca intermediar în sinteza unor sesquiterpenoide drimanice naturale C₁₁ sau/și C₁₂ funcționalizate [284-288]. Prin interacțiunea (+)-eurifuranului **352** cu unele benzo-, nafto- și benzo[β]tiofen-1,4-chinone s-a obținut o serie de eurifuril-1,4-chinone sintetice, agenți noi antiprotozoici cu activitate leishmanicidală promițătoare [289, 290]. Cu toate acestea, sunt cunoscute puține sinteze ale derivaților eurifuranici C₆ și C₇ funcționalizați. Dintre acestea, o sinteză în mai multe etape a (\pm)-6-hidroxiEurifuranului **353** și (\pm)-6-cetoeurifuranului **354**, obținuți cu randamente moderate a fost publicată anterior [291]. În mod similar [95] (-)-7-cetoeurifuranul **126** a fost preparat anterior print-o sinteză în 9 etape și un randament total de 2.8% din (-)-sclareol **16** (Figura 3.9).

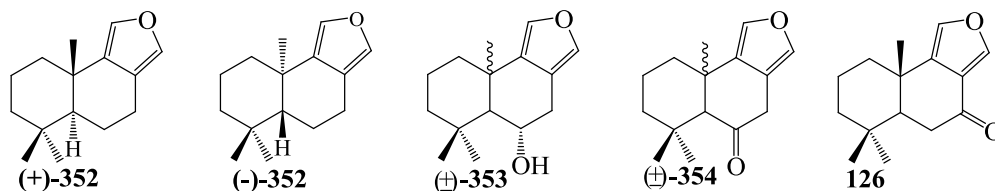


Fig. 3.9. Derivați eurifuranici naturali și sintetici.

În continuare, vor fi raportate rezultatele semisintezei regio- și stereoselective a: (+)-6-cetoeurifuranului **125**, (+)-fragrolidei **355** și (+)-6-cetowinterinei **356** din terpenoida labdanică disponibilă (+)-larixol **17** [209], care sub formă de acetat de (+)-larixil **18** este componenta principală a rășinei de *Larix decidua* L. [257]. Diterpenoida menționată este o materie primă potrivită, deoarece scheletul carbonic biciclic al acesteia este cel mai apropiat structural de cel al drimanilor, iar acetatul de (+)-larixil **18** are în plus un grup funcțional în poziția C₆ [256].

Sinteza (+)-6-cetoeurifuranului **125** a fost realizată în baza 6 α -acetoxidienei **136**, obținută conform procedurii descris în lucrarea [89] (Figura 3.10). Fragmentul dienic din molecula compusului **136** a fost supus fotooxidării sensibilizate de mezo-tetrafenilporfirină (H₂tp) în CCl₄, obținându-se endoperoxidul **357** cu randament înalt. Structura compusului **357** a fost confirmată prin analize spectrale. Spectrul IR al acestui compus include benzi de absorbție

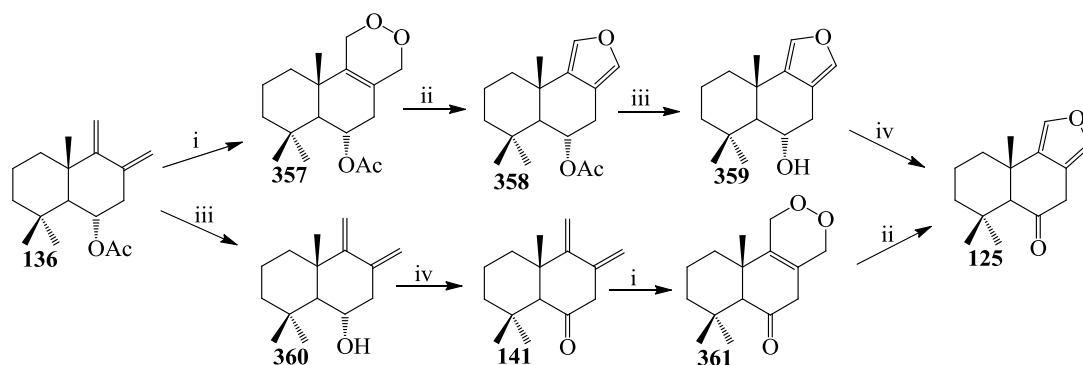
caracteristice grupării peroxi- (960 și 1042 cm^{-1}) și grupei acetil (1244 și 1740 cm^{-1}). În *spectrul* $^1\text{H RMN}$ sunt prezente semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C_{13} (0.94 ppm), C_{14} (1.08 ppm) și C_{15} (1.16 ppm), a grupei metil din gruparea acetil la 2.07 ppm, semnalele dublet monoprotone ale protonilor din pozițiile C_{11} (4.13 și 4.31 ppm) și C_{12} (4.49 și 4.64 ppm), și semnalul multiplu al protonului din poziția C_6 la 5.34 ppm. *Spectrul* $^{13}\text{C RMN}$ confirmă prezența grupelor metil din pozițiile C_{13} (22.0 ppm), C_{14} (35.9 ppm) și C_{15} (21.0 ppm), a grupelor metilen din pozițiile C_1 (34.1 ppm), C_2 (18.2 ppm), C_3 (35.6 ppm), C_7 (43.2 ppm), C_{11} (68.5 ppm) și C_{12} (71.7 ppm), totodată în spectru sunt prezente semnalele atomilor de carbon trisubstituiți din pozițiile C_5 la 53.9 ppm și C_6 la 70.2 ppm, semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C_4 (33.2 ppm), C_{10} (38.9 ppm), C_8 (135.7 ppm), C_9 (121.7 ppm) și semnalul atomului de carbon carbonilic din gruparea acetil la 170.4 ppm.

Endoperoxidul **357** a fost în continuare redus cu un randament de 93% în 6 α -acetoxieurifuranul **358** prin tratare cu FeSO_4 în THF. *Spectrul IR* al acestui compus conține benzi de absorbție caracteristice ciclului furanic (783, 883 și 1026 cm^{-1}) și grupării acetil (1234 și 1722 cm^{-1}). În *spectrul* $^1\text{H RMN}$ se evidențiază semnalul singlet al grupei metil din gruparea acetil la 2.04 ppm, semnalele dublet de dublete ale protonilor din poziția C_7 la 2.58 și 3.13 ppm, semnalul multiplu ce aparține protonului din poziția C_6 la 5.42 ppm, precum și semnalele dublet ale protonilor din poziția C_{11} și C_{12} la 7.06 și 7.11 ppm, respectiv. *Spectrul* $^{13}\text{C RMN}$ confirmă prezența în molecula acestui compus a grupei metil din gruparea acetil la 21.9 ppm, și a grupelor metilen din poziția C_7 la 43.1 ppm, semnalele atomilor de carbon trisubstituiți din pozițiile C_5 la 54.8 ppm, C_6 la 71.3 ppm, C_{11} la 133.8 ppm și C_{12} la 137.2 ppm, atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C_8 la 118.1 ppm și C_9 la 136.3 ppm, și cel al atomului de carbon carbonilic din gruparea acetil la 170.7 ppm.

Acetatul **358** a fost supus hidrolizei bazice în 6 α -hidroxieurifuranul **359** descris anterior [291]. În *spectrul IR* al acestui compus sunt prezente benzi de absorbție caracteristice ciclului furanic (777, 891 și 1032 cm^{-1}) și grupei hidroxil (3397 cm^{-1}), iar în *spectrul* $^1\text{H RMN}$ semnalul multiplu caracteristic protonului din poziția C_6 la 4.32 ppm, semnalele dublet al protonilor din poziția C_{11} la 7.04 ppm și C_{12} la 7.12 ppm. *Spectrul* $^{13}\text{C RMN}$ confirmă prezența grupei metilenice din poziția C_7 (43.5 ppm), a atomilor de carbon trisubstituiți din pozițiile C_5 al 58.6 ppm, C_6 la 68.9 ppm, C_{11} la 133.9 ppm și C_{12} la 137.2 ppm, precum și semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C_9 la 118.7 ppm și C_8 la 136.6 ppm.

Oxidarea alcoolului **359** cu clorocromat de piridiniu (PCC) în diclorometan a condus la (+)-6-cetoeurifuranul **125** [291] cu un randament total de 68%, recalculat pentru diena **136** (Figura 3.10). Structura (+)-6-cetoeurifuranului **125** a fost confirmată prin spectroscopie RMN și analize HRMS, iar datele analizelor coincid cu cele descrise anterior [291]. *Spectrul IR* conține benzile caracteristice ciclului furanic (785, 887 și 1037 cm^{-1}) și grupei carbonil (1717 cm^{-1}). În

spectrul 1H RMN sunt prezente semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C₁₃, C₁₄, C₁₅ de la 1.04, 1.19 și 1.30 ppm, semnalele dublet ale protonilor din poziția C₇ de la 3.36 și 3.46 ppm (sistem AB) și semnalul singlet ce aparține celor doi protoni din pozițiile C₁₁ și C₁₂ la 7.18 ppm. *Spectrul* ^{13}C RMN confirmă prezența grupelor metil din pozițiile C₁₃ la 25.30 ppm, C₁₄ la 32.8 ppm și C₁₅ la 21.5 ppm, a grupei metilenice din poziția C₇ al 43.1 ppm, a atomilor de carbon trisubstituiți din pozițiile C₅ la 63.3 ppm, C₁₁ la 134.6 ppm, C₁₂ la 137.6 ppm și a atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C₉ la 117.3 ppm, C₈ la 135.9 ppm și inclusiv a atomului de carbon carbonilic din poziția C₆ la 209.0 ppm.



Reagenți și condiții de reacție: i) O₂, H₂tp. hv, CCl₄, t.c., 86%; ii) FeSO₄, THF, t.c., 93% și 91%; iii) KOH, EtOH, reflux, 94% și 99%; iv) PCC, DCM, site moleculare 3A°, AcOH, t.c., 90% și 93%.

Fig. 3.10. Sinteze ale (+)-6-cetoeurifuranului **125**.

Același (+)-6-cetoeurifuran **125** a fost obținut în 4 etape printr-o altă secvență de transformări, pornind de la diena **136** prin intermediarii **360**, **141**, și **361** cu un randament total de 72% (Figura 3.10).

Acetoxidiena **136** a fost saponificată în condițiile descrise mai sus, în hidroxidiena **360** cu un randament de 99%, structura acesteia fiind confirmată de datele spectrale. În *spectrul IR* se conțin benzi de absorbție caracteristice legăturilor duble conjugate (891 și 3083 cm⁻¹) și grupei hidroxil (1059 și 3353 cm⁻¹). În *spectrul* 1H RMN se evidențiază semnalul multiplu al protonului din poziția C₆ la 4.05 ppm, semnalele dublet monoprotone ale protonilor din poziția C₁₁ (4.62 și 4.88 ppm) și semnalele triplet monoprotone ale protonilor din poziția C₁₂ (4.72 și 4.92 ppm). Structura acestui compus este confirmată și de *spectrul* ^{13}C RMN care conține semnalele grupelor metilen din poziția C₇ la 45.8 ppm, C₁₁ la 103.9 ppm, C₁₂ la 110.0 ppm, atomului de carbon trisubstituit din poziția C₅ la 57.3 ppm și semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C₈ (146.6 ppm) și C₉ (159.5 ppm).

Oxidarea hidroxidiei **360** cu cromilcromat de piridiniu (PCC), în condițiile descrise mai sus conduce la cetodiena **141** cunoscută, datele spectrale ale căreia sunt identice cu cele obținute anterior [291].

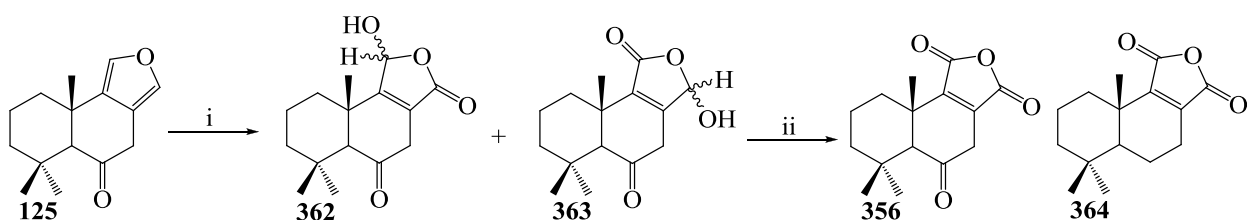
Fotooxidarea cetodienei **141** efectuată în prezența *mezo*-tetrafenilporfirinei (H₂tpp) în CCl₄ a condus la obținerea cetoperoxidului **361** cu un randament de 86%, structura căruia a fost confirmată prin date spectrale. În *spectrul IR* al acestui compus sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei peroxidice (989 și 1385 cm⁻¹) și grupei carbonil (1711 cm⁻¹). În *spectrul ¹H RMN* se conțin semnalele dublet monoprotone ale atomilor de hidrogen din pozițiile C₁₁ de la 4.24 și 4.38 ppm și din poziția C₁₂ de la 4.52 și 4.80 ppm. *Spectrul ¹³C RMN* confirmă structura acestui compus prin semnalele grupelor metilen C₇ la 42.4 ppm, C₁₁ la 68.5 ppm și C₁₂ la 71.3 ppm, semnalul atomului de carbon trisubstituit din poziția C₅ la 63.7 ppm, semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți din pozițiile C₈ la 122.1 ppm, C₉ la 137.1 ppm și semnalul atomului de carbon carbonilic din poziția C₆ la 207.8 ppm.

Reducerea cetoperoxidului **361** în condițiile descrise mai sus pentru transformarea **357**→**358** (Figura 3.10), conduce cu un randament de 91% la (+)-6-cetoeurifuranul **125**, datele spectrale ale căruia sunt identice cu cele obținute anterior [291].

Este cunoscut faptul, că fotooxidarea sensibilizată de eozină a (+)-eurifuranului **125** cu oxigen în stare de singlet (¹O₂) într-un amestec de *t*-BuOH și 2,6-lutidină [284] conduce la un amestec format din doi lactoli stereoizomeri într-un raport egal [286-288]. Din acest motiv s-a încercat utilizarea acestui tip de transformări fotochimice pentru funcționalizarea (+)-cetoeurifuranului **125** în pozițiile C₁₁ și C₁₂. Produsul de reacție, conform datelor CSS, conținea două produse separabile cromatografic, dar analiza RMN, în mod surprinzător, a arătat, că aceste amestecuri sunt formate din perechile de lactoli stereoizomeri **362** (42%) și **363** (40%) (Figura 3.11).

În *spectrul IR* al compușilor **362** se evidențiază benzile de absorbție caracteristice pentru grupele hidroxil (3580 și 1125 cm⁻¹) și grupele carbonil la 1727 cm⁻¹. *Spectrul protonic* al epimerului majoritar **362** include semnalul singlet lărgit al protonului H₁₁α la 6.22 ppm și cel al protonului hidroxilic la 4.06 ppm, semnalele dublet de dublete de la 2.96 ppm și dubletul de triplete de la 3.11 ppm ale protonilor H₇, dar și singletul protonului H₅ la 2.30 ppm. Structura lactolului majoritar **362** este confirmată și de semnalele din *spectrul carbonic* ce aparțin atomilor de carbon C₅ la 63.1 ppm, C₆ la 205.4 ppm, C₈ la 125.4 ppm, C₉ la 167.3 ppm, C₁₁ la 96.7 ppm și C₁₂ la 69.3 ppm.

În *spectrul IR* al compușilor **363** se evidențiază benzile de absorbție caracteristice pentru grupele hidroxil (3600 și 1118 cm⁻¹) și grupele carbonil la 1732 cm⁻¹. *Spectrul protonic* al epimerului minor **363** include semnalele singlet lărgite ale protonilor H₁₂ la 5.90 ppm și cel hidroxilic la 4.06 ppm, semnalele dublet ale protonilor H₇ la 2.91 și 3.33 ppm, și singletul protonului H₅ la 2.44 ppm. Structura lactolului minor **363** este confirmată și de semnalele din *spectrul carbonic* ce aparțin atomilor C₅ la 63.4 ppm, C₆ la 205.4 ppm, C₈ la 154.0 ppm, C₉ la 138.5 ppm, C₁₁ la 167.5 ppm și C₁₂ la 95.4 ppm.



Reagenți și condiții de reacție: i) O₂, eozina, hv, *t*-BuOH, 2,4-lutidina, 5°C, 2 ore, 84%;
ii) PCC, DCM, site 3A°, AcOH, t.c., 1 oră, 88%.

Fig. 3.11. Sinteza (+)-6-cetowinterinei **356**.

Oxidarea ulterioară a amestecului de lactoli **362** cu clorocromat de piridiniu (PCC) în diclorometan a condus la anhidrida drimanică (+)-6-cetowinterina **356**, compus relativ stabil, cu un randament de 88% (Figura 3.11).

De menționat, că aceasta este prima sinteză a (+)-6-cetowinterinei **356**, iar structura acesteia a fost confirmată prin analiza RMN și HRMS. Datele analizei spectrale ale compusului **356** corespund în mare parte cu cele raportate pentru winterina **364**, care a fost izolată din scoarța arborelui sud-american *Drimys winteri* [292] sau sintetizată ca amestec racemic [284, 285], sau în formă optic pură [287, 293].

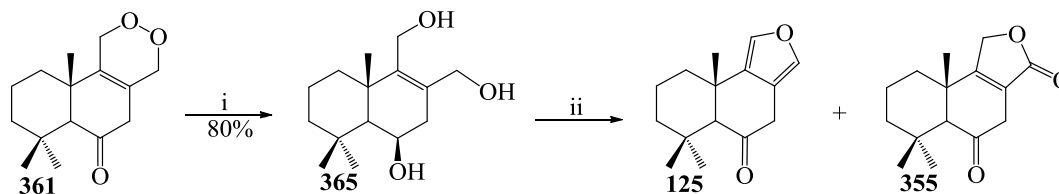
În *spectrul IR* al (+)-6-cetowinterinei **356** se evidențiază maximul de absorbție caracteristic pentru grupele carbonil la 1731 cm⁻¹. *Spectrul ¹H RMN* al compusului **356** include semnalele singlet ale protonilor din grupele metil C₁₃, C₁₄ și C₁₅ la 1.01, 1.23 și 1.28 ppm, cel al protonului atașat la C₅ la 2.41 ppm și semnalele dublet ale protonilor H₇ de la 3.12 și 3.32 ppm. În *spectrul ¹³C RMN* sunt vizibile semnalele ce aparțin atomilor C₅ la 62.8 ppm, C₆ la 202.8 ppm, C₈ la 139.7 ppm, C₉ la 125.9 ppm, C₁₁ la 152.6 ppm și C₁₂ la 167.3 ppm.

Sesquiterpenoida drimanică (+)-fragrolida **355** manifestă multiple activități, precum cea antifungică [29], insect-antifidantă [295], de inhibitor al creșterii plantelor [19] și citotoxică [296]. Pentru prima dată (+)-fragrolida **355** a fost izolată din extractul obținut din scoarța arborilor speciei *Cinnamosma fragrans* de autorii lucrării [294], care au stabilit și structura acesteia [297].

Până în prezent au fost raportate mai multe sinteze ale (+)-fragrolidei **355** [291, 298]. În continuare vor fi prezentate datele unei sinteze noi a (+)-fragrolidei **355**, care a fost efectuată în baza dienelor drimanică **136** și **141**, obținute prin degradarea fotochimică a bisnorlabdenonei **140**, derivată din larixol **17** și acetatul acestuia **18** [89].

Prin reducerea 6-cetoperoxidului **361** cu LiAlH₄ s-a obținut triolul **365** cu un randament de 80% (Figura 3.12). În *spectrul IR* al acestui compus sunt prezente benzile caracteristice grupelor hidroxil (1094, 3491 și 3612 cm⁻¹). *Spectrul ¹H RMN* conține semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C₁₃, C₁₄ și C₁₅ de la 0.91, 1.14 și 1.28 ppm, semnalul multiplu al celor patru protoni din pozițiile C₁₁ și C₁₂ de la 3.91 și 4.24 ppm și semnalul multiplu ce aparține protonului din poziția C₆ la 4.60 ppm. *Spectrul ¹³C RMN* confirmă structura triolului **365** prin

semnalele grupelor metil din pozițiile C₁₃ la 26.4 ppm, C₁₄ la 36.5 ppm și C₁₅ la 23.9 ppm, grupelor metilen din pozițiile C₇ la 46.8 ppm, C₁₁ la 59.8 ppm, C₁₂ la 65.9 ppm, precum și prin semnalele atomilor de carbon trisubstituiți din pozițiile C₅ (57.5 ppm) și C₆ (68.0 ppm), dar și semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți C₈ (135.4 ppm) și C₉ (147.0 ppm).



Reagenți și condiții de reacție: i) LiAlH₄, Et₂O, N₂, t.c., 2.5 ore, 80%; ii) CrO₃·Py, Py, t.c., 4.5 ore, 50% și 33%.

Fig. 3.12. Sinteza (+)-fragrolidei **355**.

Oxidarea triolului **365** cu cromat de piridiniu a condus la un amestec format din trei compuși, care au fost izolați prin cromatografie pe coloană cu silicagel [299]. Primul de pe coloana cromatografică a fost eluat 6-cetoeurifuranul **125** (randament 50%), care a fost descris anterior (Figurile 3.10 și 3.11).

Următorul compus eluat de pe coloană cu același amestec de solvenți a fost (+)-fragrolida cristalină **355**, obținută cu un randament de 33%. Structura acesteia a fost confirmată de datele spectrale. În *spectrul* ¹H RMN sunt prezente semnalele grupelor metil din pozițiile C₁₃, C₁₄ și C₁₅ de la 1.04 ppm, 1.18 ppm și 1.31 ppm, semnalul singlet al protonului din poziția C₅ la 2.43 ppm, semnalele dublet de triplete monoprotionice ale protonilor din poziția C₇ de la 2.98 și 3.14 ppm și semnalele dublet monoprotionice ale protonilor din poziția C₁₁ de la 4.83 și 4.84 ppm. În *spectrul* ¹³C RMN al (+)-fragrolidei **355** sunt prezente semnalele grupelor metil din pozițiile C₁₃ la 21.80 ppm, C₁₄ la 32.48 ppm și C₁₅ la 21.55 ppm, grupelor metilen din pozițiile C₇ (42.39 ppm) și C₁₁ (68.26 ppm), semnalul atomului de carbon trisubstituit din poziția C₅ (62.69 ppm), dar și semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți C₈ (170.13 ppm), C₉ (121.83 ppm), C₁₂ (172.43 ppm) și C₆ (205.80 ppm).

Cu același sistem de solvenți a fost eluată o fracție, care din datele *spectrului* ¹H RMN conținea un amestec de lactoli, derivați ai (+)-fragrolidei **355**, epimeri pe centrul C₁₁. Cantitatea extrem de mică, însă, n-a permis caracterizarea detaliată a acestor compuși.

Astfel, în baza acetoxidinei **136**, prin intermediul cetoperoxidului **361**, a fost elaborată o metodă nouă de sinteză a (+)-fragrolidei **355**, cu un randament total de 22.5%.

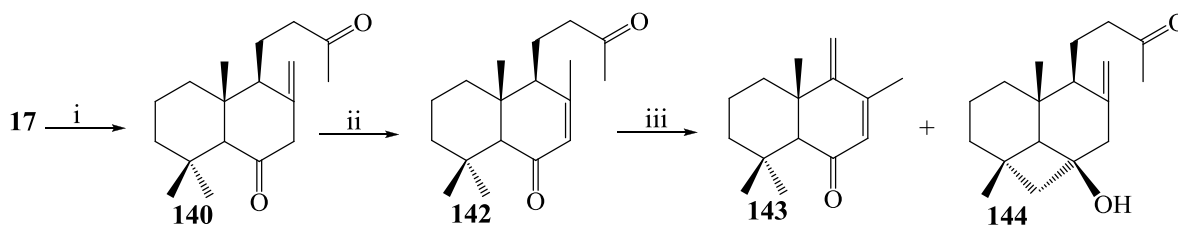
(-)-Albrassitriolul **123** (drim-7-en-6 α ,9,11-triolul) a fost izolat din fungii *Alteria brassicae* (Berkeley) Saccardo. Acest agent patogen fungic este responsabil de alternarioza cruciferelor la rapiță, boala care provoacă o recoltă scăzută de semințe oleaginoase ca urmare a reducerii fotosintezei, defolierii premature și spargerii fructelor [92]. Autorii au descoperit, că (-)-albrassitriolul **123** a manifestat un efect fitotoxic pentru rapiță.

(-)-6-*epi*-Albrassitriolul **124** (drim-7-ene-6 β ,9,11-triolul) a fost izolat din lichidul de cultivare a fungilor *Aspergillus* sp (FH_A 6257). Acest compus împiedică formarea *de novo* a colesterolului în celulele HEP G2 cu până la 40% la concentrația de 1.0-10⁻⁸ mol/L⁻¹, și manifestă o activitate antivirală slabă în testele *in vitro* împotriva gripei A și mixovirusului (CMI 44.4 mg/mL, doza maximă tolerată 133.3 μ g/mL). Structurile și configurația relativă a compușilor **123** și **124** au fost stabilite în baza datelor analizei spectrale, iar pentru **124** și prin difracție cu raze X pe monocristal [93].

Singurele sinteze ale compușilor **123** și **124** cunoscute la moment [256] au fost cele realizate în 10 etape pentru (-)-albrassitriol **123** și în 15 etape pentru (-)-6-*epi*-albrassitriol **124**, ambele pornind de la (+)-larixol **17**, cu randamente totale de 7.5%, și respectiv 4.25%. Sinteza compușilor **123** și **124** din (+)-larixol **17**, care aparține seriei normale a diterpenoidelor labdanice, rezolvă simultan problema configurației lor absolute [69].

În continuare va fi descrisă o nouă cale de sinteză în cinci etape a drimanilor naturali, (-)-albrassitriol **123** și (-)-6-*epi*-albrassitriol **124**, din labdandiolul (+)-larixol **17** disponibil [258]. În prima etapă, (+)-larixolul **17** a fost oxidat cu CrO₃ în acid acetic în 14,15-bisnorlabd-8(17)-en-6,13-diona **140** cu un randament de 48.0% [79, 82]. În continuare, această dicetonă a fost izomerizată prin tratare cu metoxid de sodiu în 14,15-bisnorlabd-7-en-6,13-diona **142**, cu un randament de 97.0%, randamentul total al acestor două etape fiind de 66.0% [97, 257].

Degradarea fotolitică a dicetonei **142** prin reacția de tip Norrish II duce la formarea drim-7,9(11)-dien-6-onei **143** cu un randament de 67.5% și a ciclobuto(18 \rightarrow 6)-14,15-bisnorlabd-8(17)-en-6-ol-13-onei **144**, ca produs minor cu randament de 17.5% [89]. Randamentele ambelor produse **143** și **144** au fost calculate reieșind din conversia dicetonei **142**. Avantajul acestei fotodegradări sunt: simplitatea metodei și randamentele relativ bune. Compușii **143** și **144** au fost identificați prin compararea constantelor fizico-chimice și a datelor spectrale ale acestora cu cele ale mostrelor autentice, obținute anterior de autorii articolului [89] (Figura 3.13).

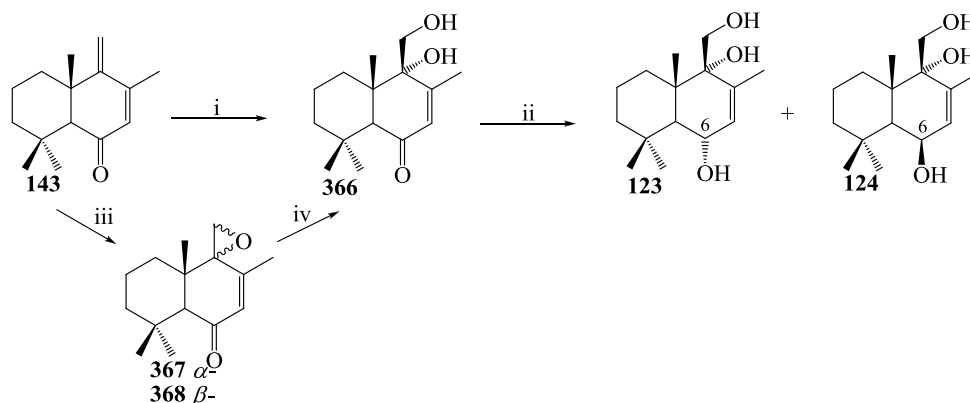


Reagenți și condiții de reacție: i) CrO₃, AcOH, t.c., 2 ore, 48%; ii) NaOMe, MeOH, t.c., 24 ore, 97%;
iii) hv, hexan, 5°C, 3 ore, 67.5% și 17.5%.

Fig. 3.13. Sinteza drim-7,9(11)-dien-6-onei **143** prin reacția de degradare fotolitică.

Anterior dienona **143** a fost convertită în (-)-6-*epi*-albrassitriolul **123** prin oxidarea selectivă cu OsO₄ în cetodiolul **366** intermediar cu randament de 88.0%, urmată de reducerea stereoselectivă cu DIBAL cu randament de 83.0% [256]. Reproducerea reacției de oxidare a

dienii **143** cu OsO_4 a confirmat eficiența sa înaltă în prepararea cetodiolului **366** cu randament de 90.0% (Figura 3.14).



Reagenți și condiții de reacție: i) OsO_4 , Py, t.c., 12 ore, 91%; ii) LiAlH_4 , Et_2O , N_2 , 0°C , 0.5 ore, 44% și 48%;
iii) AMPF, Et_2O , t.c., 125 ore, 82%; iv) HClO_4 , THF, t.c., 49 ore, 68%.

Fig 3.14. Sinteza (-)-albrassitriolului **123** și (-)-6-*epi*- albrassitriolului **124**.

În *spectrul IR* al acestui compus se evidențiază maximele de absorbție caracteristice pentru grupele hidroxil la 935 , 3335 și 3465 cm^{-1} , gruparea carbonil conjugată (1660 cm^{-1}) și legătura dublă trisubstituită la 860 cm^{-1} . *Spectrul $^1\text{H RMN}$* confirmă structura compusului **366** prin semnalul dublet al protonilor grupei metil C_{12} de la 2.01 ppm , semnalele dublet ale protonilor metilenici din poziția C_{11} de la 3.75 și 3.86 ppm , semnalul singlet al protonului atașat la C_5 la 2.77 ppm și semnalul quartet al protonului din poziția C_7 la 5.72 ppm . *Spectrul $^{13}\text{C RMN}$* indică prezența atomilor de carbon hidroxilați C_9 și C_{11} la 74.7 și 61.8 ppm , a atomilor de carbon trisubstituiți C_5 și C_7 la 55.7 și 129.2 ppm , respectiv. Atomilor de carbon tetrasubstituiți C_6 și C_8 le aparțin semnalele de la 200.2 și 154.9 ppm . Datele spectrale ale acestui compus sunt identice cu cele descrise în literatură [222, 300].

Ținând cont de faptul, că OsO_4 este un reactiv scump și toxic, a fost elaborată o cale alternativă, în două etape, de preparare a compusului **366** din dienona **143**. Prin tratare cu acid monoperoftalic, a fost epoxidată selectiv legătura dublă $\text{C}_9\text{--C}_{11}$ din molecula acesteia, obținându-se un amestec de epoxizi diastereoizomerici inseparabili **367** și **368**, într-un raport de 7:3, cu randament de 82.0% (Figura 3.14).

Structura epoxizilor **367** și **368** este confirmată de *spectrul IR* prin benzile de absorbție de la 872 ($-\text{CH}=\text{C}<$), 1229 (epoxi) și 1671 cm^{-1} ($>\text{C}=\text{O}$). *Spectrul $^1\text{H RMN}$* ale izomerului majoritar 13α - includ semnalul singlet al protonilor grupei metil C_{12} la 1.75 ppm , semnalele dublet ale protonilor metilenici din poziția C_{11} la 2.98 și 3.08 ppm , semnalul quartet al protonului atașat la C_7 la 5.99 ppm , iar *spectrul carbonic* conține semnale importante ce aparțin atomilor de carbon C_9 la 63.7 ppm , C_{11} la 47.9 ppm , C_7 la 133.1 ppm , C_8 la 150.3 ppm și C_6 la 199.7 ppm .

Prin urmare, conform *spectrelor ^1H și $^{13}\text{C RMN}$* , izomerul majoritar **367** este α -orientat, iar izomerul minor **368** β -orientat. Acest rezultat poate fi explicat cu ușurință prin următoarele:

partea β - a dienonei **143** este împiedicată steric de grupările metil C_{14} și C_{15} . Această configurație este susținută și de faptul, că protonul H_5 al izomerului **367** rezonează la 2.52 ppm și cel al epimerului său **368** rezonează la 2.31 ppm. În primul caz, protonul H_5 este deprotejat de grupul epoxidic. Dovada experimentală directă prin RMN pentru configurația α - / β - a compușilor **367** și **368** a fost obținută prin efectele nucleare Overhauser (NOE). Astfel, iradierea protonului $H_{11\beta}$ din epoxicetona **367** α -orientată, NOE a indus îmbunătățirea semnalelor protonilor din grupele metil C_{13} și C_{15} . La iradierea protonului $H_{11\beta}$ din epoxicetona **368** β -orientată, nu s-a observat nici un efect NOE pe semnalele aparținând acestor grupări metil. Această lipsă de efect dovedește, că izomerul minor **368** conține o grupare epoxidică β -orientată.

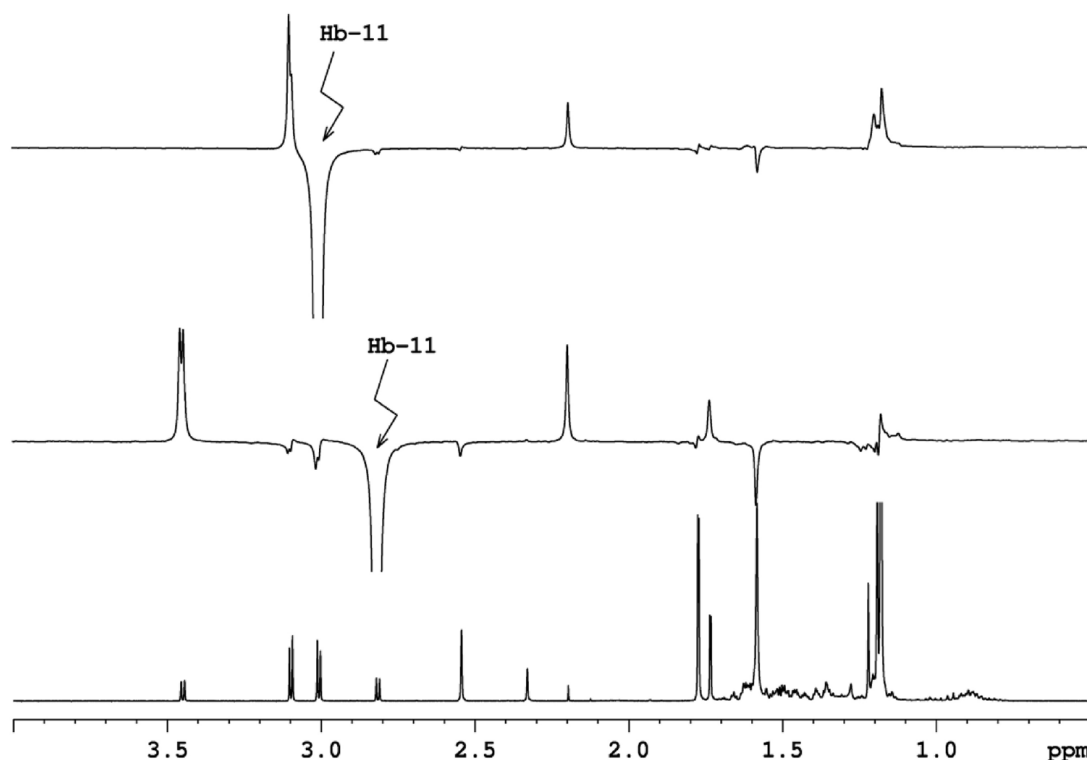


Fig. 3.15. Experimente diferențiate NOE pentru amestecul **367** și **368**. Spectrul 1H RMN (jos). Iradierea protonilor $H_{11\beta}$ în compusul **368** la 2.79 ppm (în mijloc). Iradierea protonilor $H_{11\beta}$ în compusul **367** la 2.99 ppm (sus).

Experimentele NOE descrise mai sus sunt exemplificate în [Figura 3.15](#). *Spectrul 1H RMN* ([Figura 3.15, de jos](#)) prezintă semnale distincte ale protonilor de interes care confirmă orientarea epoxicetonei **367**: protonul $H_{11\beta}$ rezonează la 2.98 ppm, protonii metilici C_{13} la 1.17 ppm și C_{15} la 1.15 ppm, iar epoxicetona **368** β -orientată: $H_{11\beta}$ rezonează la 2.79 ppm, C_{13} și C_{15} la 1.16 ppm. În cazul epoxicetonei **367** α -orientate, iradierea protonului $H_{11\beta}$ conduce la îmbunătățirea NOE pentru protonii C_{13} și C_{15} ([Figura 3.15, de sus](#)). În cazul izomerului minor, epoxicetona **368** β -orientată, iradierea protonului $H_{11\beta}$ nu produce efect pentru protonii metilici C_{13} și C_{15} ([Figura 3.15, din mijloc](#)).

La tratarea amestecului de epoxizi **367** și **368** cu HClO_4 (de 30%) în THF, s-a obținut cetodiolul **366** cu un randament de 68.0%. Acest rezultat poate fi explicat dacă se presupune, că rezultă două reacții $\text{S}_{\text{N}}2$ succesive, în care epoxidul mai puțin stabil **368** se izomerizează în epoxidul mai stabil **367** (Figura 3.16). Reacția este controlată termodinamic și gruparea hidroximetil mai voluminoasă adoptă configurația β -ecuatorială mai stabilă. Un exemplu de asemenea tip de transformare a fost publicat anterior [301]. Datele spectrale ale compusului **366** sunt identice cu cele obținute anterior (Figura 3.16).

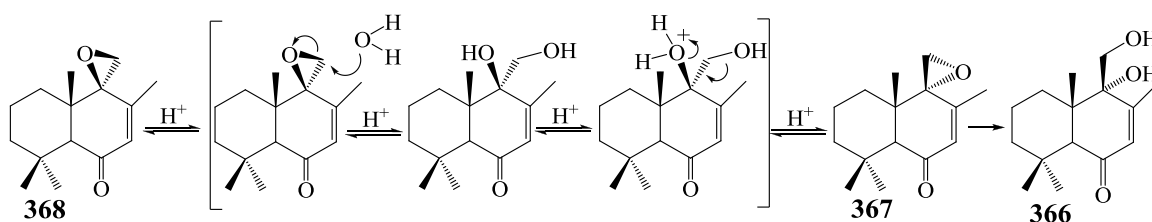


Fig. 3.16. Sinteza cetodiolului **366** prin izomerizarea compusului **368** și hidroliza **367**.

În ultima etapă, cetodiolul **366** a fost redus cu LiAlH_4 , formând un amestec compus din (-)-albrassitriol **123** (44%) și (-)-6-*epi*-albrassitriol **124** (48%), separabili cromatografic pe coloană cu silicagel. Ambii compuși sunt cristalini, așa cum au fost descriși anterior [256]. Constantele de cuplare dintre protonii H_5 și H_6 din spectrele $^1\text{H RMN}$ ale compușilor **123** și **124** confirmă configurația ecuatorială (α -) a grupării hidroxil atașată la C_6 în (-)-albrassitriol **123** ($J=9.6$ Hz) și orientarea axială (β -) pentru (-)-6-*epi*-albrassitriol **124** ($J=4.0$ Hz).

Structura compușilor **123** și **124** a fost confirmată de analiza RMN. În spectrul $^1\text{H RMN}$ al (-)-albrassitriolului **123** sunt prezente semnalele singlet ale grupelor metil C_{12} , C_{13} , C_{14} și C_{15} de la 1.84, 1.18, 1.08 și 0.88 ppm, semnalele dublet monoprotone ale protonilor metilenici C_{11} de la 3.61 și 3.79 ppm (sistem AB), semnalul dublet lărgit al protonului din poziția C_6 la 4.18 ppm și semnalul singlet lărgit al protonului atașat la C_7 la 5.53 ppm. Spectrul carbonic include semnalele grupelor metil C_{12} la 19.7 ppm, C_{13} la 22.9 ppm, C_{14} la 36.4 ppm, C_{15} la 16.9 ppm, semnalul grupei metilen C_{11} de la 62.11 ppm, atomilor de carbon trisubstituiți C_5 și C_9 de la 50.4 și 75.1 ppm, C_6 la 68.8 ppm, C_7 la 131.5 ppm, precum și semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți C_{10} la 42.9 ppm și C_8 la 136.6 ppm.

Spectrul protonic al (-)-6-*epi*-albrassitriolului **124** include semnalele singlet ale protonilor din grupele metil C_{12} la 1.88 pmm, C_{13} la 1.33 pmm, C_{14} la 1.07 ppm și C_{15} la 1.09 ppm, semnalele dublet ale protonilor metilenici C_{11} de la 3.64 ppm și 3.76 ppm (sistem AB), semnalul triplet al protonului H_6 la 4.39 ppm și semnalul dublet al protonului H_7 la 5.67 ppm. Spectrul $^{13}\text{C RMN}$ confirmă prezența atomilor C_{12} la 20.3 ppm, C_{13} la 25.0 ppm, C_{14} la 32.9 ppm și C_{15} la 18.7 ppm, metilenic C_{11} (62.3 ppm), semnalele atomilor de carbon trisubstituiți C_5 (46.5 ppm), C_9 (75.3 ppm) și C_6 (65.6 ppm), atomului de carbon C_7 (128.8 ppm) și cele ale atomilor de carbon tetrasubstituiți C_{10} (40.5 ppm) și C_8 (137.7 ppm).

Astfel, a fost realizată o sinteză eficientă a sesquiterpenoidelor drimanice naturale și biologic active (-)-albrassitriol **123** și (-)-6-*epi*-albrassitriol **124**, cu randamente bune, din (+)-larixol **17** prin intermediul dienei drimanice **143**, obținute prin scindarea fotolitică de tip Norrish II a 14,15-bisnorlabd-7-en-6,13-dionei **142**. A fost elaborată, de asemenea o sinteză alternativă a acestor sesquiterpenoide drimanice **123** și **124**, ce exclude utilizarea tetraoxidului de osmiu [258].

Sesquiterpenoidele drimanice posedă o gamă largă de activități biologice [87, 201]. Lactona drimanică pereniporina B **36** și acetatul său cinamosmolida **127** au fost izolați din mai multe specii din fam. Canellaceae: *Cinnamosma fragrans* [297], *Capsicodendron dinisii* [302] și *Cinnamosma madagascariensis* [96], din filtratul de cultivare a speciei *Perenniporia medullaepanis* (Basidiomycete) [19] și din scoarța arborelui *Warburgia ugandensis* (*Warburgia*) [303].

S-a raportat, că pereniporina B **36** este un inhibitor al creșterii plantelor [19], în timp ce cinamosmolida **127** a prezentat activitate antifungică *in vitro* împotriva dermatofitelor *Tricophyton rubrum*, *Tricophyton mentagraphytes* și *Microsporium gypseum* [294].

S-a constatat, că ambii metaboliți prezintă activitate citotoxică: pereniporina B **36** împotriva celulelor leucemiei Friend (F5-5) [304] și cinamosmolida **127** împotriva carcinomului 9KB5 în cultură celulară [302].

Primele sinteze totale ale pereniporinei B racemice **36** și cinamosmolidei **127** au fost efectuate în nouă etape, pornind de la un alcool alilic drimanic, cu randament total de ~5.0% [305]. De atunci au fost descrise mai multe sinteze ale compusului **36** într-o formă optic activă, implicând 28 de etape (randament 1.8%) cu pornire de la (*S*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-1-ciclohexanonă [306]. Sinteza enantioselectivă a pereniporinei B **36** a fost realizată de autorii lucrării [298] în 19 etape (randament, 3.0%) dintr-un vinilsulfoxid alifatic. Acidul zamoranic, un alt diterpenoid natural accesibil, a fost folosit pentru sinteza pereniporinei B **36** în șase etape cu randament de 11.0% [307]. Singura sinteză cunoscută a cinamosmolidei **127**, a fost realizată în nouă etape și raportată cu un randament total de 14.0% prin transformarea uvidinei A [300].

În continuare va fi descrisă o cale nouă și eficientă de sinteza a (-)-pereniporinei B **36** și (-)-cinamosmolidei **127** din (+)-larixol **17** prin cetodiolul intermediar cheie **366** [259], care anterior a fost izolat din surse naturale în cantități mici [308, 309].

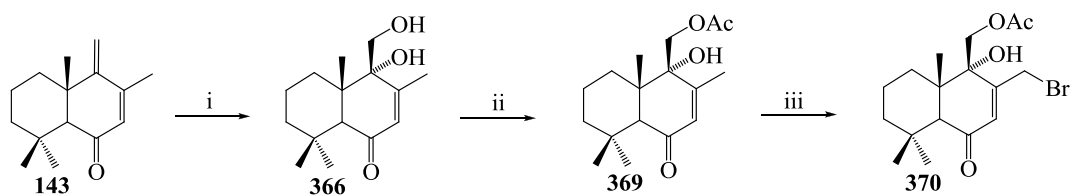
Acest intermediar valoros a fost obținut mai devreme în timpul transformării sintetice a uvidinei A în (-)-cinnamodial [222], dar și în timpul conversiei (+)-larixolului **17** în drimani cu grad înalt de funcționalizare [256]. (+)-Larixolul **17** poate fi izolat cu ușurință din rășina de zădă (*Larix* sp.) și datorită grupului hidroxil C₆ este o materie primă adecvată pentru sinteza compușilor drimanici funcționalizați în aceeași poziție [74]. Recent a fost raportată o nouă sinteză a compușilor drimanici naturali (-)-albrassitriol **123** și (-)-6-*epi*-albrassitriol **124** din (+)-

larixol **17**, în care cetodiolul **366** a fost obținut cu un randament total de 28.3%, așa cum este indicat în [Figura 3.14 \[258\]](#).

Este clar, că pot fi dezvoltate mai multe aplicații ale dienonei **143** pentru sinteza drimanilor, în special atunci când poate fi realizată o funcționalizare ușoară a grupării metil alilice C₁₂. Acest lucru a fost realizat anterior prin oxidarea alilică cu oxid de seleniu [222]. În acest caz, aceeași transformare a fost efectuată folosind bromurarea alilică urmată de substituția bromului printr-o grupare acetat, așa cum este indicat în [Figura 3.17](#).

Acetilarea grupării hidroxil primare din compusul **366** în condiții standard a fost realizată înainte de bromurarea alilică pentru a preveni oxidarea nedorită în această poziție. Structura acetatului **369** a fost confirmată de datele analizelor spectrale. Prezența grupărilor acetat și carbonil C₆ este confirmată de benzile de absorbție din *spectru IR* (1230 și 1755 cm⁻¹), semnalul singlet din *spectrul protonic* de la 2.14 ppm și cele din *spectrul carbonic* de la 21.1, 170.9 și 199.7 ppm. *Spectrul IR* include de asemenea maximele de absorbție caracteristice legăturii duble trisubstituite (901, 1674 și 3505 cm⁻¹) și grupei hidroxil la 3620 cm⁻¹. În *spectrul ¹H RMN* sunt vizibile semnalele dublet ale grupei metilen C₁₁ (4.26 și 4.38 ppm), metil C₁₂ de la 1.94 ppm și protonului din poziția C₇ la 5.76 ppm. Prezența acestor atomi este confirmată și de semnalele din *spectrul carbonic* de la 18.9, 64.7 și 129.9 ppm, respectiv.

Bromurarea alilică a acetatului **369** cu *N*-bromosuccinimidă (NBS) a condus la bromura **370** cu randament de 91.0%. Prezența atomului de brom este confirmată de maximele de absorbție din *spectrul IR* (780 și 945 cm⁻¹), de *spectrul protonic* prin semnalele dublet monoprotone ale grupei metilen C₁₂ de la 4.13 și 4.19 ppm și deplasarea semnalului singlet al protonului atașat la C₇ la 6.03 ppm, precum și de *spectrul carbonic* prin semnalele acestor atomi de carbon de la 31.4 și 132.9 ppm.



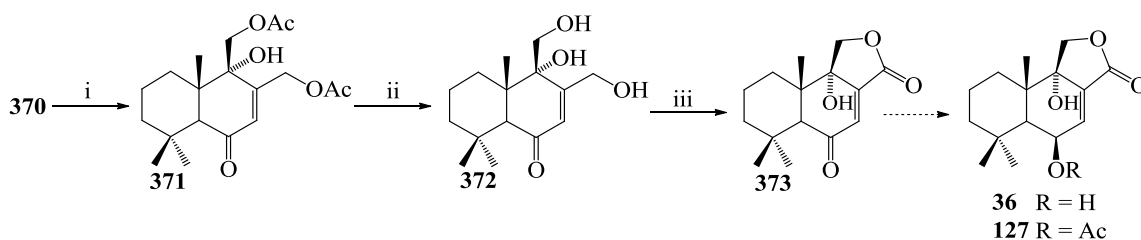
Reagenți și condiții de reacție: i) OsO₄, Py, t.c., 12 ore; ii) Ac₂O, Py, t.c., 12 ore, 86%;
iii) NBS, CCl₄, reflux, 9 ore, 91%.

Fig. 3.17. Sinteza intermediarului **370**.

Substituția ulterioară a atomului de brom prin tratare cu KOAc a condus la diacetatul **371** ([Figura 3.18](#)). Analiza spectrală a compusului **371** confirmă prezența ambelor grupări acetat prin benzile de la 1197 și 1725 cm⁻¹ (*spectrul IR*), semnalele singlet ale protonilor din grupele acetat de la 2.12 și 2.13 ppm (*spectrul ¹H RMN*) și semnalele din *spectrul carbonic* de la 20.9, 21.0, 170.6 și 170.9 ppm (ambele grupe OAc).

Hidroliza totală a compusului **371** a condus la triolul **372**, care a fost raportat anterior [20, 309]. În *spectrul IR* al compusului **372** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice pentru grupările hidroxil (1215, 3448 și 3648 cm^{-1}) și legătura dublă trisubstituită (1670 cm^{-1}). În *spectrul $^1\text{H RMN}$* se evidențiază semnalul singlet biprotonic al grupării metilenice C_{11} la 3.86 ppm și semnalele dublet monoprotone ale grupării metilenice C_{12} la 4.30 și 4.49 ppm, dar și singletul protonului din poziția C_7 (5.87 ppm). Semnalele atomilor de carbon menționați se regăsesc și în *spectrul carbonic* la 64.8 ppm (C_{11}), 62.2 ppm (C_{12}) și 128.8 ppm (C_7).

Oxidarea grupării hidroxil C_{12} a fost realizată cu MnO_2 și a decurs selectiv, după care a urmat ciclizarea ce a condus la lactona **373**, descrisă anterior [310]. Analiza spectrală confirmă structura compusului **373** prin benzile de absorbție din *spectrul IR* la 1770 cm^{-1} ($>\text{C}=\text{O}$), 1625 cm^{-1} ($>\text{C}=\text{CH}-$) și 1190, 3434 cm^{-1} ($-\text{OH}$). Protonii grupării metilenice C_{11} sunt reprezentați în *spectrul protonic* prin semnalele dublet monoprotone la 4.37 și 4.53 ppm, iar singletul de la 6.50 ppm aparține protonului din poziția C_7 . *Spectrul $^{13}\text{C RMN}$* include semnalele atomilor de carbon C_{11} la 30.9 ppm, C_9 la 74.9 ppm, C_7 la 131.0 ppm, C_8 la 141.8 ppm, dar și ale celor carbonilici de la 168.4 ppm (C_{12}) și 199.3 ppm (C_6).



Reagenți și condiții de reacție: i) KOAc, DMSO, t.c., 1 oră, 98%; ii) K_2CO_3 , MeOH, t.c., 0.5 oră, 99%; iii) MnO_2 , DCM, t.c., 70 ore, 93%.

Fig. 3.18. Sinteza formală a pereniporinei B **36** și cinnamosmolidei **127**.

Transformarea precursorului **373** în pereniporină B **36** a fost raportată mai devreme [298]. Aceasta include tratarea lactonei **373** cu DIBAL-H, urmat de oxidarea Fetizon a lactolilor rezultați. Cinnamosmolida **127** poate fi preparată din pereniporină B **36** prin acetilarea sa în condiții standard [294].

Astfel, pornind de la (+)-larixol **17**, prin intermediul derivaților săi di- și pentanorlabdanici au fost propuse metode noi și eficiente de sinteză a analogilor naturali ai (-)-albrassitriolului **123**, (-)-6-*epi*-albrassitriolului **124**, (+)-6-cetoeurifuranului **125**, pereniporinei B **36** și cinnamosmolidei **127**, (+)-fragrolidei **355**, (+)-6-cetowinterinei **356**, inclusiv prin metode neconvenționale, precum degradarea fotolitică de tip Norrish II și oxidarea sensibilizată în condiții variate și stabilite unele mecanisme de reacție.

3.4. Metode de sinteză și cercetare ale unor derivați ai (+)-larixolului

(*S*)-3-Metil-5-((1*S*,4*aS*,8*aR*)-2,5,5,8*a*-tetrametil-4-oxo-1,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidro-naftalen-1-*il*)pent-1-en-3-*il* acetat **333**. La soluția cetonei **332** (0.93 g, 3.07 mmol) în DMA (13 mL) s-a adăugat cu picătura AcCl (3.0 mL, 41.0 mmol) la 5°C timp de 50 min. Amestecul de reacție a

fost prelucrat folosind *Procedura standard V*. Produsul de reacție (1.25 g) a fost cromatografiat pe colana cu Si-gel (45.0 g, eluant: PE/EtOAc 96:4), obținându-se cetoacetatul **333** (1.12 g, 92%), compus cristalin, p.t. 101° (din EP), $[\alpha]_D^{26} + 34.1^\circ$ (c 0.1, CHCl₃); *IR* (ν , cm⁻¹, peliculă): 2910, 1721, 1648, 1444, 1360, 1240, 1108, 915, 862. *Spectrul* ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 5.94$ (1H, dd, $J = 17.6, 10.8$ Hz, H-14), 5.73 (1H, dt, $J = 1.3$ Hz, H-7), 5.17 (1H, d, $J = 17.6$ Hz, H-15), 5.13 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz, H-15), 2.17 (1H, m, H-12), 2.01 (1H, s, H-5), 2.0 (3H, s, OAc), 1.98 (1H, m, H-9), 1.87 (3H, t, $J = 1.3$ Hz, H-17), 1.78 (1H, m, H-1), 1.75 (1H, m, H-2), 1.55 (1H, m, H-11), 1.53 (3H, s, H-16), 1.48 (1H, m, H-2), 1.45 (1H, m, H-11), 1.34 (1H, m, H-3), 1.32 (1H, m, H-2), 1.16 (1H, m, H-1), 1.13 (3H, s, H-18), 1.10 (1H, m, H-3), 1.09 (3H, s, H-19), 0.81 (3H, s, H-20). *Spectrul* ¹³C RMN (CDCl₃): $\delta = 200.3$ (C-6), 169.7 (OAc), 158.7 (C-8), 141.4 (C-14), 128.4 (C-7), 113.5 (C-15), 82.8 (C-13), 63.4 (C-5), 56.6 (C-9), 43.0 (C-10), 42.9 (C-3), 42.1 (C-12), 38.3 (C-1), 33.4 (C-19), 32.3 (C-4), 23.5 (C-16), 21.9 (OAc), 21.8 (C-17), 21.3 (C-18), 21.1 (C-2), 18.1 (C-11), 14.6 (C-20). *Spectrul de masă*, m/z (%): Calculat 346.48912. C₂₂H₃₄O₃. Găsit 286.24948 (M⁺, -60).

Enolacetilarea cetoacetatului 333. La soluția cetoacetatului **333** (900 mg, 2.6 mmol) în acetat de izopropenil (20 mL) s-a adăugat acid *p*-TsOH (20 mg) și amestecul de reacție a fost termostatat într-o baie cu ulei la 109°C timp de 13 ore. Amestecul de reacție a fost prelucrat folosind *Procedura standard VII*. Produsul de reacție (1.0 g) a fost purificat pe coloana cromatografică cu Si-gel (100 g, eluant: PE/EtAc 95:5) obținându-se compușii:

AC-39 (*S*)-5-((4*aS*,8*aS*)-4-Acetoxi-2,5,5,8*a*-tetrametil-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahidronaftalen-1-il)-3-metilpent-1-en-3-il acetat **334** (500 g, 49%), compus cristalin, p.t. 55-56° (din EP), $[\alpha]_D^{26} -119.7^\circ$ (c 0.7, CHCl₃); *IR* (ν , cm⁻¹, peliculă): 2970, 1750, 1673, 1480, 1390, 1260, 1210, 1058, 940, 910. *Spectrul* ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 5.95$ (1H, dd, $J = 17.6, 10.7$ Hz, H-14), 5.52 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, H-7), 5.14 (1H, dd, $J = 12.8, 0.9$ Hz, H-15), 5.12 (1H, dd, $J = 6.4, 0.9$ Hz, H-15), 2.35 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, H-5), 2.16 (3H, s, OAc), 2.07 (1H, s, H-9), 2.00 (3H, s, OAc), 1.67 (3H, s, H-17), 1.55 (3H, s, H-16), 1.04 (3H, s, H-19), 1.02 (3H, s, H-18), 0.94 (3H, s, H-20). *Spectrul* ¹³C RMN (CDCl₃): $\delta = 169.7$ (OAc), 169.0 (OAc), 141.4 (C-9), 141.3 (C-14), 128.2 (C-6), 123.9 (C-8), 118.4 (C-7), 113.2 (C-15), 82.2 (C-13), 54.3 (C-5), 43.6 (C-3), 41.4 (C-10), 39.9 (C-12), 35.2 (C-1), 34.6 (C-19), 33.0 (C-4), 23.4 (C-16), 22.9 (C-18), 21.9 (OAc), 21.7 (OAc), 18.6 (C-2), 17.7 (C-17), 18.1 (C-11), 16.2 (C-20). *Spectrul de masă*, m/z (%): Calculat 388.26136. C₂₂H₃₆O₄. Găsit 388.26057. Următorul compus eluat cu același amestec de solvenți, a fost: (*S*)-5-((1*S*,8*aR*)-4-Acetoxi-2,5,5,8*a*-tetrametil-1,5,6,7,8,8*a*-hexahidronaftalen-1-il)-3-metilpent-1-en-3-il acetat **335** (420 mg, 41%), compus uleios, $[\alpha]_D^{26} -112^\circ$ (c 0.04, CHCl₃); *IR* (ν , cm⁻¹, peliculă): 2960, 1754, 1665, 1476, 1385, 1225, 1068, 940, 913. *Spectrul* ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 5.94$ (1H, dd, $J = 10.9, 4.5$ Hz, H-14), 5.37 (1H, dd, $J = 2.8, 1.4$ Hz, H-7), 5.14 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, H-15), 5.11 (1H, d, $J = 4.5$

Hz, *H*-15), 2.35 (1H, d, *J* = 3.0 Hz, *H*-5), 2.13 (3H, s, OAc), 1.9 (3H, s, OAc), 1.82 (3H, t, *J* = 1.7 Hz, *H*-17), 1.53 (3H, s, *H*-16), 1.18 (3H, s, *H*-19), 1.11 (3H, s, *H*-18), 0.89 (3H, s, *H*-20). *Spectrul* ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 169.8 (OAc), 169.3 (OAc), 141.4 (C-14), 138.4 (C-8), 134.6 (C-5), 128.1 (C-6), 120.7 (C-7), 113.2 (C-15), 82.8 (C-13), 51.2 (C-9), 42.0 (C-12), 41.8 (C-3), 40.2 (C-10), 38.2 (C-1), 33.5 (C-4), 31.9 (C-19), 28.8 (C-18), 23.7 (C-16), 22.1 (COCH₃), 21.4 (COCH₃), 20.9 (C-17), 20.8 (C-2), 18.4 (C-11), 17.3 (C-20). *Spectrul de masă, m/z (%)*: Calculat 388.26136. C₂₂H₃₆O₄. Găsit 388.26057.

Metoda generală de fotooxidare sensibilizată a enolacetaților 334 și 335. Amestecul de reacție format din enolacetatul **334** sau **335** (0.2 mmol) în acetona (30 mL) și o cantitate catalitică de mezo-tetrafenilporfirină (H₂tp_p) (10 mg) a fost incubat în baia de gheață uscată/acetona la -78°C pentru 4 ore și iradiat cu 2 becuri (60 W fiecare), prin el barbotându-se oxigen pe toată durata experienței. După terminarea reacției, (control CSS), solventul a fost distilat la presiune redusă. Produsele de reacție au fost cromatografiate separat pe coloane cromatografice cu Si-gel (eluant 15% EtOAc/EP), obținându-se compușii **336** și **337**.

Compusul 336: IR (ν, cm⁻¹, peliculă): 2980, 1740, 1625, 1605, 1380, 1360, 1240, 1160. *Spectrul* ¹H RMN (CDCl₃): δ = 6.08 (1H, d, *J* = 1.2 Hz, *H*-6), 5.84 (1H, dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, *H*-14), 5.11 (1H, dd, *J* = 5.2, 0.8 Hz, *H*-15), 5.07 (1H, dd, *J* = 11.5, 0.8 Hz, *H*-15), 2.00 (3H, s, OAc), 1.90 (3H, d, *J* = 0.8 Hz, *H*-17), 1.45 (3H, s, *H*-16), 1.31 (3H, s, *H*-18), 1.29 (3H, s, *H*-19), 1.22 (3H, s, *H*-20). *Spectrul* ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 185.9 (C-7), 169.7 (OAc), 160.1 (C-5), 158.4 (C-9), 141.5 (C-14), 141.2 (C-8), 130.4 (C-6), 113.5 (C-15), 82.3 (C-13), 45.9 (C-10), 41.6 (C-3), 34.9 (C-1), 33.7 (C-4), 31.1 (C-12), 28.6 (C-19), 28.0 (C-17), 27.3 (C-11), 25.4 (C-18), 23.6 (C-16), 22.1 (OAc), 19.0 (C-2), 18.8 (C-20);

Compusul 337: IR (ν, cm⁻¹, peliculă): 2993, 1754, 1735, 1611, 1382, 1358, 1242, 1168, 1110. *Spectrul* ¹H RMN (CDCl₃): δ = 6.11 (1H, s, *H*-7), 5.93 (1H, dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, *H*-14), 5.14 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, *H*-15), 5.11 (1H, d, *J* = 4.4 Hz, *H*-15), 2.21 (3H, s, OAc), 1.99 (3H, s, OAc), 1.52 (3H, s, *H*-16), 1.36 (3H, s, *H*-17), 1.34 (3H, s, *H*-18), 1.15 (3H, s, *H*-19), 1.00 (3H, s, *H*-20). *Spectrul* ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 169.9 (OAc), 167.2 (OAc), 150.9 (C-6), 141.5 (C-14), 117.7 (C-7), 113.5 (C-15), 84.9 (C-5), 78.7 (C-8), 82.9 (C-13), 55.5 (C-9), 42.9 (C-10), 40.6 (C-12), 38.1 (C-3), 37.8 (C-1), 36.2 (C-4), 28.8 (C-19), 26.7 (C-17), 23.4 (C-16), 22.2 (OAc), 21.9 (OAc), 21.8 (C-11), 21.0 (C-18), 18.5 (C-20), 18.1 (C-20).

De menționat, că produsul **337** a fost supus reacției de reducere în condiții standard [209], dar produsul de reacție s-a descompus în timpul cromatografiei pe coloana cu Si-gel.

13(E)-6-Acetoxy-15-bromolabda-8(17),13-diena 341. Soluția acetatului de larixol **18** (200 mg, 0.58 mmol) într-un amestec de Et₂O (2 mL) și Py (0.06 mL) anhidră a fost răcită într-o baie de gheață, apoi tratată cu o soluție de PBr₃ (0.06 mL, 0.58 mmol) în Et₂O (0.23 mL), iar amestecul agitat la -6°C timp de 1 oră, apoi peste noapte la temperatura camerei. Produsul de reacție a fost

prelucrat folosind *Procedura standard II*, obținându-se bromura instabilă **341** (248 mg), care a fost utilizată fără purificare suplimentară în reacția ulterioară.

13(E)-6,15-Diacetoxilabda-8(17),13-diena **342**. Soluția bromurii **341** (200 mg, 0.49 mmol) în DMF (3 mL) a fost tratată cu KOAc (96 mg, 0.98 mmol) și agitată peste noapte. Prelucrarea obișnuită a amestecului de reacție, folosind *Procedura standard II*, a dat un produs crud (210 mg), care a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (21.0 g), eluant: 20% EtOAc/Hexan, obținându-se diacetatul **342** (74 mg, 39%), compus lichid. *IR* (ν , cm^{-1} , CCl_4): 3083, 2928, 1737, 1647, 1443, 1366, 1239, 1023, 969, 894. *Spectrul* $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ = 0.76 (s, 3H, *H*-20), 0.89 (s, 3H, *H*-19), 1.03 (s, 3H, *H*-18), 1.71 (s, 3H, *H*-16), 1.00-2.22 (m, 12H), 2.04 (m, 1H, *H*-7), 2.06 (s, 3H, MeO), 2.07 (s, 3H, MeO), 2.70 (dd, 1H, J = 4.0, 12.0 Hz, *H*-7), 4.60 (d, 2H, J = 7.2 Hz, *H*-15), 4.64 (d, 1H, J = 0.8 Hz, $H\beta$ -17), 4.95 (d, 1H, J = 0.8 Hz, $H\alpha$ -17), 5.05 (td, 1H, J = 5.2, 11.2 Hz, *H*-6), 5.32 (td, 1H, J = 1.2, 7.2 Hz, *H*-14). *Spectrul* $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ = 16.1 (C-20), 16.5 (C-16), 19.0 (C-2), 21.0 (COCH₃), 21.8 (C-11), 21.9 (COCH₃), 22.4 (C-19), 33.5 (C-4), 36.1 (C-18), 38.3 (C-12), 39.2 (C-1), 39.6 (C-10), 43.5 (C-3), 44.2 (C-7), 55.3 (C-9), 57.6 (C-5), 61.4 (C-15), 73.3 (C-6), 109.3 (C-17), 118.3 (C-14), 142.6 (C-13), 144.2 (C-8), 170.1 (COCH₃), 171.1 (COCH₃).

13(E)-Labda-8(17),13-dien-6,15-diol (+)-339 (*crotonadiol*). Soluția diacetatului alilic **432** (50 mg, 0.13 mmol) în EtOH (2 mL) a fost tratată cu soluție de KOH (36 mg, 0.65 mmol) în EtOH (1 mL), iar amestecul refluxat timp de 2 ore. După prelucrarea produsului de reacție folosind *Procedura standard III*, produsul solid (62 mg) a fost cromatografiat pe coloană cu Si-gel (6.0 g), eluant 30% EtOAc/Hexan, obținându-se crotonadiolul **339** (38.0 mg, 98%), compus cristalin p.t. 145–146°C (din EtOH), $[\alpha]_D^{16} = +25.2^\circ$ (c 0.01, CHCl_3). *IR* (ν , cm^{-1} , peliculă): 3465, 2953, 1645, 1466, 1387, 1210, 1016, 942, 895, 859. *Spectrul* $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ = 0.68 (s, 3H, *H*-20), 0.99 (s, 3H, *H*-19), 1.09 (d, 1H, J = 10.7 Hz, *H*-5), 1.15 (s, 3H, *H*-18), 1.59 (d.l., 1H, J = 10.0 Hz, *H*-9), 1.65 (s.l., 3H, *H*-16), 1.82 (ddd.l., 1H, J = 6.5, 10.0, 14.0 Hz, $H\alpha$ -12), 2.02 (dd.l., 1H, J = 12.2, 10.7 Hz, *H*-7), 2.15 (ddd.l., 1H, J = 14.0, 10.0, 4.0 Hz, $H\beta$ -12), 1.00–1.63 (m, 8H), 2.66 (dd, 1H, J = 4.9, 12.2 Hz, *H*-7), 3.81 (ddd, 1H, J = 4.9, 10.7, 10.7 Hz, *H*-6), 4.14 (d, 2H, J = 6.9 Hz, *H*-15), 4.57 (dd, 1H, J = 1.4 Hz, $H\beta$ -17), 4.88 (dd, 1H, J = 1.4 Hz, $H\alpha$ -17), 5.37 (tdq, 1H, J = 1.3, 1.3, 6.9 Hz, *H*-14). *Spectrul* $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ = 16.1 (C-20), 16.4 (C-16), 19.2 (C-2), 22.1 (C-11), 22.4 (C-19), 33.9 (C-4), 36.6 (C-18), 38.4 (C-12), 39.3 (C-1), 39.4 (C-10), 43.7 (C-3), 49.1 (C-7), 55.5 (C-9), 59.4 (C-15), 60.5 (C-5), 71.7 (C-6), 108.2 (C-17), 123.2 (C-14), 140.3 (C-13), 145.5 (C-8). *Spectrul de masă*, m/z (%): Calculat, 306.2559. $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2$. Găsit: 306.2558.

6,13-Diacetoxilabda-8(17),14-diena **343**. Soluția compusului **18** (250 mg, 0.82 mmol) în DMA (8 mL), a fost răcită până la 5°C, apoi tratată prin picurare cu AcCl (3.22 g, 2.92 mL, 49 mmol) timp de 50 min. la aceeași temperatură: După agitare peste noapte la temperatura camerei

amestecul a fost prelucrat folosind *Procedura standard VII*, iar produsul solid (315 mg) a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (31.0 g), eluant 10% EtOAc/Hexan, obținându-se **343** (296 mg, 93%) [97, 270], compus cristalin, p.t. 116-117°C (din EtOH) (lit. p.t. 115–116.5°C [97], 114–116.5°C [270]). *IR* (ν , cm^{-1} , CCl_4): 3091, 2938, 1726, 1644, 1443, 1365, 1240, 1117, 1021, 969, 914, 865. *Spectrul* $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ = 0.75 (s, 3H, *H*-20), 0.89 (s, 3H, *H*-19), 1.03 (s, 3H, *H*-18), 1.54 (s, 3H, *H*-16), 1.06–1.75 (m, 12H), 2.02 (m, 1H, *H*-7), 2.03 (s, 3H, COCH_3), 2.05 (s, 3H, COCH_3), 2.70 (dd, 1H, J = 6.0, 12.0 Hz, *H*-7), 4.64 (s, 1H, *H* β -17), 4.94 (s, 1H, *H* α -17), 5.04 (td, 1H, J = 5.2, 11.0 Hz, *H*-6), 5.13 (d, 1H, J = 11.0 Hz, *H*-15), 5.14 (d, 1H, J = 17.4 Hz, *H*-15), 5.97 (dd, 1H, J = 11.0, 17.4 Hz, *H*-14). *Spectrul* $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ = 16.0 (C-20), 17.7 (C-2), 19.1 (C-11), 21.9 (COCH_3), 22.2 (COCH_3), 22.4 (C-19), 23.6 (C-16), 33.5 (C-4), 36.2 (C-18), 39.0 (C-1), 39.2 (C-12), 39.8 (C-10), 43.5 (C-3), 44.2 (C-7), 56.3 (C-9), 57.6 (C-5), 73.2 (C-6), 83.3 (C-13), 109.4 (C-17), 113.2 (C-15), 14.18 (C-14), 144.3 (C-8), 169.9 (COCH_3), 170.1 (COCH_3).

13(E)-6,15-Diacetoxilabda-8(17),13-dena **342**. Soluția compusului **343** (250 mg, 0.64 mmol) în THF anhidru (7 mL), sub Ar, a fost tratat cu $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (6.3 mg, 0.024 mmol). Amestecul a fost agitat peste noapte la temperatura camerei, apoi prelucrat folosind *Procedura standard II*, iar produsul de reacție (287 mg) a fost cromatografiat pe coloana cu Si-gel (28.0 g), eluant 20% EtOAc/Hexan, obținându-se compusul **342** (215 mg, 86%). Spectrele $^1\text{H RMN}$ și $^{13}\text{C RMN}$ ale acestui compus sunt identice cu cele raportate anterior.

13(E)-Labda-8(17),13-dien-6,15-diol (+)-339 (crotonadiol). Soluția compusului **342** (200 mg, 0.51 mmol) în EtOH (6 mL) a fost tratată cu o soluție de KOH (143 mg, 2.55 mmol) în EtOH (4 mL) și refluxată timp de 2 ore. După prelucrarea amestecului de reacție folosind *Procedura standard III*, iar produsul crud (168 mg) a fost cromatografiat pe coloana de Si-gel (10.0 g), eluant: 30% EtOAc/Hexan, obținându-se crotonadiolul **339** (151.0 mg, 96%), compus cristalin p.t. 145-146°C (din EtOH), $[\alpha]_D^{16} = +23,4^\circ$ (c 0.007, CHCl_3). Spectrele $^1\text{H RMN}$ și $^{13}\text{C RMN}$ ale acestui compus sunt în corespundere cu cele obținute anterior.

Esteri metilici ai acizilor 13(E)- și 13(Z)-6-acetoxilabda-8(17),13-dien-15-oici **344** și **345** și *acizilor 13(E)- și 13(Z)-6-hidroxiabda-8(17),13-dien-15-oici* **347** și **348**. Soluția de metoxid de sodiu, obținută prin reacția dintre Na metalic (8.6 mg, 0.358 g atomi) și MeOH (2.2 mL), s-a adăugat prin picurare, la reflux, la soluția de trimetilfosfonoacetat (680.0 mg, 3.74 mmol) și acetoxicetona **135** (400.0 mg, 1.25 mmol) în benzen anhidru (29.0 mL). Amestecul rezultat a fost refluxat timp de 2 ore. După prelucrare folosind *Procedura standard III*, produsul de reacție (469 mg) a fost cromatografiat pe coloana cu Si-gel (45.0 g), eluant: 5% EtOAc/Hexan, obținându-se un amestec de acetoxiesteri **344** și **345** (108.0 mg, 23%, raport *E-Z* 8:2), produs lichid. *IR* (ν ,

cm⁻¹, CCl₄): 3106, 3079, 2979, 2872, 1745, 1664, 1443, 1373, 1246, 1157, 1032, 973, 901, 893.

Spectrul de masă, m/z (%): Calculat, 316.2402. C₂₁H₃₂O₂. Găsit: 316.2400.

Compusul **344**. *Spectrul ¹H RMN (CDCl₃)*: δ= 0.72 (s, 3H, H-20), 0.85 (s, 3H, H-19), 0.99 (s, 3H, H-18), 1.40 (d, 1H, J= 11.4 Hz, H-5), 1.61 (d.l., 1H, J= 11.6 Hz, H-9), 1.00-1.70 (m, 8H), 1.96 (m, 1H, Hα-12), 2.00 (m, 1H, H-7), 2.02 (s, 3H, MeO), 2.13 (d, 3H, J= 1.3 Hz, H-16), 2.28 (m, 1H, Hβ-12), 2.67 (dd, 1H, J= 5.2, 12.1 Hz, H-7), 3.67 (s, 3H, MeO), 4.59 (ddd, 1H, J= 1.4 Hz, Hβ-17), 4.94 (ddd, 1H, J= 1.4 Hz, Hα-17), 5.01 (ddd, 1H, J= 5.1, 11.0, 11.0 Hz, H-6), 5.62 (m, 1H, H-14). *Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃)* δ= 16.0 (C-20), 18.9 (C-16), 19.0 (C-2), 21.7 (COCH₃), 21.9 (C-11), 22.5 (C-19), 33.5 (C-4), 36.1 (C-18), 39.1 (C-1), 39.6 (C-10), 39.7 (C-12), 43.4 (C-3), 44.1 (C-7), 50.8 (CO₂CH₃), 55.2 (C-9), 57.5 (C-5), 73.2 (C-6), 109.4 (C-17), 115.2 (C-14), 143.9 (C-8), 160.7 (C-13), 167.3 (COCH₃), 170.1 (CO₂CH₃).

Compusul **345**. *Spectrul ¹H RMN (CDCl₃)*: δ= 0.72 (s, 3H, H-20), 0.85 (s, 3H, H-19), 0.99 (s, 3H, H-18), 1.43 (d, 1H, J= 10.9 Hz, H-5), 1.69 (d.l., 1H, H-9), 1.10-1.75 (m, 8H), 2.02 (s, 3H, MeO), 1.87 (d, 3H, J= 1.3 Hz, H-16), 2.00 (m, 1H, H-7), 2.55 (m, 2H, H-12), 2.68 (dd, 1H, J= 5.2, 12.1 Hz, H-7), 3.64 (s, 3H, MeO), 4.77 (ddd, 1H, J= 1.4 Hz, Hβ-17), 4.96 (ddd, 1H, J= 1.4 Hz, Hα-17), 5.02 (ddd, 1H, J= 5.2, 11.0, 11.0 Hz, H-6), 5.62 (m, 1H, H-14). *Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃)* δ= 16.0 (C-20), 19.1 (C-2), 21.7 (COCH₃), 21.9 (C-11), 22.5 (C-19), 25.3 (C-16), 32.7 (C-12), 33.5 (C-4), 36.1 (C-18), 38.9 (C-1), 39.8 (C-10), 43.4 (C-3), 44.2 (C-7), 50.8 (CO₂CH₃), 56.2 (C-9), 57.5 (C-5), 73.4 (C-6), 109.4 (C-17), 144.1 (C-8), 115.8 (C-14), 160.7 (C-13), 166.7 (CO₂CH₃), 170.2 (COCH₃). Cu același amestec de solvenți de pe coloana cromatografică a fost eluat amestecul de hidroxiesteri **347** și **348** (320.0 mg, 76%, raport E-Z 7:2), produs lichid. Datele lor spectrale sunt prezentate mai jos.

Acidul 13(E)-6-hidroxiabda-8(17),13-dien-15-oic **349** și *acidul 13(Z)-6-hidroxiabda-8(17),13-dien-15-oic* **350**.

A. Soluția formată din amestecul de acetati **344** și **345** (80.0 mg, 0.21 mmol) în EtOH (20 mL) a fost tratată cu o soluție de KOH (95.0 mg, 1.69 mmol) în EtOH (3.0 mL). Amestecul rezultat a fost refluxat timp de 1 oră, apoi prelucrat folosind *Procedura standard III*, iar produsul de reacție (72 mg) a fost cromatografiat pe coloana cu Si-gel (7.0 g), eluant 15% EtOAc/Hexan, obținându-se **349** (54.0 mg, 79%), compus cristalin, p.t. 134–135°C (din 10% EtOAc/Hexan), [α]_D²⁵ = +50.1° (c 0.35, CHCl₃). *IR* (ν, cm⁻¹, CCl₄): 3406, 3089, 2931, 2857, 1694, 1644, 1444, 1381, 1252, 1163, 1052, 1012, 978, 893. *Spectrul ¹H RMN (CDCl₃)*: δ= 0.68 (s, 3H, H-20), 0.99 (s, 3H, H-19), 1.15 (s, 3H, H-18), 1.09 (d, 1H, J= 11.0 Hz, H-5), 1.59 (d.l., 1H, J= 11.0 Hz, H-9), 1.99 (dddd, 1H, J= 1.0, 6.0, 10.0, 14.0 Hz, Hα-12), 2.03 (dd.l., 1H, J= 1.4, 11.0, 12.0 Hz, H-7), 1.01-1.70 (m, 8H), 2.15 (d, 3H, J= 1.2 Hz, H-16), 2.32 (dddd, 1H, J= 1.0, 4.0, 10.0, 14.0 Hz, Hβ-12), 2.67 (dd, 1H, J= 5.0, 12.0, H-7), 3.82 (ddd, 1H, J= 5.0, 11.0, 11.0 Hz, H-6), 4.56 (ddd, 1H, J=

1.4 Hz, *Hb*-17), 4.91 (ddd, 1H, *J* = 1.4 Hz, *Ha*-17), 5.66 (s.l., 1H, *H*-14). *Spectrul* ^{13}C RMN (CDCl_3) δ = 16.1 (C-20), 19.1 (C-2), 19.2 (C-16), 21.8 (C-11), 22.4 (C-19), 33.9 (C-4), 36.6 (C-18), 39.3 (C-1), 39.4 (C-10), 40.0 (C-12), 43.7 (C-3), 49.1 (C-7), 55.4 (C-9), 60.5 (C-5), 71.7 (C-6), 108.3 (C-17), 114.9 (C-14), 145.2 (C-8), 163.6 (C-13), 171.5 (CO_2H). *Spectrul de masă*, *m/z* (%): Calculat, 320.2351. $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3$. Găsit, 320.2349.

Apoi, cu același amestec de solvenți a fost eluat hidroxiacidul **350** (13.0 mg, 19%), compus lichid, $[\alpha]_D^{22} = +20.8^\circ$ (*c* 0.25, CHCl_3). *IR* (ν , cm^{-1} , peliculă): 3452, 3089, 2931, 2857, 1712, 1648, 1453, 1390, 1066, 897, 758. *Spectrul* ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.67 (s, 3H, *H*-20), 0.99 (s, 3H, *H*-19), 1.15 (s, 3H, *H*-18), 1.11 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, *H*-5), 1.67 (m, 1H, *H*-9), 1.91 (d, 3H, *J* = 1.3 Hz, *H*-16), 2.04 (dd.l., 1H, *J* = 1.4, 11.0, 12.0 Hz, *H*-7), 1.00-1.70 (m, 8H), 2.64–2.50 (m, 2H, *H*-12), 2.67 (dd, 1H, *J* = 5.0, 12.0 Hz, *H*-7), 3.82 (ddd, 1H, *J* = 5.0, 11.0, 11.0 Hz, *H*-6), 4.72 (ddd, 1H, *J* = 1.4 Hz, *Hb*-17), 4.91 (ddd, 1H, *J* = 1.4, *Ha*-17), 5.66 (s.l., 1H, *H*-14). *Spectrul* ^{13}C RMN (CDCl_3) δ = 16.1 (C-20), 19.1 (C-2), 22.4 (C-19), 22.7 (C-11), 25.7 (C-16), 32.9 (C-12), 33.9 (C-4), 36.6 (C-18), 39.2 (C-1), 39.5 (C-10), 43.7 (C-3), 49.1 (C-7), 56.3 (C-9), 60.5 (C-5), 71.7 (C-6), 108.3 (C-17), 115.5 (C-14), 145.3 (C-8), 163.9 (C-13), 171.0 (CO_2H). *Spectrul de masă*, *m/z* (%): Calculat 320.2351. $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3$. Găsit, 320.2356.

B. Soluția amestecului de hidrosteri **347** și **348** (290.0 mg, 0.87 mmol) în EtOH (9.0 mL) a fost tratată cu soluție de KOH (392.0 mg, 6.99 mmol) în EtOH (11.0 mL), iar amestecul rezultat a fost refluxat timp de 1 oră. După prelucrare folosind *Procedura standard III*, produsul de reacție (282.0 mg) a fost cromatografiat pe coloana cu Si-gel (28.0 g), eluant 15% EtOAc/Hexan, obținându-se **349** (214.0 mg, 77%) și **350** (60.0 mg, 22%), compuși cristalini. Spectrele ^1H RMN și ^{13}C RMN ale compușilor **349** și **350** sunt în corespundere cu cele obținute anterior.

Ester metilic al acidului 13(E)-6-hidroxiabda-8(17),13-dien-15-oic **347**. Soluția compusului **349** (200.0 mg, 0.63 mmol) în THF (2.7 mL), la agitare, a fost tratată cu o soluție de TMSCHN₂ (2.0 M în hexan, 1.3 mL) și agitată timp de 30 min. După distilarea solventului în vid, produsul (226.0 mg) a fost cromatografiat pe coloana cu Si-gel (22.0 g), eluant 10% EtOAc/Hexan, obținându-se **347** (202.0 mg, 97%), compus lichid, $[\alpha]_D^{25} = +54.5^\circ$ (*c* 0.30, CHCl_3). *Spectrul* ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.68 (s, 3H, *H*-20), 0.99 (s, 3H, *H*-19), 1.08 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, *H*-5), 1.15 (s, 3H, *H*-18), 1.58 (d.l., 1H, *J* = 11.0 Hz, *H*-9), 1.00–1.70 (m, 8H), 1.96 (dddd, 1H, *J* = 1.0, 4.0, 10.0, 14.0 Hz, *Ha*-12), 2.02 (dd.l., *J* = 1.0, 11.0, 12.0 Hz, *H*-7), 2.14 (d, 3H, *J* = 1.4 Hz, *H*-16), 2.28 (dddd, 1H, *J* = 1.0, 6.0, 10.0, 14.0 Hz, *Hb*-12), 2.66 (dd, 1H, *J* = 5.0, 11.0, 11.0 Hz, *H*-7), 3.67 (s, 3H, MeO), 3.82 (ddd.l., 1H, *J* = 5.0, 11.0, 11.0 Hz, *H*-6), 4.55 (ddd, 1H, *J* = 1.4 Hz, *Hb*-17), 4.90 (ddd, 1H, *J* = 1.4 Hz, *Ha*-17), 5.62 (m, 1H, *H*-14). *Spectrul* ^{13}C RMN (CDCl_3) δ = 16.1 (C-20), 18.9 (C-16), 19.1 (C-2), 21.8 (C-11), 22.4 (C-19), 33.9 (C-4), 36.6 (C-18), 39.3 (C-1), 39.4 (C-10), 39.8 (C-12), 43.7 (C-3), 49.1 (C-7), 50.8 (CO_2CH_3), 55.3 (C-9), 60.5 (C-5), 71.7 (C-

6), 108.3 (C-17), 115.1 (C-14), 145.2 (C-8), 160.8 (C-13), 167.3 (CO₂CH₃). *Spectrul de masă, m/z (%)*: Calculat, 334.2508. C₂₁H₃₄O₃. Găsit, 334.2507.

Ester metilic al acidului 13(Z)-6-hidroxiabda-8(17),13-dien-15-oic 348. Soluția compusului **350** (120.0 mg, 0.38 mmol) în THF (1.6 mL), la agitare, a fost tratat cu o soluție de TMSCHN₂ (2.0 M în hexan, 0.76 mL) și s-a agitat timp de 30 min. După distilarea solventului în vid, produsul crud (127.0 mg) a fost cromatografiat pe coloană cu Si-gel (12.0 g), eluant 10% EtOAc/Hexan, obținându-se **348** (122.0 mg, 98%), compus lichid, $[\alpha]_D^{21} = +63.0^\circ$ (*c* 0.94, CHCl₃). *IR* (ν , cm⁻¹, peliculă): 3430, 2930, 1735, 1647, 1438, 1265, 1160, 1021, 896. *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): $\delta =$ 0.68 (s, 3H, *H*-20), 0.99 (s, 3H, *H*-19), 1.11 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, *H*-5), 1.15 (s, 3H, *H*-18), 1.68 (m, 1H, *H*-9), 1.00-1.70 (m, 8H), 1.87 (d, 3H, *J* = 1.4 Hz, *H*-16), 2.04 (dd.l., 1H, *J* = 1.0, 11.0, 12.0 Hz, *H*-7), 2.48–2.62 (m, 2H, *H*-12), 2.68 (dd, 1H, *J* = 5.0, 12.0 Hz, *H*-7), 3.65 (s, 3H, MeO), 3.82 (ddd.l., 1H, *J* = 5.0, 11.0, 11.0, *H*-6), 4.74 (ddd, 1H, *J* = 1.4 Hz, *H*_b-17), 4.93 (ddd, 1H, *J* = 1.4 Hz, *H*_a-17), 5.62 (m, 1H, *H*-14). *Spectrul ¹³C RMN* (CDCl₃) $\delta =$ 16.1 (C-20), 19.1 (C-2), 21.8 (C-11), 22.4 (C-19), 25.3 (C-16), 32.8 (C-12), 33.9 (C-4), 36.6 (C-18), 39.3 (C-1), 39.4 (C-10), 43.7 (C-3), 49.1 (C-7), 50.8 (CO₂CH₃), 56.3 (C-9), 60.5 (C-5), 71.7 (C-6), 108.3 (C-17), 115.8 (C-14), 145.2 (C-8), 160.8 (C-13), 166.7 (CO₂CH₃). *Spectrul de masă, m/z (%)*: Calculat, 334.2508. C₂₁H₃₄O₃. Găsit, 334.2502.

13(E)-Labda-8(17),13-dien-6,15-diol (+)-339 (crotonadiol). La soluția LiAlH₄ (23.0 mg, 0.6 mmol) în Et₂O anhidru (3.0 mL), sub Ar, la agitare la 0°C, s-a adăugat cu picătura soluția compusului **347** (192.0 mg, 0.58 mmol) în Et₂O anhidru (7.0 mL), continuând agitarea la aceeași temperatură timp de 3 ore. După prelucrarea amestecului de reacție folosind *Procedura standard III*, produsul crud (175.0 mg) a fost cromatografiat pe coloana cu Si-gel (10.0 g), eluant 30% EtOAc/Hexan, obținându-se (+)-**339** (151.0 mg, 86%), compus cristalin, p.t. 144-145°C (din EtOH), $[\alpha]_D^{16} = +19.3^\circ$ (*c* 0.012, CHCl₃). Spectrele ¹H RMN și ¹³C RMN ale acestui compus sunt identice cu cele obținute anterior.

13(Z)-Labda-8(17),13-dien-6,15-diol 340. La soluția LiAlH₄ (16.0 mg, 0.41 mmol) în Et₂O anhidru (3.0 mL), sub Ar, la agitare la 0°C, s-a adăugat prin picurare soluția compusului **348** (133.0 mg, 0.39 mmol) în Et₂O anhidru (4.0 mL), continuând agitarea la aceeași temperatură timp de 3 ore. După prelucrarea folosind *Procedura standard III*, produsul solid (119.0 mg) a fost cromatografiat pe coloana cu Si-gel (8.0 g), eluant 30% EtOAc/Hexan, obținându-se diolul **340** (97.0 mg, 80%), compus lichid $[\alpha]_D^{16} = +41.35^\circ$ (*c* 0.014, CHCl₃). *IR* (ν , cm⁻¹, CHCl₃): 3360, 2920, 1638, 1440, 1372, 1215, 1043, 888, 870, 756. *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): $\delta =$ 0.72 (s, 3H, *H*-20), 1.01 (s, 3H, *H*-19), 1.17 (s, 3H, *H*-18), 1.13 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz, *H*-5), 1.55 (d.l., 1H, *J* = 10.0 Hz, *H*-9), 1.00-1.67 (m, 8H), 1.69 (s.l., 3H, *H*-16), 2.07 (t, 1H, *J* = 10.4, 12.0 Hz, *H*-7), 2.28–2.38 (m, 2H, *H*-12), 2.68 (dd, 1H, *J* = 4.8, 12.0 Hz, *H*-7), 3.70 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, *H*-15),

3.84 (ddd, 1H, $J = 4.8, 10.4, 10.4$ Hz, $H-6$), 4.56 (s, 1H, $Hb-17$), 4.90 (s, 1H, $Ha-17$), 5.27 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz, $H-14$). *Spectrul ^{13}C RMN* ($CDCl_3$) $\delta = 16.0$ (C-20), 19.1 (C-2), 22.8 (C-11), 22.4 (C-19), 23.3 (C-16), 33.9 (C-4), 35.3 (C-12), 36.7 (C-18), 39.5 (C-1), 39.4 (C-10), 43.8 (C-3), 49.0 (C-7), 56.7 (C-9), 60.5 (C-15), 60.6 (C-5), 71.6 (C-6), 109.2 (C-17), 128.7 (C-14), 130.7 (C-13), 145.6 (C-8). *Spectrul de masă, m/z (%)*: Calculat, 306.2559. $C_{20}H_{34}O_2$. Găsit, 306.2557.

((6*S*,6*aS*,10*aS*)-7,7,10*a*-Trimetil-1,4,5,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*-decahidronafto[1,2-*d*][1,2]-dioxin-6-iloxi) acetat **357**. Soluția acetoxidienei **136** (842 mg, 3.21 mmol) în CCl_4 anhidră (100 mL), sensibilizată de o cantitate catalitică de mezo-tetrafenilporfirină (H_2tpp), a fost iradiată timp de 6 ore la temperatura camerei cu un bec fluorescent de 60 W, prin sistem barbotându-se oxigen. După distilarea solventului la presiune redusă, produsul de reacție a fost supus cromatografiei pe coloana cu Si-gel (80.0 g), eluant: 20% EtOAc/EP, obținându-se 6*α*-acetoxiperoxidul **357** (812 mg, 86%), compus cristalin, p.t. 71-72°C (din EP), $[\alpha]_D^{20} = +163.4^0$ (c 0.59, $CHCl_3$). *IR* (ν , cm^{-1} , peliculă): 960, 1042, 1244, 1740. *Spectrul 1H RMN* ($CDCl_3$): $\delta = 0.94$ (s, 3H, $H-15$), 1.08 (s, 3H, $H-14$), 1.16 (s, 3H, $H-13$), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.54 (dd, 1H, $J = 6.4, 15.6$ Hz, $H-7$), 4.13 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, $H-11$), 4.30 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, $H-11$), 4.48 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, $H-12$), 4.64 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, $H-12$), 5.34 (m, 1H, $H-6$). *Spectrul ^{13}C RMN* ($CDCl_3$): $\delta = 18.20$ (C-2), 20.95 (C-15), 21.77 (OAc), 22.01 (C-13), 33.16 (C-4), 34.08 (C-1), 35.55 (C-3), 35.99 (C-14), 38.89 (C-10), 43.19 (C-7), 53.86 (C-5), 68.46 (C-11), 70.16 (C-6), 71.65 (C-12), 121.67 (C-9), 135.65 (C-8), 170.42 (OAc). *Spectrul de masă, m/z (%)*: Calculat. 294.1831. $C_{17}H_{26}O_4$. Găsit, 234.1619 (M^+ , -60).

(5*S*,5*aS*,9*aS*)-6,6,9*a*-Trimetil-4,5,5*a*,6,7,8,9,9*a*-octahidronafto[2,1-*c*]furan-5-il acetat **358**. Amestecul reactant format din soluția acetoxiperoxidului **357** (100 mg, 0.34 mmol) în THF (4 mL) și soluția de $FeSO_4$ (83 mg, 0.54 mmol) în apă (2.5 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 24 ore (control CSS). Amestecul de reacție a fost prelucrat folosind *Procedura standard II*. Produsul de reacție (95 mg), a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (10.0 g), eluant: 5% EtOAc/EP, obținându-se 6*α*-acetoxieurfuranul **358** (88 mg, 93%), compus cristalin, p.t. 59-60°C (din EP), $[\alpha]_D^{20} = +81.79^0$ (c 0.84, $CHCl_3$). *IR* (ν , cm^{-1} , CCl_4): 783, 883, 1026, 1234, 1722. *Spectrul 1H RMN* ($CDCl_3$): $\delta = 0.95$ (s, 3H, $H-13$), 1.03 (s, 3H, $H-14$), 1.22 (s, 3H, $H-15$), 2.04 (s, 3H, OAc), 2.58 (dd, 1H, $J = 4.8, 16.8$ Hz, $H-7$) și 3.16 (dd, 1H, $J = 4.8, 16.8$ Hz, $H-7$), 5.42 (m, 1H, $H-6$), 7.06 (d, 1H, $H-12$), 7.11 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz, $H-12$). *Spectrul ^{13}C RMN* ($CDCl_3$): $\delta = 18.69$ (C-2), 22.19 (C-15), 23.12 (OAc), 23.83 (C-13), 27.62 (C-1), 34.05 (C-4), 34.29 (C-10), 34.54 (C-14), 38.73 (C-3), 43.53 (C-7), 54.80 (C-5), 71.27 (C-6), 118.08 (C-8), 133.77 (C-11), 136.27 (C-9), 137.21 (C-12), 170.68 (OAc). *Spectrul de masă, m/z (%)*: Calculat, 276.1725. $C_{17}H_{24}O_3$. Găsit, 216.1720 (M^+ , -60).

(5*S*,5*aS*,9*aS*)-6,6,9*a*-Trimetil-4,5,5*a*,6,7,8,9,9*a*-octahidronafto[2,1-*c*]furan-5-ol **359**. Amestecul reactant format prin amestecarea soluțiilor de 6*α*-acetoxieurifuran **358** (168 mg, 0.61 mmol) în EtOH (5 mL) și KOH (171 mg, 3.05 mmol) în EtOH (10 mL) a fost refluxat timp de 3 ore (control CSS). Amestecul de reacție a fost prelucrat folosind *Procedura standard III*. Produsul obținut (180 mg) a fost cromatografiat pe coloană cu Si-gel (20.0 g), eluant: 10% EtOAc/EP, obținându-se 6*α*-hidroxieurifuranul **359** (133 mg, 94%), compus uleios $[\alpha]_D^{20} = +27.67^{\circ}$ (*c* 0.6, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 777, 891, 1032, 3397. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 1.11$ (s, 3H, H-13), 1.13 (s, 3H, H-14), 1.20 (s, 3H, H-15), 2.57 (dd, 1H, *J* = 4.0, 16.0 Hz, H-7), 4.32 (m, 1H, H-6), 7.04 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz, H-11), 7.12 (m, 1H, H-12). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): $\delta = 18.69$ (C-2), 22.22 (C-15), 24.27 (C-13), 31.35 (C-1), 33.64 (C-4), 34.65 (C-10), 35.59 (C-14), 39.07 (C-3), 43.46 (C-7), 58.64 (C-5), 68.89 (C-6), 136.56 (C-9), 118.66 (C-8), 133.92 (C-11), 137.25 (C-12). Spectrul de masă, *m/z* (%): Calculat. 234.1620. C₁₅H₂₂O₂. Găsit, 234.1620.

(5*aS*,9*aS*)-6,6,9*a*-Trimetil-5*a*,6,7,8,9,9*a*-hexahidronafto[2,1-*c*]furan-5(4*H*)-ona **125**. La soluția formată din 6*α*-hidroxieurifuran **359** (520 mg, 2.22 mmol) în CH₂Cl₂ (10 mL), în prezența sitelor moleculare 3Å și AcOH glacial (4 picături), s-a adăugat cromilcromat de piridiniu (PCC) (760 mg, 3.55 mmol, 1.6 ech.). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei (control CSS), apoi prelucrat folosind *Procedura standard VI*. Produsul de reacție (520 mg) a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (50.0 g), eluant: 5% de EtOAc/EP, obținându-se 6-cetoeurifuranul **125** (463 mg, 90%), compus cristalin, p.t. 42-43°C (din EP), $[\alpha]_D^{20} = +136.48^{\circ}$ (*c* 0.54, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, CCl₄): 785, 887, 1037, 1717. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 1.04$ (s, 3H, H-13), 1.19 (s, 3H, H-14), 1.30 (s, 3H, H-15), 2.35 (s, 1H, H-5), 3.36 (d, 1H, *J* = 21.0 Hz, H-7), 3.46 (d, 1H, *J* = 21.0 Hz, H-7), 7.18 (s, 2H, H-11 și H-12). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): $\delta = 18.29$ (C-2), 21.48 (C-15), 25.30 (C-13), 32.39 (C-4), 32.79 (C-14), 36.07 (C-10), 36.82 (C-1), 38.48 (C-3), 43.12 (C-7), 63.33 (C-5), 117.34 (C-8), 134.63 (C-11), 135.91 (C-9), 137.57 (C-12), 209.01 (C-6). Spectrul de masă, *m/z* (%): Calculat, 232.1463. C₁₅H₂₀O₂. Găsit, 232.1464.

(1*S*,4*aS*,8*aS*)-4*a*,8,8-Trimetil-3,4-dimetilendecahidronaftalen-1-ol **360**. Amestecul de reacție obținut prin amestecarea soluțiilor de 6*α*-acetoxidienă **136** (595 mg, 2.27 mmol) în EtOH (30 mL) și KOH (637 mg, 11.37 mmol) în EtOH (10 mL) a fost refluxat timp de 2.5 ore (control CSS). Amestecul de reacție a fost prelucrat folosind *Procedura standard III*. Produsul de reacție (505 mg) a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (50.0 g), eluant: 10% EtOAc/EP, obținându-se 6*α*-hidroxidiena **360** (497 mg, 99%), compus cristalin, p.t. 54-55°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = -123.15^{\circ}$ (*c* 0.45, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 891, 3083, 1059, 3353. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 0.98$ (s, 3H, H-13), 1.08 (s, 3H, H-14), 1.13 (s, 3H, H-15), 2.18 (dd, 1H, *J* = 5.2, 13.2 Hz, H-7) și 2.79 (dd, 1H, *J* = 5.2, 13.2 Hz, H-7), 4.05 (m, 1H, H-6) și 4.59

(d, 1H, $J=1.6$ Hz, $H-11$) și 4.88 (d, 1H, $J=1.6$ Hz, $H-11$), 4.70 (t, 1H, $J=2.4$ Hz, $H-12$) și 4.91 (t, 1H, $J=2.4$ Hz, $H-12$). *Spectrul* ^{13}C RMN (CDCl_3): $\delta=18.82$ (C-2), 22.19 (C-15), 22.38 (C-13), 33.95 (C-14), 36.20 (C-4), 37.99 (C-1), 39.60 (C-10), 43.90 (C-3), 45.81 (C-7), 57.28 (C-5), 69.98 (C-6), 103.90 (C-9), 110.03 (C-8), 146.55 (C-11), 159.52 (C-12). *Spectrul de masă*, m/z (%): Calculat, 220.1827. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$. Găsit, 220.1826.

(4*aS*,8*aS*)-4*a*,8,8-Trimetil-3,4-dimetilenoctahidronaftalen-1(2*H*)-ona **141**. Soluția formată din alcoolul nesaturat **360** (135 mg, 0.61 mmol) în DCM (5 mL), în prezența sitelor moleculare 3 Å și AcOH gl. (2 picături), a fost tratată cu cromilcromat de piridiniu (PCC) (210 mg, 0.98 mmol, 1.6 ech.). Amestecul obținut a fost agitat timp de 1 oră la temperatura camerei, apoi prelucrat folosind *Procedura standard VI*. Produsul de reacție (140 mg) a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (15.0 g), eluant: 5% EtOAc/EP, obținându-se 6-cetodiena **141** (123 mg, 93%). Datele spectrale fiind identice cu cele descrise anterior.

(6*aS*,10*aS*)-7,7,10*a*-Trimetil-4,5,6*a*,7,8,9,10,10*a*-octahidronafto[1,2-*d*][1,2]dioxin-6(1*H*)-ona **360**. Amestecul de reacție format din 6-cetodiena **141** (210 mg, 0.96 mmol) în CCl_4 anhidră (25 mL), sensibilizat de *mezo*-tetrafenilporfină (H_2tpp) (15 mg), a fost iradiat timp de 12 ore la temperatura camerei cu un bec fluorescent (60W), prin sistem barbotându-se oxigen. Produsul de reacție (250 mg) obținut după distilarea solventului în vid a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (25.0 g), eluant: 10% EtOAc/EP, obținându-se 6-cetoperoxidul **361** (207 mg, 86%), compus cristalin, p.t. 136-137 $^{\circ}\text{C}$ (din EP), $[\alpha]_D^{20} = +177.64^{\circ}$ (c 0.085, CHCl_3). *IR* (ν , cm^{-1} , peliculă): 989, 1385, 1711. *Spectrul* ^1H RMN (CDCl_3): $\delta=1.03$ (s, 3H, $H-13$), 1.07 (s, 3H, $H-14$), 1.37 (s, 3H, $H-15$), 2.49 (s, 1H, $H-5$), 2.68 (d, 1H, $J=20.4$ Hz, $H-7$) și 2.81 (d, 1H, $J=20.4$ Hz, $H-7$), 4.23 (d, 1H, $J=15.6$ Hz, $H-11$), 4.35 (d, 1H, $J=15.6$ Hz, $H-11$), 4.52 (d, 1H, $J=15.6$ Hz, $H-12$), 4.78 (d, 1H, $J=15.6$ Hz, $H-12$). *Spectrul* ^{13}C RMN (CDCl_3): $\delta=18.04$ (C-2), 21.05 (C-15), 21.60 (C-13), 32.18 (C-4), 32.57 (C-14), 35.04 (C-1), 41.29 (C-10), 41.88 (C-3), 42.42 (C-7), 63.70 (C-5), 68.48 (C-11), 71.31 (C-12), 122.09 (C-8), 137.09 (C-9), 207.75 (C-6). *Spectrul de masă*, m/z (%): Calculat, 250.1569. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$. Găsit, 250.1568.

(5*aS*,9*aS*)-6,6,9*a*-Trimetil-5*a*,6,7,8,9,9*a*-hexahidronafto[2,1-*c*]furan-5(4*H*)-ona **125**. Amestecul de reacție obținut prin amestecarea soluțiilor de cetoperoxid **361** (30 mg, 0.12 mmol) în THF (3 mL) și FeSO_4 (30 mg, 0.192 mmol) în apă (1 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 1.5 ore. Amestecul de reacție a fost prelucrat folosind *Procedura standard II*, iar produsul de reacție (36 mg) a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (4.0 g), eluant: 10% EtOAc/EP, obținându-se 6-cetoeurifuranul **125** (25 mg, 91%), p.t. 42-43 $^{\circ}\text{C}$ (din EP). Datele spectrale sunt identice cu cele obținute anterior.

(5*aS*,9*aS*)-1-Hidroxi-6,6,9*a*-trimetil-5*a*,6,7,8,9,9*a*-hexahidronafto[2,1-*c*]furan-3,5(1*H*,4*H*)-dionele **362** and **363**. Soluția compusului **125** (40 mg, 0.7 mmol) într-un amestec de *t*-BuOH : 2,4-lutidină (13.5 mL, 2:1), care conține eozină (2.5 mg) a fost iradiată din exterior la 15 $^{\circ}\text{C}$ cu

două becuri fluorescente (100 W) timp de 2 ore, în care oxigenul a fost barbotat prin amestecul de reacție. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă și produsul de reacție (52 mg) a fost supus cromatografiei pe coloană cu Si-gel (6.0 g), eluant: 15% EtOAc/EP, obținându-se un amestec de lactoli **362** (19 mg, 42%), produs uleios. *IR* (ν , cm^{-1} , peliculă) 3580, 2937, 2864, 1727, 1465, 1385, 1125, 1080, 753. *Spectrul de masă*, m/z (%): Calculat, 264.1362. $C_{15}H_{20}O_4$. Găsit, 264.1358.

Epimer majoritar: *Spectrul 1H RMN* ($CDCl_3$): δ = 1.01 (s, 3H, *H*-14), 1.24 (s, 3H, *H*-15), 1.28 (s, 3H, *H*-13), 1.73 (dt, 1H, J = 13.0, 3.0 Hz, *H*-2), 2.04 (dt, 1H, J = 13.0, 3.0, 1.0 Hz, *H* β -1), 2.30 (s, 1H, *H*-5), 2.96 (dt, 1H, J = 21.5, 1.0 Hz, *H* β -7), 3.11 (dd, 1H, J = 21.5, 2.2 Hz, *H* α -7), 4.06 (s.l., 1H, -OH), 6.22 (s.l., 1H, *H* α -11). *Spectrul ^{13}C RMN* ($CDCl_3$): δ = 17.6 (C-2), 20.9 (C-15), 21.4 (C-13), 32.2 (C-4), 32.4 (C-14), 34.7 (C-1), 37.2 (C-7), 39.7 (C-10), 42.4 (C-3), 63.1 (C-5), 96.7 (C-11), 125.4 (C-8), 167.3 (C-9), 169.3 (C-12), 205.4 (C-6).

Epimer minor: *Spectrul 1H RMN* ($CDCl_3$): δ = 1.02 (s, 3H, *H*-14), 1.16 (s, 3H, *H*-15), 1.28 (s, 3H, *H*-13), 2.48 (s, 1H, *H*-5), 2.95 (1H, dt, J = 21.0, 2.2 Hz, *H* β -7), 3.14 (d, 1H, J = 21.0 Hz, *H* α -7), 4.06 (s.l., 1H, -OH), 6.16 (s.l., 1H, *H* β -11). *Spectrul ^{13}C RMN* ($CDCl_3$): δ = 17.6 (C-2), 21.4 (C-13), 22.8 (C-15), 32.2 (C-4), 32.4 (C-14), 34.7 (C-1), 37.2 (C-7), 40.7 (C-10), 42.4 (C-3), 62.4 (C-5), 95.7 (C-11), 125.4 (C-8), 166.3 (C-9), 169.3 (C-12), 205.4 (C-6).

În continuare, cu același amestec de solvenți au fost eluați lactolii **363** (18 mg, 40%), produs uleios. *IR* (ν , cm^{-1} , peliculă): 3600, 2928, 2860, 1732, 1467, 1385, 1118, 760. *Spectrul de masă*, m/z (%): Calculat, 264.1362. $C_{15}H_{20}O_4$. Găsit, 264.1355.

Epimer majoritar: *Spectrul 1H RMN* ($CDCl_3$): δ = 0.98 (s, 3H, *H*-14), 1.13 (s, 3H, *H*-15), 1.26 (s, 3H, *H*-13), 1.60-1.65 (m, 2H, *H*-2), 2.44 (s, 1H, *H*-5), 2.53 (dt, 1H, J = 13.0, 3.0, 1.0 Hz, *H*-1), 2.91 (dd, 1H, J = 21.5, 1.0 Hz, *H* β -7), 3.33 (d, 1H, J = 21.5 Hz, *H* α -7), 4.06 (s.l., 1H, -OH), 5.90 (s.l., 1H, *H* β -12). *Spectrul ^{13}C RMN* ($CDCl_3$): δ = 17.4 (C-2), 21.0 (C-13), 21.2 (C-15), 32.2 (C-4 și C-14), 34.6 (C-1), 39.3 (C-10), 39.8 (C-7), 42.2 (C-3), 63.4 (C-5), 95.4 (C-12), 138.5 (C-9), 154.0 (C-8), 167.5 (C-11), 205.4 (C-6).

Epimer minor: *Spectrul 1H RMN* ($CDCl_3$): δ = 0.98 (s, 3H, *H*-14), 1.14 (s, 3H, *H*-15), 1.25 (s, 3H, *H*-13), 1.60-1.65 (m, 2H, *H*-2), 2.40 (s, 1H, *H*-5), 2.58 (dt, 1H, J = 13.0, 3.0, 1.0 Hz, *H* β -1), 3.13 (s.l., 2H, *H*-7), 4.06 (s.l., 1H, -OH), 5.97 (1H, s.l., *H* α -12). *Spectrul ^{13}C RMN* ($CDCl_3$): δ = 17.4 (C-2), 21.0 (C-13), 21.2 (C-15), 32.2 (C-4 și C-14), 34.1 (C-1), 38.9 (C-10), 39.4 (C-7), 42.2 (C-3), 63.4 (C-5), 95.7 (C-12), 138.7 (C-9), 154.4 (C-8), 167.5 (C-11), 205.4 (C-6).

(5*aS*,9*aS*)-6,6,9*a*-Trimetil-5*a*,6,7,8,9,9*a*-hexahidronafto[2,1-*c*]furan-1,3,5(4*H*)-triona **356**. La soluția compusului **363** (10 mg, 0,038 mmol) în CH_2Cl_2 (1 mL) în prezența sitelor moleculare 3Å și AcOH glacial (1 picătură) s-a adăugat PCC (14.6 mg, 0.076 mmol, 1.6 echiv.). După 1 oră de agitare, amestecul de reacție a fost prelucrat folosind *Procedura standard VI*. Produsul de

reacție (16 mg), a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (2.0 g), eluant: 10% EtOAc/PE), obținându-se 6-cetowinterina **356** (9.4 mg, 88%), compus uleios, $[\alpha]_D^{20} = +6.70^0$ (*c* 0.2, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 2942, 2871, 1731, 1462, 1381, 1128, 1091, 762. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 1.01$ (s, 3H, *H*-14), 1.23 (s, 3H, *H*-15), 1.28 (s, 3H, *H*-13), 2.41 (s, 1H, *H*-5), 3.12 (dd, 1H, *J* = 22.0, 1.0 Hz, *H*-7), 3.32 (d, 1H, *J* = 22.0 Hz, *H*-7). Spectrul ¹³C RMN (50.32 MHz): 17.5 (C-2), 21.3 (C-13), 29.6 (C-15), 32.2 (C-4), 32.4 (C-14), 34.7 (C-1), 37.8 (C-7), 40.1 (C-10), 42.4 (C-3), 62.8 (C-5), 125.9 (C-9), 139.7 (C-8), 152.6 (C-11), 167.3 (C-12), 202.8 (C-6). Spectrul de masă, *m/z* (%): Calculat, 262.1205. C₁₅H₁₈O₄. Găsit, 262.1198.

((4*R*,4*aS*,8*aS*)-4-Hidroxi-5,5,8*a*-trimetil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1,2-diil)di-metanol **365**. La suspensia de LiAlH₄ (25 mg, 0.64 mmol) în Et₂O anhidru (3 mL), în atmosferă de azot, s-a adăugat soluția cetoperoxidului **361** (40 mg, 0.16 mmol) în Et₂O (2 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 2.5 ore la temperatura camerei (control CSS), după care a fost prelucrat folosind *Procedura standard V*. Produsul obținut (42 mg) a fost cromatografiat pe coloană cu Si-gel (5.0 g), eluant: 25% EP/EtOAc, obținându-se triolul **365** (33 mg, 80%), compus cristalin, p.t. 102-103⁰C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +38.0^0$ (*c* 0.5, MeOH). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 1094, 3491, 3612. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 0.91$ (s, 3H, *H*-13), 1.14 (s, 3H, *H*-14), 1.28 (s, 3H, *H*-15), 1.01-2.51 (m, 12H), 3.91-4.24 (m, 4H, *H*-11 și *H*-12), 4.60 (m, 1H, *H*-6). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): $\delta = 22.60$ (C-2), 23.87 (C-15), 26.42 (C-13), 36.54 (C-14), 37.46 (C-4), 41.71 (C-10), 42.60 (C-1), 45.25 (C-3), 46.82 (C-7), 57.50 (C-5), 59.83 (C-11), 65.96 (C-12), 68.01 (C-6), 135.36 (C-8), 147.00 (C-9). Spectrul de masă, *m/z* (%): Calculat, 254.1882. C₁₅H₂₆O₃. Găsit, 236.1777 (M⁺, -18).

(5*aS*,9*aS*)-6,6,9*a*-Trimetil-5*a*,6,7,8,9,9*a*-hexahidronafto[2,1-*c*]furan-5(4*H*)-ona **125** și (5*aS*,9*aS*)-6,6,9*a*-trimetil-5*a*,6,7,8,9,9*a*-hexahidronafto[2,1-*c*]furan-3,5(1*H*,4*H*)-diona **355**. Amestecul obținut prin amestecarea soluțiilor de CrO₃·Py (30 mg) în Py anhidră (3 mL) și triol **365** (15 mg, 0.06 mmol) în Py anhidră (0.5 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 4.5 ore (control CSS). Amestecul de reacție a fost prelucrat folosind *Procedura standard III*, iar produsul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (3.0 g), eluant: 3% EtOAc/EP, obținându-se 6-cetoeurifuranul **125** (6 mg, 50%), datele spectrale fiind identice cu cele obținute anterior, (+)-fragrolida **355** (4 mg, 33%), compus cristalin, p.t. 165-166⁰C (din EP). Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 1.04$ (s, 3H, *H*-13), 1.18 (s, 3H, *H*-14), 1.31 (s, 3H, *H*-15), 2.43 (s, 1H, *H*-5), 2.98 (dt, 1H, *J* = 2.4, 20.8 Hz, *H*-7) și 3.14 (dt, 1H, *J* = 2.4, 20.8 Hz, *H*-7), 4.83 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, *H*-11) și 4.84 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, *H*-11) (sistem AB). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): $\delta = 17.88$ (C-2), 21.55 (C-15), 21.80 (C-13), 32.38 (C-4), 32.48 (C-14), 35.68 (C-1), 37.69 (C-3), 40.02 (C-10), 42.39 (C-7), 62.69 (C-5), 68.26 (C-11), 121.83 (C-9), 170.13 (C-8), 172.43 (C-12), 205.8 (C-6).

Conform datelor analizei ^1H RMN, cu același sistem de solvenți au fost eluate 2 mg (17%) de amestec format din doi lactoli epimeri ai (+)-fragrolidei.

(4*S*,4*aR*,8*aS*)-4*a*,8,8-Trimetil-3-metilen-4-(3-oxobutil)octahidronaftalen-1(2*H*)-ona **140**. La soluția larixolului **17** (3.0 g, 9.80 mmol) în AcOH glacial (21 mL), s-a adăugat prin picurare soluția CrO_3 (6.66 g, 66.58 mmol) în AcOH de 90% (118 mL) timp de 0.5 oră la temperatura camerei. În continuare, amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1.5 ore, apoi prelucrat folosind *Procedura standard VII*. Produsul de reacție (2.92 g) a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu Si-gel (80.0 g), eluant: 30% EtOAc/EP, obținându-se dicetona **140** (1.29 g, 48%), compus cristalin, p.t. 72–73°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +80.4^\circ$ (c 1.01, CHCl_3). IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 2939, 2872, 1701, 1644, 1390, 1358, 1228. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): $\delta =$ 4.87 (s.l., 1H, *H*-17), 4.59 (s.l., 1H, *H*-17), 3.00 (dd, 2H, $J = 21.8, 13.6$ Hz, *H*-7), 2.60 (m, 1H, *H*-12), 2.43 (m, 1H, *H*-12), 2.12 (s, 3H, *H*-16), 1.17 (s, 3H, *H*-18), 1.1-2.1 (m, 10H), 0.96 (s, 3H, *H*-20), 0.64 (s, 3H, *H*-19). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): $\delta =$ 208.8 (C-13), 207.9 (C-6), 143.1 (C-8), 109.7 (C-17), 66.2 (C-5), 55.9 (C-9), 55.7 (C-7), 42.6 (C-12), 42.2 (C-3), 41.2 (C-10), 38.6 (C-1), 32.7 (C-19), 32.5 (C-4), 30.1 (C-16), 21.5 (C-18), 18.8 (C-11), 17.6 (C-2), 15.7 (C-20). Analiza elementală: Calculat (%): C, 78.21; H, 10.21. $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2$. Găsit (%): C, 78.53; H, 10.50.

(4*S*,4*aR*,8*aS*)-3,4*a*,8,8-Tetrametil-4-(3-oxobutil)-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahidronaftalen-1(4*H*)-ona **142**. Soluția dicetonei **140** (590 mg, 2.14 mmol) în MeOH (14 mL) a fost tratată cu o soluție de NaOMe de 1N (6.5 mL) la temperatura camerei timp de 1.5 ore. Apoi amestecul de reacție a fost diluat cu soluție apoasă de HCl de 1 M (40 mL) și extras cu Et_2O (3 x 30 mL). După prelucrarea conform *Procedurii standard III*, produsul brut (592 mg) a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloana cu Si-gel (35.0 g), eluent: EtOAc/EP, obținându-se dicetona **142** (572 mg, 97%), compus uleios, $[\alpha]_D^{20} = +34.8^\circ$ (c 0.50, CHCl_3). IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 2922, 2865, 1718, 1660, 1460, 1384, 1352, 1229, 1151. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): $\delta =$ 5.66 (s.l., 1H, *H*-7), 2.58 (m, 2H, *H*-12), 2.09 (s, 3H, *H*-16), 1.95 (s, 1H, *H*-5), 1.78 (s, 3H, *H*-17), 1.08 (s, 3H, *H*-18), 1.06 (s, 3H, *H*-20), 1.05-2.05 (m, 9H), 0.76 (s, 3H, *H*-19). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): $\delta =$ 207.8 (C-13), 199.9 (C-6), 157.8 (C-8), 128.8 (C-7), 63.5 (C-5), 55.5 (C-9), 45.3 (C-12), 43.3 (C-10), 43.0 (C-3), 38.8 (C-1), 33.4 (C-19), 32.2 (C-4), 30.0 (C-16), 22.1 (C-17), 21.5 (C-18), 20.5 (C-11), 18.1 (C-2), 14.6 (C-20). Analiza elementală: Calculat (%) C, 78.21; H, 10.21. $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2$. Găsit (%) C, 78.49; H, 10.51.

(4*aS*,8*aS*)-3,4*a*,8,8-Tetrametil-4-metilen-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahidronaftalen-1(4*H*)-ona **143**. Soluția dicetonei **142** (420 mg, 1.51 mmol) în hexan anhidru (800 mL) a fost turnată în balonul de cuarț al fotoreactorului și prin ea a fost barbotat azot înainte și pe tot timpul iradierii. Soluția a fost răcită la 5°C și apoi iradiată cu o lampă UV de 700W timp de 4 ore. După distilarea

solventului, produsul de reacție (384 mg) a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe Si-gel (35.0 g), eluent: 10% EtOAc/EP, izolându-se, consecutiv, cetodiena **143** (73 mg, 67.5%), randament calculat în baza materiei prime recuperate **142**, compus uleios, $[\alpha]_D^{20} = -101.3^\circ$ (*c* 0.08, CHCl₃); în literatură $[\alpha]_D^{20} = -160.8^\circ$ [256]. IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 3092, 1710, 1667, 893, 853. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 5.76$ (s, 1H, *H*-7), 5.25 (s, 1H, *H*-11), 5.19 (d, 1H, *J* = 1.66 Hz, *H*-11), 2.19 (s, 1H, *H*-5), 1.97 (s, 3H, *H*-12), 1.20–1.90 (m, 6H), 1.12 (s, 3H, *H*-15), 1.09 (s, 3H, *H*-14), 1.08 (s, 3H, *H*-13). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): $\delta = 200.3$ (C-6), 156.1 (C-9), 149.6 (C-8), 128.0 (C-7), 111.8 (C-11), 61.1 (C-5), 43.1 (C-3), 42.9 (C-10), 37.8 (C-1), 33.3 (C-14), 32.7 (C-4), 23.2 (C-15), 21.7 (C-13), 20.4 (C-12), 18.4 (C-2). Analiza elementală: Calculat (%): C, 82.51; H, 10.16. C₁₅H₂₂O. Găsit (%): C, 82.28; H, 10.14. Datele spectrale sunt identice cu cele descrise în literatură [256].

Următorul compus eluat de pe coloana cromatografică cu același amestec de solvenți a fost 4-((1*aS*,1*aIS*,4*S*,4*aR*,7*aS*)-1*a*-hidroxi-4*a*,7*a*-dimetil-3-metilendecahidro-1*H*-ciclobuta[de]-naftalen-4-il)butan-2-ona **144** (24 mg, 17.5%), randament calculat în baza materiei prime recuperate, compus uleios, $[\alpha]_D^{20} = +45.50^\circ$ (*c* 0.02, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 3577, 3090, 1705, 1635, 1145, 885. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 5.03$ (s, 1H, *H*-17), 4.79 (s, 1H, *H*-17), 2.12 (s, 3H, *H*-16), 2.05–2.62 (m, 6H), 1.49 (s, 3H, *H*-19), 0.86–1.90 (m, 11H), 0.85 (s, 3H, *H*-20). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): $\delta = 209.0$ (C-13), 147.5 (C-8), 112.7 (C-17), 78.6 (C-6), 59.9 (C-5), 58.2 (C-9), 54.5 (C-18), 53.2 (C-7), 42.3 (C-12), 42.0 (C-3), 41.9 (C-1), 41.0 (C-10), 37.9 (C-4), 30.1 (C-16), 21.4 (C-2), 20.2 (C-19), 19.6 (C-11), 12.6 (C-20). Analiza elementală: Calculat (%): C, 78.21%; H, 10.21%. C₁₈H₂₈O₂. Găsit (%): C, 78.08; H, 10.37. Ultimul compus eluat de pe coloana cromatografică a fost dicetona inițială **142** (283 mg, 67%) ce n-a reacționat. (4*R*,4*aS*,8*aS*)-4-Hidroxi-4-(hidroximetil)-3,4*a*,8,8-tetrametil-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahidronaftalen-1(4*H*)-ona **366**.

Metoda I. La soluția dienonei **143** (200 mg, 0.92 mmol) în Py anhidră (2.5 mL), sub argon, s-a adăugat OsO₄ (267 mg, 1.05 mmol) în Py anhidră (5.6 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 12 ore, diluat cu soluție apoasă de Na₂S₂O₅ (340 mg, 1.79 mmol) în apă (5.6 mL) și apoi agitat suplimentar încă o oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu soluție saturată de NaCl (20 mL) și extras cu Et₂O (3 x 15 mL). Extractul eteric a fost prelucrat conform *Procedurii standard III*, obținându-se un produs uleios de culoare neagră (340 mg). Acesta a fost cromatografiat pe coloană cu Si-gel (35.0 g), eluent: EtOAc, izolându-se cetodiolul **366** (208 mg, 90%), compus cristalin, p.t. 141–142 °C (din MeOH). În literatură 139–141°C [256]; $[\alpha]_D^{20} = -43.96^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 3465, 3335, 1660, 860. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 5.72$ (q, 1H, *J* = 1.6 Hz, *H*-7), 3.86 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz, *H* α -11), 3.75 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz, *H* β -11), 2.77 (s, 1H, *H*-5), 2.01 (d, 3H, *J* = 1.6 Hz, *H*-12), 1.18 (s, 3H, *H*-13), 1.16 (s, 3H, *H*-14), 0.94

(s, 3H, H-15). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 200.2 (C-6), 154.9 (C-8), 129.2 (C-7), 74.7 (C-9), 61.8 (C-11), 55.7 (C-5), 44.9 (C-10), 42.3 (C-3), 33.7 (C-14), 32.2 (C-4), 31.6 (C-1), 21.8 (C-13), 19.9 (C-12), 17.9 (C-2), 17.7 (C-15). Datele analizei RMN sunt identice cu cele descrise în literatură [256].

(4a*S*,8a*S*)-2,5,5,8a-Tetrametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-spiro[naftalen-1,2'-oxiran]-4-onele **367** și **368**. La soluția dienonei **143** (50 mg, 0.23 mmol) în Et_2O (1.5 mL), s-a adăugat soluția de acid monoprotic (1.5 mL, 71 mg, 0.46 mmol) în Et_2O . Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 125 ore (control CSS), apoi prelucrat conform *Procedurii standard VII*. Produsul brut (57 mg) a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (6.0 g), eluent: 10% EtOAc/EP , obținându-se amestecul de epoxizi **367** și **368** (44 mg, 82%), compuși uleioși. IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 1671, 1229, 921, 890, 872. Analiza elementală: Calculat (%): C 76.88, H 9.47. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$. Găsit (%): C, 76.78; H 9.35.

Izomerul major **367**: Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ = 6.00 (q, 1H, J = 1.3 Hz, H-7), 3.08 (d, 1H, J = 4.0 Hz, H α -11), 2.98 (d, 1H, J = 4.0 Hz, H β -11), 2.52 (s, 1H, H-5), 1.75 (d, 3H, J = 1.3 Hz, H-12), 1.17 (s, 3H, H-13), 1.16 (s, 3H, H-14), 1.16 (s, 3H, H-15). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 199.7 (C-6), 150.3 (C-8), 133.1 (C-7), 63.7 (C-9), 58.7 (C-5), 47.9 (C-11), 42.4 (C-3), 39.4 (C-10), 33.1 (C-14), 32.9 (C-4), 30.3 (C-1), 21.5 (C-13), 21.4 (C-15), 18.5 (C-12), 17.4 (C-2).

Izomerul minor **368**: Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ = 5.97 (q, 1H, J = 1.2 Hz, H-7), 3.43 (d, 1H, J = 4.4 Hz, H α -11), 2.79 (d, 1H, J = 4.0 Hz, H β -11), 2.31 (s, 1H, H-5), 1.71 (d, 3H, J = 1.3 Hz, H-12), 1.19 (s, 3H, H-14), 1.16 (s, 3H, H-13), 1.16 (s, 3H, H-15). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 198.7 (C-6), 156.2 (C-8), 130.8 (C-7), 66.2 (C-9), 60.9 (C-5), 50.3 (C-11), 43.5 (C-3), 40.9 (C-10), 33.4 (C-14), 32.9 (C-4), 32.4 (C-1), 21.9 (C-13), 18.4 (C-15), 17.5 (C-2), 16.7 (C-12).

(4*R*,4a*S*,8a*S*)-4-Hidroxi-4-(hidroximetil)-3,4a,8,8-tetrametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-1(4*H*)-ona **366**. *Metoda II*. La soluția epoxizilor **367** și **368** (30 mg, 0.13 mmol) în THF (1 mL), s-a adăugat soluția de HClO_4 de 30% (0.12 mL, 36 mg, 0.36 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 49 de ore la temperatura camerei, apoi diluat cu apă (10 mL) și extras cu Et_2O (3 x 10 mL). Extractul eteric a fost prelucrat conform *Procedurii standard VII*. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (3.0 g), eluent: 20% EtOAc/EP , obținându-se cetodiolul **366** (22 mg, 68%), compus cristalin. Datele spectrale ale compusului **366** sunt identice cu cele menționate anterior.

(-)-Albrassitriol **123** și (-)-6-epi-albrassitriol **124**. La soluția răcită până la 0°C a cetodiolului **366** (25 mg, 0.10 mmol) în Et_2O anh. (2 mL), în atmosferă de azot, s-a adăugat LiAlH_4 (15 mg, 0.40 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 0,5 ore și lăsat să se încălzească până la temperatura camerei, apoi prelucrat conform *Procedurii standard III*. După distilarea solventului, produsul brut (25 mg) a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel (3.0

g), eluent: 20% EtOAc/EP, obținându-se (-)-albrassitriolul **123** (11 mg, 44%), compus cristalin, p.t. 102–104°C (din MeOH). *Spectrul* $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ = 5.53 (s.l., 1H, *H*-7), 4.18 (d.l., 1H, J = 9.6 Hz, *H*-6), 3.79 (d, 1H, J = 11.2 Hz, *H*-11), 3.61 (d, 1H, J = 11.6 Hz, *H*-11), 1.5–2.20 (m, 9H), 1.84 (s, 3H, *H*-12), 1.18 (s, 3H, *H*-13), 1.08 (s, 3H, *H*-14), 0.88 (s, 3H, *H*-15). *Spectrul* $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3): δ = 136.6 (C-8), 131.5 (C-7), 75.1 (C-9), 68.8 (C-6), 62.1 (C-11), 50.4 (C-5), 43.0 (C-3), 42.9 (C-10), 36.4 (C-14), 33.4 (C-4), 32.7 (C-1), 22.9 (C-13), 19.7 (C-12), 18.6 (C-2), 16.9 (C-15).

Cu același amestec de solvenți a fost eluat și (-)-6-*epi*-albrassitriolul **124** (12 mg, 48%), compus cristalin, p.t. 147–149°C (din MeOH). *Spectrul* $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ = 5.67 (d, 1H, J = 4.0 Hz, *H*-7), 4.39 (t, 1H, J = 4.0 Hz, *H*-6), 3.76 (d, 1H, J = 11.2 Hz, *H* α -11), 3.64 (d, 1H, J = 11.2 Hz, *H* β -11), 1.88 (s, 3H, *H*-12), 1.64 (d, 1H, *H*-5), 1.33 (s, 3H, *H*-13), 1.09 (s, 3H, *H*-15), 1.07 (s, 3H, *H*-14). *Spectrul* $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3): δ = 137.7 (C-8), 128.8 (C-7), 75.3 (C-9), 65.6 (C-6), 62.3 (C-11), 46.5 (C-5), 44.2 (C-3), 40.5 (C-10), 34.2 (C-4), 32.9 (C-14), 32.7 (C-1), 25.0 (C-13), 20.3 (C-12), 18.7 (C-15), 18.6 (C-2).

Acetat de (1S,2R)-2-hidroxi-1,3,7,7-tetrametil-5-oxobicyclo[4.4.0]dec-3-en-2-ilmetil 369. La soluția compusului **366** (100 mg, 0.40 mmol) în Py anh. (5 mL), preparată conform procedurii [259], s-a adăugat Ac_2O (0.5 mL), iar amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. Apoi amestecul de reacție a fost prelucrat folosind *Procedura standard III*. Produsul brut (119 mg) a fost supus cromatografiei pe coloană cu Si-gel (12.0 g), eluent: 20% EtOAc/EP, obținându-se monoacetatul **369** (112 mg, 96%), compus cristalin, p.t. 87–88°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = -9.5^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). *IR* (ν , cm^{-1} , CHCl_3): 3620, 3505, 2923, 2950, 1755, 1674, 1230, 901. *Spectrul* $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ = 1.03 (s, 3H, *H*-14), 1.16 (s, 3H, *H*-13), 1.20 (s, 3H, *H*-15), 1.20–1.90 (m, 7H), 1.94 (d, 3H, J = 1.6 Hz, *H*-12), 2.14 (s, 3H, OAc), 2.81 (s, 1H, *H*-5), 4.26 (d, 1H, J = 12.4 Hz, *H*-11), 4.38 (d, 1H, J = 12.4 Hz, *H*-11), 5.76 (d, 1H, J = 1.2 Hz, *H*-7). *Spectrul* $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3): δ = 17.9 (C-15), 18.1 (C-2), 19.80 (C-12), 21.1 (OAc), 21.8 (C-13), 31.9 (C-1), 32.2 (C-4), 33.8 (C-14), 42.4 (C-3), 45.6 (C-10), 55.3 (C-5), 64.7 (C-11), 75.1 (C-9), 129.9 (C-7), 152.9 (C-8), 170.9 (C=O), 199.7 (C-6). *Analiza elementală*: Găsit (%): C, 69.58; H, 9.05. $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4$. Calculat (%): C, 69.36; H, 8.90.

Acetat de (1S,2S)-3-bromometil-2-hidroxi-1,7,7-trimetil-5-oxobicyclo[4.4.0]dec-3-en-2-ilmetil 370. La soluția compusului **369** (200 mg, 0.68 mmol) în CCl_4 anhdru (10 mL), s-a adăugat NBS (363 mg, 2.04 mmol), iar amestecul rezultat a fost refluxat timp de 9 ore. După răcire, amestecul de reacție a fost filtrat, solventul îndepărtat la presiune redusă, iar produsul brut (260 mg) a fost purificat prin cromatografie pe coloana cu Si-gel (23.0 g), eluent: 20% EtOAc/EP, obținându-se bromura **370** (230 mg, 91%), compus cristalin, p.t. 80–81°C (din MeOH); $[\alpha]_D^{20} = -16.7$ (c 0.6, CHCl_3). *IR* (ν , cm^{-1} , CHCl_3) 3578, 2954, 2930, 1730, 1675, 1350, 1210, 1015, 945, 780. *Spectrul*

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ = 1.02 (s, 3H, *H*-14), 1.16 (s, 3H, *H*-13), 1.18 (s, 3H, *H*-15), 1.17-2.04 (m, 7H), 2.18 (s, 3H, OAc), 2.96 (s, 1H, *H*-5), 4.13 (d, 1H, J = 11,2 Hz, *H*-12), 4.19 (d, 1H, J = 11,2 Hz, *H*-12), 4.38 (d, 1H, J = 12.4 Hz, *H*-11), 4.54 (d, 1H, J = 12,4 Hz, *H*-11), 6.03 (s, 1H, *H*-7). *Spectrul* $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3): δ = 17.8 (C-15), 18.0 (C-2), 21.1 (OAc), 21.7 (C-13), 31.4 (C-12), 31.8 (C-1), 32.2 (C-4), 33.5 (C-14), 42.2 (C-3), 46.2 (C-10), 55.6 (C-5), 64.1 (C-11), 75.3 (C-9), 132.9 (C-7), 149.9 (C-8), 170.7 (C=O), 199.7 (C-6). *Analiza elementală*: Găsit (%): C, 54.51; H, 6.60; Br, 21.13. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{Br}$. Calculat (%): C, 54.70; H, 6.75; Br, 21.41.

Acetat de (1S,2S)-2-hidroxi-1,7,7-trimetil-2-metilcarboniloximetil-5-oxobiciclo-[4.4.0]dec-3-en-3-ilmetil 371. Amestecul format din compusul **370** (165 mg, 0.42 mmol) și KOAc (82 mg, 0.84 mmol) în DMSO anh. (5 mL) a fost agitat timp de 1 oră la temperatura camerei, apoi prelucrat folosind *Procedura standard II*. Produsul brut a fost purificat pe coloana cromatografică cu Si-gel (15.0 g), eluant: 20% EtOAc/EP, obținându-se diacetatul **371** (153 mg, 98%), compus uleios, $[\alpha]_D^{20}$ = +23.1 (c 0.8, CHCl_3). *IR* (ν , cm^{-1} , *peliculă*) 3595, 3475, 2943, 1725, 1664, 1342, 1197, 1098. *Spectrul* $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ = 1.03 (s, 3H, *H*-14), 1.15 (s, 3H, *H*-13), 1.20 (s, 3H, *H*-15), 2.12 (s, 3H, OAc), 2.13 (s, 3H, OAc), 2.88 (s, 1H, *H*-5), 4.29 (d, 1H, J = 12.0 Hz, *H*-12), 4.39 (d, 1H, J = 12.4 Hz, *H*-12), 4.67 (d, 1H, J = 15.2 Hz, *H*-11), 4.81 (d, 1H, J = 15.2 Hz, *H*-11), 5.98 (s, 1H, *H*-7). *Spectrul* $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3): δ = 17.8 (C-2), 17.9 (C-15), 20.9 (OAc), 21.0 (OAc), 21.8 (C-13), 31.4 (C-1), 32.2 (C-4), 33.6 (C-14), 42.3 (C-3), 45.8 (C-10), 55.6 (C-5), 62.7 (C-12), 64.4 (C-11), 74.6 (C-9), 128.9 (C-7), 150.1 (C-8), 170.6 (C=O), 170.9 (C=O), 199.6 (C-6). *Analiza elementală*: Găsit (%): C, 64.51; H, 7.73. $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_6$. Calculat (%): C, 64.75; H, 8.00.

(5S,6S)-5-Hidroxi-4,5-di(hidroximetil)-6,10,10-trimetilbiciclo[4.4.0]dec-3-en-2-ona 372. La soluția diacetatului **371** (130 mg, 0.37 mmol) în MeOH (1.5 mL), s-a adăugat soluția saturată de K_2CO_3 în MeOH (7 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 0.5 ore la temperatura camerei, apoi prelucrat folosind *Procedura standard II*. Produsul brut (103 mg) a fost supus cromatografierii pe coloană cu Si-gel (10.0 g), eluant: 30% EtOAc/EP, obținându-se triolul **372** (98 mg, 99%), compus cristalin, p.t. 121–122°C (din MeOH) (n-a fost raportat în literatura) [20, 309]; $[\alpha]_D^{20}$ = -26.6 (c 0.4, MeOH), în literatură $[\alpha]_D^{20}$ = -62.48 (c 0.94, MeOH) [20]. *IR* (ν , cm^{-1} , CHCl_3): 3625, 3448, 2960, 1670, 1460, 1215, 1080. *Spectrul* $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ = 0.94 (3H, s, *H*-14), 1.15 (s, 3H, *H*-13), 1.19 (s, 3H, *H*-15), 2.87 (s, 1H, *H*-5), 3.86 (s, 2H, *H*-11), 4.30 (d, 1H, J = 14.0 Hz, *H*-12), 4.49 (d, 1H, J = 14.0 Hz, *H*-12), 5.87 (s, 1H, *H*-7). *Spectrul* $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3): δ = 17.7 (C-2), 17.9 (C-15), 21.8 (C-13), 31.2 (C-1), 32.2 (C-4), 33.6 (C-14), 42.3 (C-3), 45.3 (C-10), 56.1 (C-5), 62.2 (C-12), 64.8 (C-11), 75.1 (C-9), 128.8 (C-7), 153.4 (C-8), 200.7 (C-6). *Analiza elementală*: Găsit (%): C, 67.31; H, 9.23. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$. Calculat (%): C, 67.14; H 9.01.

(9aS,9bS)-9b-Hidroxi-6,6,9a-trimetil-1,3,5,5a,6,7,8,9,9a,9b-decahidrobenzo[e]-izobenzo-furan-3,5-diona 373. La soluția compusului **372** (30 mg, 0.112 mmol) în CH_2Cl_2 (3 mL), s-a adăugat

MnO₂ (195 mg, 2.24 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 70 de ore la temperatura camerei, apoi filtrat prin Si-gel (eluant: CH₂Cl₂). După îndepărtarea solventului s-a obținut lactona **373** (26 mg, 93%), compus cristalin, p.t. 195–196°C (din EP) (n-a fost raportat în literatură) [298, 310]; $[\alpha]_D^{20} = -35.16$ (c 0.3, CHCl₃) (n-a fost raportat în literatură) [298, 310]. IR (ν , cm⁻¹, CHCl₃): 3434, 2974, 1770, 1625, 1490, 1190, 1140, 1115. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 1.08$ (s, 3H, H-13), 1.17 (s, 3H, H-14), 1.18 (s, 3H, H-15), 2.40-1.35 (m, 2H), 2.96 (s, 1H, H-5), 4.37 (d, 1H, J= 10.2 Hz, H-11), 4.53 (d, 1H, J= 10.2 Hz, H-11), 6.50 (s, 1H, H-7). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): $\delta = 17.2$ (C-2), 19.6 (C-15), 21.3 (C-13), 30.9 (C-11), 31.5 (C-1), 32.3 (C-4), 33.5 (C-14), 42.6 (C-3), 45.5 (C-10), 55.7 (C-5), 74.9 (C-9), 131.0 (C-7), 141.8 (C-8), 168.4 (C-12), 199.3 (C-6). Analiza elementală: Găsit (%): C, 67.96; H 7.48. C₁₅H₂₀O₄. Calculat (%): C, 68.16; H 7.63).

3.5 Concluzii la Capitolul 3

Cu pornire de la (+)-larixol **17** și acetatul de larixil **18**, prin intermediul derivaților săi di-**135**, **140**, **142** și pentanorlabdanici **136**, **141**, **143**, au fost realizate în premieră:

1. Sintezele derivaților labdanici cu funcționalizare avansată a ciclului B **334-337** și conservarea catenei laterale, prin metode clasice și *fotooxidare sensibilizată*;
2. O sinteză nouă a analogului (+)-crotonadiolului **339**, compus natural cu multiple activități biologice, și a izomerului său (Z)-**340**, nedescris anterior, confirmându-se apartenența acestora la seria labdanică normală;
3. Sinteze noi și eficiente ale analogilor naturali ai unor sesquiterpenoide biologice active cunoscute, precum (+)-6-cetoeurifuranul **125**, (+)-fragrolida **355**, (-)-albrassitriolul **123** și (-)-6-*epi*-albrassitriolul **124**, combinând metodele clasice, *degradarea fotolitică de tip Norrish II* și *fotooxidarea sensibilizată*;
4. Sinteza nouă formală a pereniporinei B **36** și cinamosmolidei **127**, sesquiterpenoide naturale bioactive de referință și în premieră sinteza (+)-6-cetowinterinei **356** împreună cu un șir de derivați pentanorlabdanici cu funcționalizare avansată;
5. Au fost stabilite mecanismele de formare a unor analogi naturali sesquiterpenici, iar activitatea animicrobiană a compușilor de sinteză a fost testată *in vitro*, rezultatele fiind discutate în [Capitolul VI](#).

4. HIBRIZI MOLECULARI TERPENO-HETEROCICLICI

Hibridizarea moleculelor biologice active devine un instrument puternic pentru descoperirea medicamentelor cu un spectru larg de acțiune. Aceasta oferă o perspectivă de dezvoltare a medicamentelor eficiente și sigure pentru tratamentul unor maladii ale secolului, inclusiv a cancerului, malariei, tuberculozei, 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 hibrizilor moleculari activi din punct de vedere biologic pot produce terapii puternice [311].

Majoritatea hibrizilor moleculari sunt compuși de sinteză cu unități structurale foarte variate. Din totalitatea lor pot fi menționați hibrizii cu unități pirazolice și tiadiazolice raportați de autorii [312], ca inhibitori potenți și selectivi ai ciclooxigenazelor (COX) 1 și 2 la valori IC_{50} de la 1.33 la 60.4 μ M. Din acest șir de inhibitori ai ciclooxigenazei 2, fac parte și hibrizii moleculari cu unități benzimidazolice și oxadiazolice, care manifestă activitate la $CMI=8.2 \mu$ M. [313].

Produsele naturale joacă un rol cheie în acest domeniu. Sunt cunoscuți hibrizi moleculari ai resveratrolului cu ebselenul, un medicament cu acțiune antiinflamatoare, antioxidantă și citoprotectoare. Hibridul molecular, care se compune din acești doi farmacofori posedă activitate antiproliferativă la valori IC_{50} variind de la 1.01-3.37 μ M pe liniile de celule canceroase Bel-7402, A549, HeLa și MCF-7. Hibridul a manifestat activitate inhibitoare *in vitro* a tioredoxin reductazei (TrxR) la mamifere la o valoare a $IC_{50}=3.10 \mu$ M, în comparație cu ebselenul care este un inhibitor cunoscut al TrXR la $IC_{50}=8.54 \mu$ M [314].

Dintr-o serie de 21 de hibrizi fluorochinolon-flavonoidici sintetizați, unul s-a dovedit a fi un agent antibacterian excelent, împotriva speciilor: *Escherichia coli* (ATCC 35218) rezistentă la mai multe medicamente, *Bacillus subtilis* rezistentă la tetraciline (ATCC 6633), *Staphylococcus aureus* rezistentă la meticilină (ATCC 25923) și *Candida albicans* rezistentă la amfotericină B (ATCC 90873), la valori ale CMI_{50} de 0.062–0.71 μ g/mL în comparație cu antibioticul de referință ciprofloxacina cu CMI_{50} variind de la 2.70–32.4 μ g/mL [315].

Au fost descrise serii de hibrizi moleculari cu unități steroid-17-(piperazin-1-il)piridin-5-il), care sunt considerați hibrizi ai abirateronului, un antiandrogen steroidian utilizat în tratamentul cancerului de prostată metastatic rezistent la castrare [316]. Nii derivați au prezentat activități inhibitoare variabile împotriva 17 α -hidrolazei/ $C_{17,20}$ -liaza (Cyp17A1) la IC_{50} variind de la 5.09 la $> 50 \mu$ M în comparație cu cea a abirateronului $CMI=0.84 \mu$ M.

Sunt cunoscuți hibrizi moleculari formați din fragmentul acidului oleanolic cuplat cu un fragment NO-donor. Un hibrid din acest șir se deosebește prin niveluri ridicate a moleculelor de

NO eliberate selectiv în celulele carcinomului hepatocelular (HCC) nu și cele normale. Mai mult, acest hibrid prezintă o activitate antiproliferativă puternică *in vitro* și arată efecte de retardare a tumorii *in vivo*, la IC₅₀ de 1.41, 1.45 și 2.30 μM împotriva liniilor celulare de cancer hepatic HepG2, Bel-7402 și, respective, SMMC-7721 [317].

Unii autori menționează, că o atenție deosebită merită hibridii molecular ai toxinelor, care prezintă o mare oportunitate pentru progresul industriei farmaceutice și care trebuie explorați în continuare. Un exemplu în acest sens este hibridul epipodofilotoxinei și calconeii, obținut prin sinteze-click. Compușii noi au fost testați pe mai multe linii de celule canceroase și efectuate modelări moleculare pe target-uri precum ATPaza topoisomerazei-II, în rezultatul cărora a fost identificat un hibrid molecular din această serie care prezintă activitate anticancer pronunțată pe liniile de celule canceroase SW-620 (colon) și, respectiv, SKN-SH (neuroblastom) la IC₅₀ de 0.35 și 0.39 μM [318]. Alți patru hibridi molecular au fost sintetizați din toxinele apratoxina A și apratoxina E, unul dintre care au prezentat activitate puternică asupra viabilității celulelor HCT116 și secreției de VEGF-A la concentrații subnanomolară de IC₅₀=0.69 nM și, respectiv, IC₅₀=0.12 nM. Dezavantajul acestuia constă în stabilitatea redusă, deoarece el se poate dezactiva prin deshidratare. Celălalt hibrid activ, reprezintă forma dimetilată a primului, este stabil și manifestă activitate excelentă asupra celulelor de cancer de colon uman HCT116 la IC₅₀ de la 1.99 nM la 0.47 nM. Autorii au concluzionat, că dezvoltarea hibridilor moleculari foarte activi și mai stabili din toxine este justificată [319, 320].

În viitor, ar trebui să ne așteptăm la dezvoltarea unor metode eficiente și noi de sinteză a hibridilor. Cerința crucială a dezvoltării acestui domeniu rămâne încă eficacitatea sintezelor, care la moment nu satisface cerințele unei producere industriale. Prin urmare, dezvoltarea eficientă a metodelor sintetice care să permită accesul rapid la diverse serii de hibridi moleculari trebuie să fie investigată de către cercetători. În continuare vor fi prezentate rezultatele privind sintezele unor hibridi moleculari din seriile di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici obținuți în bază de (-)-sclareol 17.

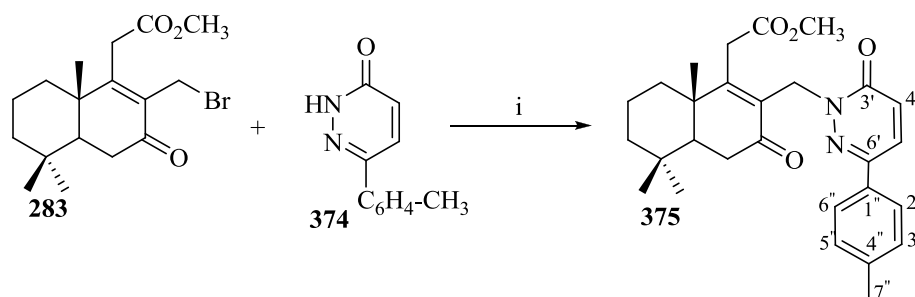
4.1. Sinteza hibridilor moleculari tetra- și pentanorlabdanici cu unități diazinice

Așa cum s-a menționat anterior, un dezavantaj al sesquiterpenoidelor, în special a celor drimanice naturale și biologic active, îl constituie conținutul lor mic în sursele naturale. De asemenea, este cunoscut faptul, că derivații azaheterociclici sintetici manifestă o gamă largă de activități biologice, cum ar fi cea antimicrobiană, antifungică, antituberculoasă, antivirală, anti-HIV, anticancer etc. [37, 321]. În continuare vor fi prezentate rezultatele unor sinteze ale hibridilor moleculari tetra- și pentanorlabdanici care conțin, atât fragmente terpenice, cât și fragmente azaheterociclice, prin reacții clasice și cele asistate de microunde (MW), și evaluarea activității antibacteriene și antifungice a acestora. Mai devreme, 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 [55, 56, 322].

În calitate de materii prime au fost utilizați derivații bromurați ai 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-oatului de metil **27** și ai sesquiterpenoidei drimanice naturale drim-8-en-7-ona **29** [212], care poate fi obținută din esterul **27** printr-o metodă cunoscută descrisă de autorii [323]. În acest caz, compusul **29** a fost obținut din același ester **27**, folosind iradierea cu microunde (MW) conform metodei descrise [322].

Sinteza bromurii **283** din esterul **27** a fost raportată în [Subcapitolul 2.4](#), conform metodei descrise [214]. Tratarea acesteia cu 6-(*p*-tolil)-3(2*H*)-piridazinona **374** 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 **375** ([Figura 4.1](#)) cu un randament de 75%.

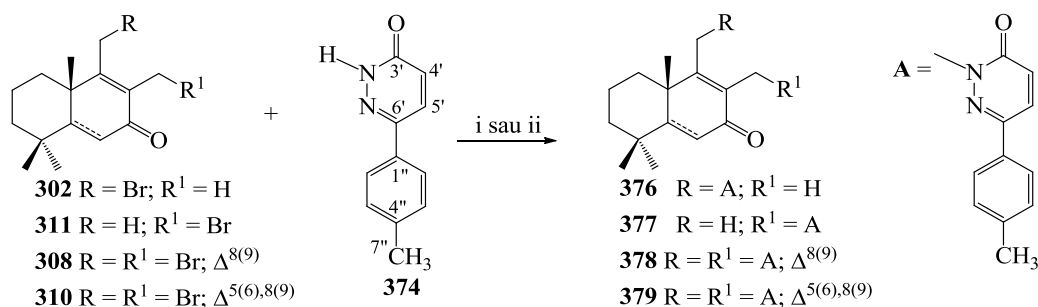


Reagenți și condiții de reacție: i) K_2CO_3 , DMAA, 48 ore, t.c., 75.0%.

Fig 4.1. Sinteza hibridului molecular tetranorlabdanic **375**.

Structura compusului hibrid **375** este confirmată de benzile de absorbție din *spectrul IR*, ce corespund grupelor esterice la 1736 cm^{-1} , carbonil la 1662 cm^{-1} , C-N la 1590 cm^{-1} și inelului benzenic la 818 cm^{-1} . Prezența unității diazinice este confirmată de *spectrul protonic* prin semnalele dublet ale protonilor aromatici $C_{2''}$ și $C_{6''}$ la 7.56 ppm, $C_{3''}$ și $C_{5''}$ la 7.21 ppm, dar și de cele ale protonilor din pozițiile $C_{4'}$ și $C_{3'}$ la 7.61 și 6.96 ppm, iar prezența unității terpenice prin singletul protonilor metilici din gruparea esterică la 3.58 ppm. *Spectrul carbonic* include semnalele atomilor de carbon cuaternari C_8 de la 164.0 ppm, C_9 de la 132.3 ppm și C_7 la 198 ppm, dar și ale atomilor de carbon din unitatea diazinică la 159.7 ppm ($C_{2''}$), 143.9 ppm ($C_{5''}$), 139.3 ppm ($C_{4''}$), 132.1 ppm ($C_{1''}$), 129.6 ppm ($C_{3'}$, $C_{3''}$ și $C_{5''}$), 129.5 ppm ($C_{4'}$), 125.5 ppm ($C_{2''}$ și $C_{6''}$).

Bromurile drimanice inițiale **302**, **308**, **310** și **311** au fost obținute anterior [54], iar autorii [210] au stabilit condițiile optime pentru sinteza derivaților bromurați ([Subcapitolul 2.4](#)). Reacțiile de cuplare dintre bromurile menționate **302**, **311**, **308** și **310**, și 6-(*p*-tolil)-3(2*H*)-piridazinona **374** au fost efectuate în *N,N*-dimetilacetamidă (DMAA) în prezența carbonatului de potasiu, atât în condiții clasice [324], cât și la iradiere cu microunde ([Figura 4.2](#)) obținându-se hibridii moleculari **376-379** cu randamentele menționate în [Tabelul 4.1](#).



Reagenți și condiții de reacție: i) K₂CO₃, DMAA, t.c., 24 ore, 34-80%;
 ii) K₂CO₃, DMAA, MW, 20 min., 34-84%.

Fig 4.2. Sinteza hibridilor moleculari pentanorlabdanici **376-379**.

Tabel 4.1 Sinteza sesquiterpenoidelor drimanice cu unități azaheterociclice **376-379** prin metode clasice și la iradiere cu microunde (MW).

Compus	Metoda clasică		Iradieră MW	
	Timp reacție (ore)	Randament, %	Timp reacție (min)	Randament, %
376	24	51	20	51
377	24	34	20	34
378	24	80	20	84
379	24	77	20	82

Trebuie menționat faptul, că metoda a doua a oferit randamente mai mari și a fost mult mai rapidă. Compușii **302** și **311** sunt inseparabili cromatografic, din acest motiv în reacțiile de cuplare a fost folosit amestecul lor în raport de 3:2. Produsele monosubstituite, 11-*p*-tolil-piridazonil-drim-8(9)-en-7-ona **376** și 12-*p*-tolil-piridazonil-drim-8(9)-en-7-ona **377**, spre deosebire de bromurile inițiale, au fost izolate din amestecul de reacție prin cromatografie pe coloană în același raport, cu un randament total de 85% (Tabelul 4.1).

Datele spectrale confirmă structura compușilor **376** și **377**. În *spectrul IR* al compusului **376** sunt prezente benzile de absorbție caracteritice pentru fragmentele enonic și dienonic la 1721 și 1660 cm⁻¹, piridazinonic la 1590 (≥C-N<) și aromatic 817 cm⁻¹. *Spectrul protonic* al compusului hibrid **376** include semnalele dublet ale protonilor aromatici la 7.59 ppm (C_{2''} și C_{6''}) și 7.24 ppm (C_{3''} și C_{5''}), cele ale protonilor C_{5'} și C_{4'} (7.69 și 7.03 ppm), iar unitatea terpenică este reprezentată de dubletele protonilor metilenici C₁₁ la 5.19 și 4.87 ppm, și singletul grupării metil C₁₂ la 1.80 ppm. În *spectrul* ¹³C RMN sunt prezente semnalele atomilor cuaternari de la 159.9, 135.2 și 200.5 ppm care indică prezența legăturii duble Δ^{8,9} și grupeii carbonil C₇ din unitatea terpenică, iar fragmentul piridazinonic este reprezentat prin semnalele de la 159.7 ppm (C_{3'}), 144.5 ppm (C_{6'}), 139.8 ppm (C_{4''}), 131.7 ppm (C_{1''}), 129.8 ppm (C_{3''} și C_{5''}), 129.7 ppm (C_{5'}), 129.6 ppm (C_{4'}) și 125.5 ppm (C_{2''} și C_{6''}).

În cazul compusului **377** *spectrul IR* include benzile de absorbție caracteritice pentru grupele carbonil 1655 cm⁻¹, ≥C-N< la 1594 cm⁻¹ și inelul aromatic la 814 cm⁻¹. *Spectrul* ¹H RMN conține semnalele protonilor piridazinonici la 2.37 ppm (C_{7''}), 7.20 ppm (C_{3''} și C_{5''}) și 7.55 ppm (C_{2''} și C_{6''}), și la 6.99 ppm (C_{5'}) și 7.61 ppm (C_{4'}), iar substituția în poziția C₁₂ este

confirmată de semnalele dublet ale protonilor metilenici C₁₂ la 5.13 și 5.05 ppm, și singletul grupării metil C₁₁ la 1.89 ppm. Suplimentar aceasta este confirmată de semnalele atomilor de carbon C₁₂ (45.26 ppm), C₁₁ (15.22 ppm), C₈ (132.7 ppm), C₉ (170.6 ppm) și C₇ (198.2 ppm), iar semnalele în regiunea 125.4-159.9 ppm confirmă prezența inelului aromatic.

Bromurile individuale **308** și **310** în aceleași condiții au dat 11,12-*p*-tolil-piridazonil-drim-8(9)-en-7-ona **378** și 11,12-*p*-tolil-piridazonil-drim-5(6),8(9)-dien-7-ona **379** pure cu randamentele indicate în [Tabelul 4.1](#).

În *spectrul IR* al compusului **378** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice pentru grupele carbonil la 1663 cm⁻¹, ≥C-N< la 1594 cm⁻¹ și inelului aromatic la 810 cm⁻¹. *Spectrul ¹H RMN* confirmă structura sa prin semnalele dublet monoprotone ale grupărilor metilenice C₁₁ la 5.14 și 5.30 ppm, C₁₂ la 5.07 și 5.24 ppm, singletele protonilor metilici din inelul aromatic la 2.32 și 2.37 ppm, dar și semnalele dublet ale protonilor din inelul aromatic în regiunea 6.71- 7.55 ppm. În *spectrul carbonic* se evidențiază semnalele atomilor de carbon cuaternari din pozițiile C₈ (134.6 ppm), C₉ (163.6 ppm) și C₇ (198.5 ppm), dar și cele ale atomilor de carbon aromatici de la 125.4-159.3 ppm.

Spectrul IR al compusului **379** confirmă structura acestuia prin benzile de absorbție caracteristice grupelor carbonil C₇ la 1652 cm⁻¹, ≥C-N< la 1587 cm⁻¹, legăturilor duble la 1630 cm⁻¹ și inelului aromatic la 813 cm⁻¹. *Spectrul protonic* include semnalele dublet monoprotone ale grupelor metilen C₁₁ la 5.24 și 5.28 ppm, C₁₂ la 5.44 și 5.48 ppm, protonilor metilici din inelele aromatice la 2.31 și 2.35 ppm, dar și semnalele dublet ale protonilor aromatici în camp slab la 6.81-7.57 ppm. Semnalele din *spectrul ¹³C RMN* confirmă prezența atomilor de carbon C₈ la 135.0 ppm, C₉ la 159.9 ppm și C₇ la 185.4 ppm, și a celor aromatici prin semnalele din regiunea 125.4-159.4 ppm.

Structura și stereochemia compusului **379** a fost confirmată definitiv prin metoda difracției cu raze X pe monocristal [322]. Conform analizei roentgenostructurale, compusul **379** cristalizează în grupul spațial C2 al sistemului monoclinic, care cuprinde două cristalograme asimetrice cu entități moleculare chimic echivalente (A și B) ([Figura 4.3](#)). Un fragment azaheterociclic din molecula A, precum și în molecula B, s-a dovedit a fi distorsionat în două poziții în raport de 1:1.

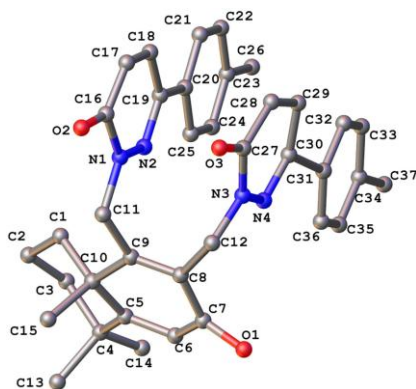


Fig. 4.3. Structura moleculară a compusului **379**. Atomii de hidrogen sunt omiși pentru claritate.

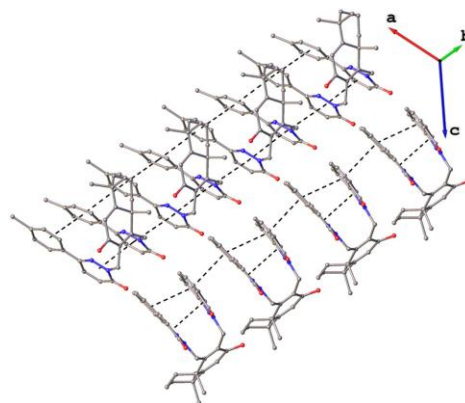


Fig. 4.4 Proiecția coloanelor asimetrice în structura cristalină a compusului **379**.

Structura cristalină a compusului **379** rezultă din împachetarea paralelă a două coloane asimetrice supramoleculare care se întind de-a lungul axei cristalografice *b*, așa cum se arată în [Figura 4.4](#). Fiecare coloană este construită datorită unui sistem de interacțiuni intramoleculare și intermoleculare de tip π - π . Distanțele centroid-centroide se află într-un interval de 3.327÷4.149 Å.

Astfel, în premieră, pornind de la cetoesterul **27** și sesquiterpenoida drimanică naturală drimenona **29**, au fost sintetizați, inclusiv prin metode neconvenționale, precum iradierea cu microunde, o serie de hibrizi moleculari noi **375–379**, care conțin ambele fragmente terpenic și diazinic, iar structurile lor au fost confirmate folosind spectroscopia RMN, spectrometria de masă și difracția cu raze X pe monocristal. Evaluarea *in vitro* a activității antifungice și antibacteriene a confirmat, că hibrizii moleculari cu unități diazinice **377** și **379** posedă activitate de la excelentă la bună. Rezultatele testărilor hibrizilor moleculari și corelațiile structură-activitate sunt raportate în [Capitolul VI](#), iar activitatea compusului **379** a fost brevetată.

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

În literatura de specialitate se menționează, că poligodialul **32** și amestecurile sale cu antibioticele rifampicina sau actinomicina D au demonstrat activitate antifungică semnificativă [\[325, 326\]](#). În plus, acesta prezintă activitate citotoxică, antibacteriană și proprietăți antifidante. Se presupune, că proprietățile antibiotice și antifidante ale poligodialului **32** sunt legate de reactivitatea grupelor aldehidice nesaturate față de nucleofili biologici din situsurile chemoreceptoare [\[87, 327\]](#).

Recent, hibrizii moleculari au apărut ca un instrument puternic în proiectarea medicamentelor și au atras o atenție considerabilă în dezvoltarea unor agenți noi cu activități biologice sporite [\[328\]](#). Această abordare se bazează pe combinarea mai multor fragmente farmacofore care pot produce compuși hibrizi cu activitate superioară medicamentelor deja disponibile.

Barrero și colab. au comparat activitățile biologice ale structurilor drimanice și homodrimanice similare, și au concluzionat, că ultimii prezintă proprietăți antifidante mai pronunțate. Acestea au remarcat faptul, că citotoxicitatea poligodialului **32** și homodrimanilor este similară, iar cei din urmă prezintă activitate antimicrobiană semnificativă [202].

Atât drimanii, cât și homodrimanii pot fi sintetizați din (–)-sclareol **17** sau (+)-sclareolidă **25** [87]. Cu toate acestea, sintezele homodrimanilor sunt adesea mai convenabile și mai scurte, ceea ce-i face mai avantajoși pentru aplicațiile ulterioare [214]. Prin urmare, comunitatea științifică este interesată în obținerea unor compuși homodrimanici noi cu potențial terapeutic promițător.

Anterior, hibridizarea moleculară a fost aplicată pentru obținerea unor sesquiterpenoide homodrimanice cu unități diazinice [55] și a avut ca rezultat sinteza unor compuși noi care posedă activitate antibacteriană mărită [56]. Cu toate acestea, niciunul dintre aceste produse nu a demonstrat activitate antifungică.

Triazolul este un fragment obișnuit într-o varietate de medicamente și produse naturale. Triazolul substituit este un farmacofor privilegiat în compușii cu proprietăți anticancer, antimicrobiene și antivirale [329-332]. Pentru a îmbunătăți proprietățile biologice ale derivaților sesquiterpenici raportați anterior, autorii au combinat scheletul homodrimanic cu unitatea 1,2,4-triazolică *N*-substituită [57], obținând hibridi moleculari care au determinat creșterea activității antioxidante a biomasei de cianobacterii [64].

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 [333]. Anterior, compuși similari au fost obținuți prin reacția cloranhidridei acidului $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesoic cu 1*H*-1,2,4-triazol-3(5)-amina [57].

Sinteza compușilor tetranorlabdanici doriți a început cu prepararea 2-(8 α -hidroxidriman-9-il)acetohidrazidei **380**, cu un randament de 85%, în baza (+)-sclareolidei **25** disponibile comercial [334] (Figura 4.5). Ulterior, acetohidrazida **380** rezultată a fost tratată cu izotiocianați substituiți în EtOH pentru a produce hidrazincarbotioamidele **381a–d**, cu randamente de 83-91%, iar pentru a scurta timpul de reacție, a fost folosită iradierea cu microunde (MW).

În condiții de iradiere cu microunde reacția a decurs într-un timp semnificativ mai scurt (5 min) în comparație cu abordarea convențională (Tabel 4.1), dar în ambele cazuri produsele **381a–d** au fost obținute cu randamente comparabile (85-92%). Structurile tuturor compușilor sintetizați **381a–d** au fost confirmate prin spectroscopie IR, 1D și 2D RMN, precum și de analizele HRMS.

Tabelul 4.2. Sinteza carbotioamidelor **381a-d** în condițiile clasice și asistate de microunde.

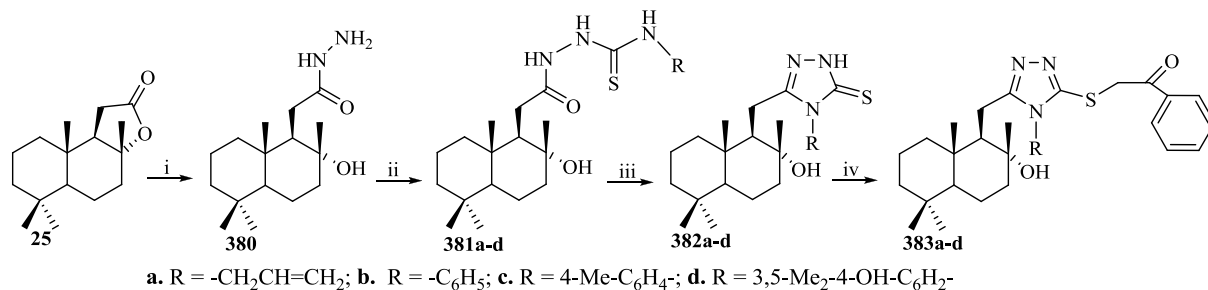
Compus	Metoda clasică		Iradierie cu microunde	
	Timp de reacție, min	Randament, %	Timp de reacție, min	Randament, %
381a	300	86	5	87
381b	300	83	5	85
381c	270	85	5	88
381d	300	91	5	92

Spectrele IR ale hidrazincarbotioamidelor homodrimanice **381a-d** confirmă structura acestora prin benzile de absorbție caracteristice grupelor amine secundare la $3675-3330\text{ cm}^{-1}$, grupei hidroxil la $3299-3209\text{ cm}^{-1}$, grupei carbonil la $1731-1695\text{ cm}^{-1}$, grupelor $\geq\text{C-N}$ la $1549-1532\text{ cm}^{-1}$ și $>\text{C=S}$ la $1181-1151\text{ cm}^{-1}$. Spectrul hidrazincarbotioamidei **381a** mai include semnalul caracteristic legăturii duble din radicalul alil la 1695 cm^{-1} , iar cele ale hidrazincarbotioamidelor **381b-c** includ semnalele caracteristice inelului aromatic la $837-753\text{ cm}^{-1}$.

În *spectrele $^1\text{H RMN}$* sunt prezente semnalele singlet ale protonilor din grupele amine la $9.8-7.7\text{ ppm}$ și din grupele metil din pozițiile C_{12} , C_{13} , C_{14} și C_{15} la 1.1 , 0.7 , 0.8 și 0.7 ppm . În spectrul carbotioamidei **381a** sunt prezente semnalele dublet ale protonilor metilenici din radicalul alil la 5.17 și 5.08 ppm , iar în cele ale carbotioamidelor **381b-d** se evidențiază semnalele dublet ale protonilor aromatic la $7.1-7.6\text{ ppm}$ și semnalul singlet al protonilor metilici atașați la inelul aromatic din moleculele compușilor **381c** și **381d** la 2.12 și 2.27 ppm , respectiv.

Spectrele carbonice ale compușilor **381a-d** includ semnalele atomilor de carbon $>\text{C=S}$ și $>\text{C=O}$ la 181 ppm și 175 ppm . Semnalele de la 116 și 133 ppm din spectrul hidrazincarbotioamidei **381a** confirmă prezența grupei alil, iar cele de la $124-138\text{ ppm}$ prezența inelelor aromatice din moleculele compușilor **381b-d**.

În continuare, hidrazincarbotioamidele **381a-d** au fost tratate cu soluție apoasă de NaOH (de 8%) conform procedurii descrise [335], obținându-se cu randamente de 70–83% hibridii tetranorlabdanici **382a-d** cu fragmente 1,2,4-triazolice.



Reagenți și condiții de reacție: i) $\text{NH}_2\text{-NH}_2\text{-H}_2\text{O}$ (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_3N , acetona, t.c., 2-3 ore, 78-80%.

Fig. 4.5. Sinteza hibridilor moleculari tetranorlabdanici cu fragment 1,2,4-triazolic.

În *spectrele IR* ale triazolilor **382a-d** sunt prezente maximele de absorbție caracteristice grupei amine din unelul triazolic și grupei hidroxil la 3299-3036 cm^{-1} , grupei $\geq\text{C-N}$ la 1571 cm^{-1} , și grupei tiocarbonil la 1177-1158 cm^{-1} . În spectrul triazolului **382a** se evidențiază banda de absorbție caracteristică legăturii duble din radicalul alil la 1644 cm^{-1} , iar în cele ale triazolilor **382b-c** cele ale inelelor aromatice la 1014-1016 cm^{-1} .

Spectrele protonice includ semnalele singlet ale protonilor aminici la 13.5-13.4 ppm și ale protonilor metilici C_{12} , C_{13} , C_{14} și C_{15} la 1.1, 0.8, 0.7 și 0.6 ppm. În spectrul triazolului **382a** sunt vizibile semnalele dublet la 5.27 și 5.11 ppm ce corespund protonilor metilenici din radicalul alil, iar în cele ale triazolilor **382b-d** semnale dublet la 7.5-7.9 ppm ce corespund protonilor aromatici și singletul ce corespunde grupelor metil atașate la inelul aromatic din moleculele compușilor **382c** și **382d**, la 2.40 și 2.20, respectiv.

Spectrele ^{13}C RMN completează datele compușilor **382a-d** prin semnalele atomului tiocarbonilic la 175 ppm și 167 ppm ce confirmă prezența inelului triazolic. În spectrul compusului **382a** se evidențiază semnalele de la 130, 118 și 49.5 ppm, ce confirmă prezența radicalului alil, iar cele de la 125-157 ppm confirmă prezența inelului aromatic în moleculele compușilor **382b-d**. Pentru compușii **382c,d**, deplasările chimice ale protonului aminic în *spectrele ^1H RMN* (13.55 și 13.46 ppm, respectiv,) și cele ale atomilor de azot în *spectrele ^{15}N RMN* (185.9–245.2 ppm) confirmă un aranjament similar triazolului [336].

Alchilarea compușilor **382a-d** a fost realizată cu 2-bromoacetofenonă în prezență de Et_3N în Me_2CO [337] și a condus la 1,2,4-triazolii *S*-substituiți **383a-d**. Formarea acestora este favorizată de nucleofilitatea crescută a atomului de sulf din moleculele 1,2,4-triazol-3-tionelor respective **382a-d**, iar una dintre cele două forme tautomere posibile ale compușilor **382a-d** este un tiol aromatic, în care sulful poate reacționa ușor cu 2-bromoacetofenona în prezență Et_3N .

În *spectrele IR* ale triazolilor tetranorlabdanici **383a-d** sunt prezente maximele de absorbție caracteristice grupei hidroxil la 3364-3214 cm^{-1} , grupei $\geq\text{C-N}$ la 1597 cm^{-1} , cele ale grupelor tiocarbonil la 770-725 cm^{-1} și carbonil la 1682-1679 cm^{-1} . Spectrele compușilor **383a-b**, de asemenea, includ benzile de absorbție caracteristice legăturii duble din radicalul alil la 1645 cm^{-1} și cele ale inelelor aromatice la 1066-937 cm^{-1} . Structura acestora este confirmată de *spectrele protonice* în care sunt prezente semnalele singlet ale protonilor metilici C_{12} , C_{13} , C_{14} și C_{15} la 1.1, 0.8, 0.7 și 0.6 ppm și tripletul grupei metilen acetofenonică la 4.8 ppm, iar spectrul triazolului **383a** și de dubletul grupei metilen din radicalul alilic la 5.27 și 5.01 ppm. Prezența inelelor aromatice din moleculele compușilor **383b-d** este confirmată de semnalele dublet ale protonilor de la 7.9-7.6 ppm și singletul grupei metil din poziția *para*- ale moleculelor **383c** și **383d** la 2.41 și 2.21 ppm, respectiv. *Spectrele ^{13}C RMN* ale triazolilor **383a-d** completează datele despre structura acestora prin semnalul atomului de carbon carbonilic la ~193 ppm, cei din radicalul

alilic din molecula **383a** la 130, 118 și 45.8 ppm, și semnalele atomilor de carbon din inelele aromatice la 154-124 ppm ale compușilor **383b-d**.

În plus, structurile sesquiterpenoidelor homodrimane **383c** și **383d** au fost stabilite prin difracție cu raze X pe monocristal (Figurile 4.6 și 4.7).

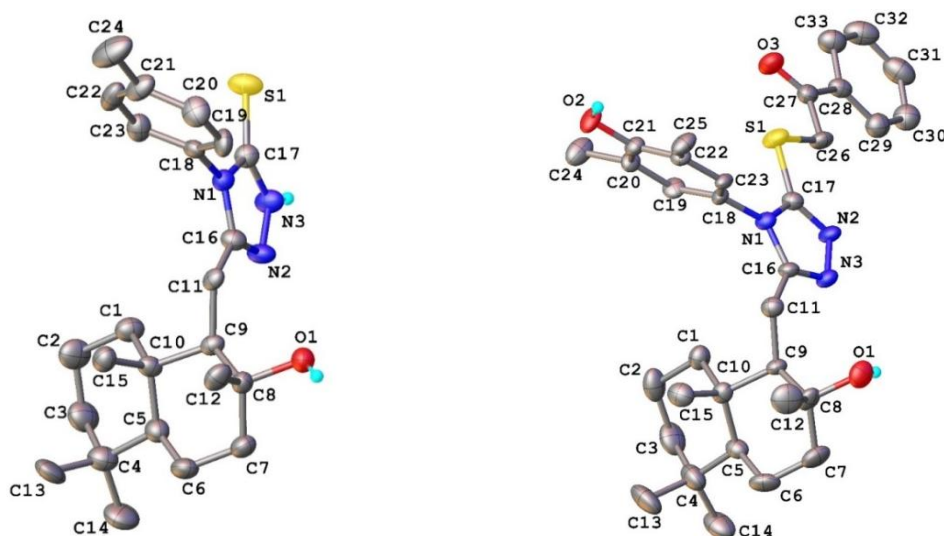


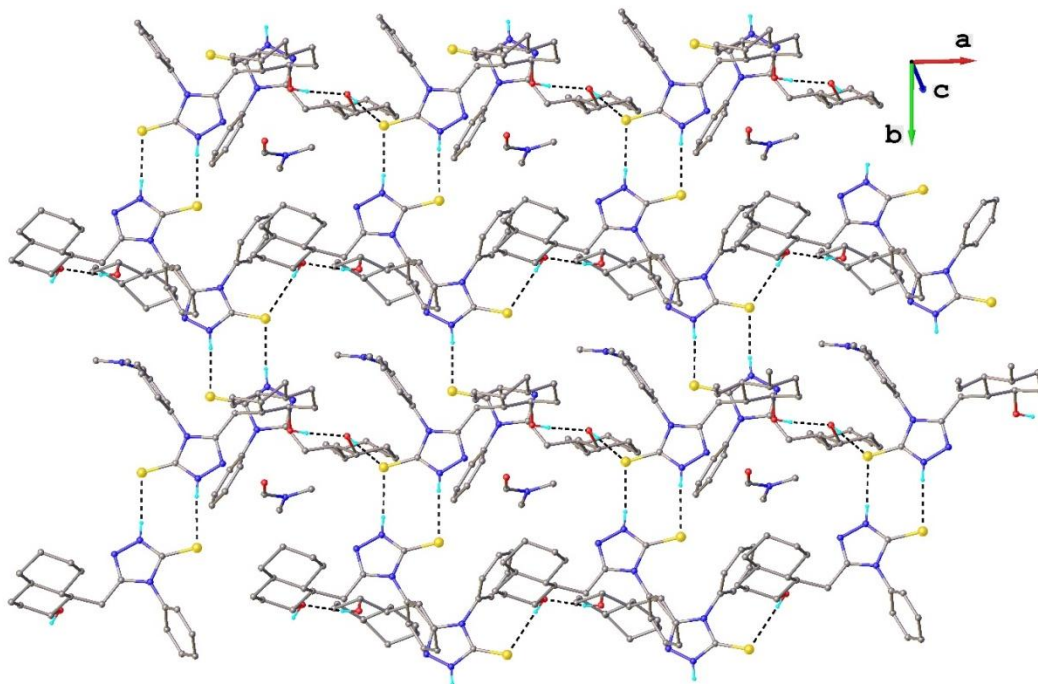
Fig. 4.6. Structura moleculară a compușilor **382c** și **383d**. Nivelul de probabilitate al elipsoizilor constituie 50%. Atomii de hidrogen sunt omiși pentru claritate.

Ambii compuși au o structură cristalină moleculară și s-au cristalizat ca enantiomeri puri în grupul spațial $P2_12_12_1$ al sistemului ortorombic. Partea asimetrică a compusului **382c** include două entități cristalografice independente (notate ca molecule A și B), dar entități neutre din punct de vedere chimic cu o moleculă de solvent-DMF.

Așa cum era de așteptat, parametrii geometrici ai acestor două molecule sunt foarte apropiați, acest fapt este demonstrat de valorile distanțelor și unghiurilor de legătură. De exemplu, în Figura 4.6 este prezentă doar structura moleculei A. Structura cristalină a celui de-al doilea compus este constituită din moleculele de **383d**, DMF co-cristalizat și molecule de apă în raport 1: 1: 1.

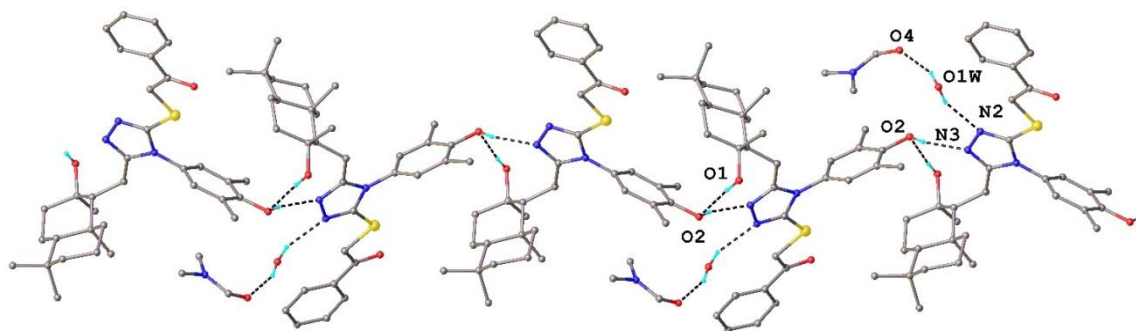
Interacțiunea între moleculele A și B în rețeaua cristalină a compusului **382c** este realizată prin intermediul legăturilor de hidrogen intermoleculare O–H···O, O–H···S și N–H···S ce formează rețeaua supramoleculară bidimensională, care se împachetează în paralel cu planul 110. Lanțul supramolecular unidimensional este prezentat în Figura 4.7.

Structura cristalină a compusului **383d** poate fi caracterizată prin ambalarea lanțurilor infinite care se formează de-a lungul direcției 010. Așa cum se arată în Figura 4.8, aceste lanțuri supramoleculare, care implică moleculele de DMF și apă, sunt construite prin legături intermoleculare de hidrogen O–H···O și O–H···N.



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

Fig. 4.7. Rețeaua supramoleculară 2D din structura cristalină a compusului **382c** văzută de-a lungul axei *c*. Atomii de H care nu sunt implicați în legăturile de hidrogen și grupările metil sunt omise.



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

Fig. 4.8. Structura supramoleculară consolidată prin legături de H în structura cristalină a compusului **383d**.

Astfel, în premieră, în bază de (-)-sclareol **16**, prin intermediul (+)-sclareolidei **26** au fost realizate sinteze eficiente ale hibridilor homodrimanici cu fragment hidrazincarbotioamidic sau inel 1,2,4-triazolic. Produsele au fost obținute cu randamente înalte, atât prin metode clasice, cât și prin iradierea cu microunde. Hibridii moleculari **381c** și **382d** au demonstrat proprietăți antifungice și antibacteriene excelente, iar hibridii moleculari **381c,d** activitate citotoxică

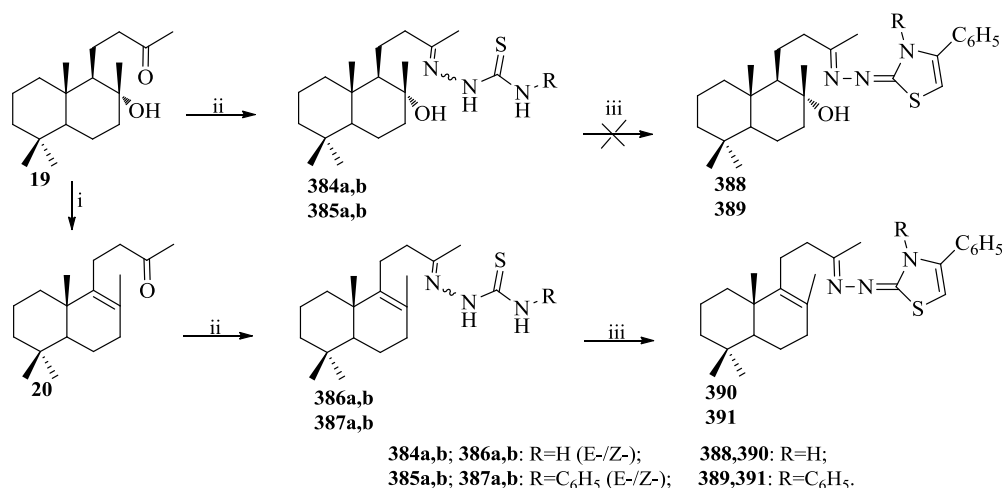
moderată. Rezultatele testărilor hibridilor moleculari și corelațiile structură-activitate sunt raportate în [Capitolul VI](#).

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

Compușii care conțin fragmente tiosemicarbazonice prezintă, de asemenea, spectre largi de proprietăți farmacologice inclusiv cea antitumorală, antifungică, antibacteriană, antivirală, antimalarică etc. [43-45]. Tiosemicarbazonele sunt intermediari importanți în sinteza compușilor cu fragmente 1,3-tiazolice.

În literatura de specialitate sunt puține mențiuni despre sinteza terpenoidelor cu fragmente 1,3-tiazolice și evaluarea activității lor biologice [48, 338-340].

În continuare vor fi descrise datele referitoare la sinteza compușilor dinorlabdanici cu fragmente tiosemicarbazonice și 1,3-tiazolice, care au fost sintetizați conform [Figurii 4.9](#) [339].



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

ii) NH₂NHCSNH₂ sau NH₂NHCSNHC₆H₅, EtOH, 60°C, 8-24 ore, 60-80°C, 75-93%;

iii) C₆H₅COCH₂Br, EtOH, t.c., 8-14 ore, 58-67%.

Fig. 4.9. Sinteza compușilor dinorlabdanici cu fragment 1,3-tiazolic.

În calitate de material inițial pentru sinteza acestor compuși a servit (-)-sclareolul **17**, care fiind oxidat cu KMnO₄ a produs 8 α -hidroxi-15,16-dinorlabd-13-ona **19** cu randament de 90% [49]. În rezultatul reacției hidroxiketonei **19** cu trimetilsililmetansulfonat MeSO₃SiMe₃ în MeCN s-a obținut 15,16-dinorlabd-8(9)-en-13-ona **20** cu un randament de 80% ([Figura 4.9](#)) [50].

În continuare, reacțiile cetonelor **19** și **20** cu tiosemicarbazida sau 4-feniltiosemicarbazida (în raport molar de 1:1.1) au condus la compușii dinorlabdanici cu fragmente tiosemicarbazonice **384a,b–387a,b** [339], toți obținuți ca amestecuri de izomeri geometrici.

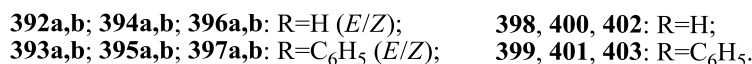
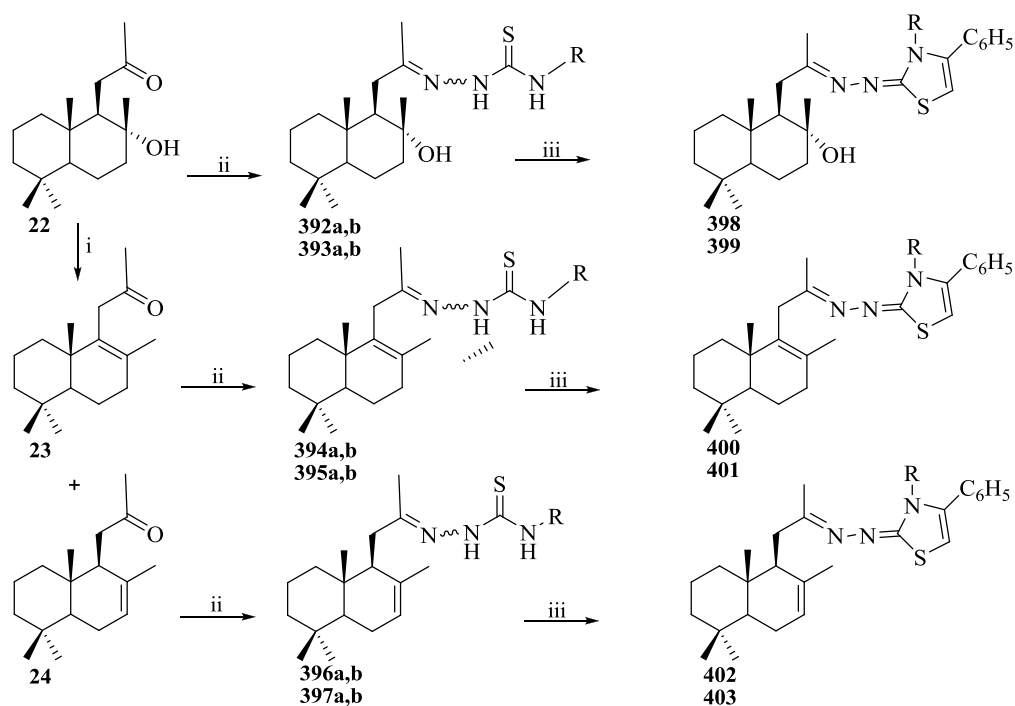
În *spectrele IR* ale tiosemicarbazonelor **384a,b–387a,b** sunt prezente maximele de absorbție caracteristice grupelor imine la 1594-1587 cm⁻¹, tiocarbonil la 1270–1266 cm⁻¹, amine la 3424–3414 cm⁻¹ și 3296–3251 cm⁻¹, iar în cazul tiosemicarbazonelor **384a,b** și **387a,b** mai sunt prezente benzile de absorbție caracteristice inelului aromatic legat de fragmentul tiosemicarbazonic la 1526, 1524 și 692 cm⁻¹. *Spectrele ¹H RMN* confirmă structura acestor

compuși prin semnalele singlet ale protonilor metilici C₁₄, C₁₇, C₁₈, C₁₉ și C₂₀ în intervalul 2.09-0.74 ppm, iar cele ale tiosemicarbazonei **384a,b** și **386a,b** prin singletele protonilor aminici din fragmentul tiosemicarbazonic la 8.58-6.22 ppm, iar în cazul compușilor **385a,b** și **387a,b** prin semnale dublet și triplet ale protonilor aromatici la 7.76-7.19 ppm. Datele spectrale sunt completate de *spectrele carbonice* ale compușilor **384a,b-387a,b** prin semnalele carbonilor tiocarbonilici la 180.1-175.9 ppm, iar semnalele carbonilor din inelul aromatic din regiunea 138.3-124.0 ppm confirmă structura compușilor **385a,b** și **387a,b**.

Interacțiunea tiosemicarbazonei **386a,b** și **387a,b** cu 2-bromoacetofenona în EtOH (în raport molar de 1:1) a condus la compușii dinorlabdanici **390** și **391** cu fragmente 1,3-tiazolice [339]. Totuși unele tentative de a obține compușii **388** și **389** prin heterociclizarea tiosemicarbazonei **384a,b** și **385a,b** cu 2-bromoacetofenona nu s-a încununat cu succes.

În *spectrele IR* ale compușilor **390** și **391** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei >C=N- la 1614 și 1613 cm⁻¹, și ≥C-S- la 754 cm⁻¹. *Spectrele protonice* includ semnalele singlet ale protonilor metilici C₁₄, C₁₇, C₁₈, C₁₉ și C₂₀ în intervalul 2.16-0.81 ppm, multipletele protonilor aromatici în intervalul 7.68-7.05 ppm și semnalele singlet ale protonului din C₅ la 6.73 și 6.52 ppm, iar spectrul compusului hibrid **390** mai include și singletul larg al protonului aminic la 12.26 ppm. În *spectrele* ¹³C *RMN* ale compușilor **390** și **391** se evidențiază semnalele atomilor de carbon tiazolici de la 169.8-100.9 ppm, iar cele ale atomilor de carbon aromatici sunt localizați în regiunea 138.1-125.6 ppm.

Compușii trinorlabdanici cu fragmente tiosemicarbazonice și 1,3-tiazolice au fost sintetizați pornind de la sclareolida **25** comercial disponibilă, care prin reacția cu MeLi a format 8α-hidroxi-14,15,16-trinorlabd-12-ona **22**, cu un randament de 65%, conform metodei publicate [51]. Tratarea hidroxiketonei **22** cu MeSO₃SiMe₃ în MeCN în condițiile descrise [50] a condus la un amestec de 14,15,16-trinorlabd-8(9)-en-13-one **23** și 14,15,16-trinorlabd-7(8)-en-13-one **24**, cunoscute, (în raport de 4:1) cu randament total de 91%, care au fost separate cu succes folosind cromatografia pe coloană cu silicagel (Figura 4.10).



Reagenți și condiții de reacție: i) MeSO₃SiMe₃, MeCN, t.c., 15 min., 91%;
 ii) NH₂NHCSNH₂ sau NH₂NHCSNHC₆H₅, EtOH, 60°C, 8-24 ore, 60-80°C, 65-83%;
 iii) C₆H₅COCH₂Br, EtOH, t.c., 8-24 ore, 52-66%.

Fig. 4.10. Sinteza compușilor trinorlabdanici cu fragment 1,3-tiazolic.

Reacțiile compușilor **22-24** cu tiosemicarbazidă sau 4-feniltiosemicarbazidă (în raport molar de 1:1.1) au produs compuși trinorlabdanici cu fragmente tiosemicarbazonice **392a,b-397a,b** [339], toți obținuți ca amestecuri de izomeri geometrici. Tiosemicarbazonile au fost utilizate în reacțiile ulterioare fără separare, deoarece se cunoaște, că izomerul *Z*- pe durata reacției se transformă în izomerul *E*- mai stabil.

În rezultatul reacțiilor dintre tiosemicarbazonile **392a,b-397a,b** cu 2-bromoacetofenona în EtOH (în raport molar de 1:1) s-au format compuși trinorlabdanici **398-403** cu fragmente 1,3-tiazolice cu randamente de 52-66% [339].

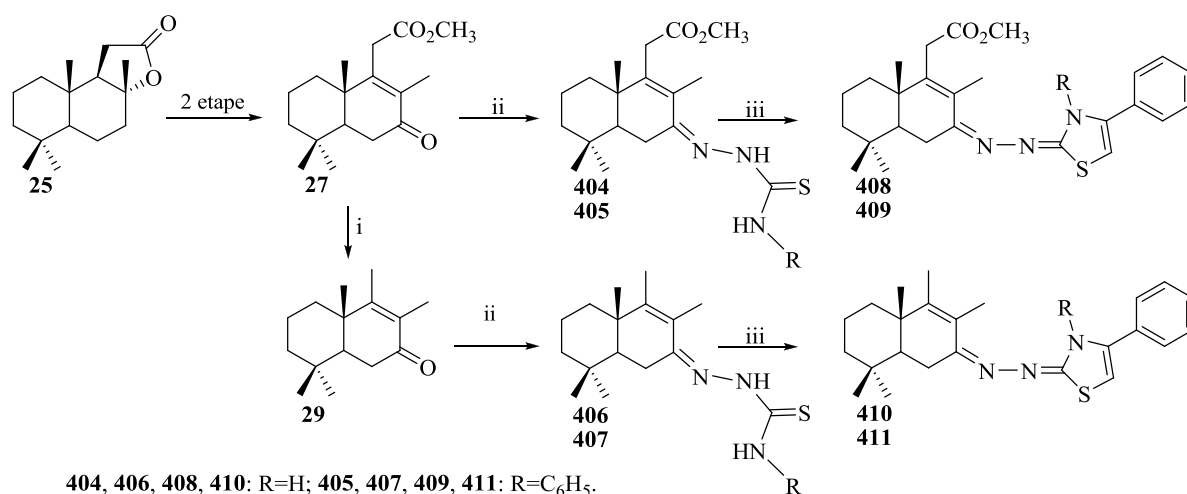
În spectrele IR ale compușilor **398-403** se evidențiază maximele de absorbție caracteristice grupărilor >C=N- la 1679-1602 cm⁻¹, ≥C-S- în regiunea 754-724 cm⁻¹ și cele caracteristice inelelor aromatice în intervalul 754-650 cm⁻¹. Spectrele protonice confirmă structurile tiazolilor **398-403** prin semnalele singlet ale protonilor metilici C₁₇, C₁₈, C₁₉ și C₂₀ localizate la 1.67-0.66 ppm, dubletele și tripletele protonilor aromatici la 7.90-7.09 ppm, iar singletele din regiunea 6.84-6.09 ppm confirmă prezența protonului din poziția C₅ al fragmentul tiazolic. În spectrele tiazolilor **398** și **399** sunt prezente semnalele singlet largi ale protonilor hidroxilici la 4.27 ppm, iar în spectrul tiazolilor **402** și **403** semnalele singlet de la 5.48 și 5.43 ppm confirmă prezența legăturii duble Δ^{7,8}. Spectrele ¹³C RMN ale compușilor **398-403** includ semnale atomilor C₂ din inelul tiazolic la 170.0-169.5 ppm, C₄ în intervalul 151.0-139.9 și C₅ 103.3-100.5 ppm confirmă

prezența fragmentului tiazolic, iar prezența atomilor din inelele aromatice este confirmată de semnalele din intervalul 138.2-125.6 ppm. În spectrele tiazolilor **400** și **401** sunt prezente semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți C₈ la 129.2 și 128.9 ppm, C₉ la 136.5 și 135.6 ppm, iar în cele ale tiazolilor **402** și **403** sunt prezente semnalele atomilor de carbon C₇ la 122.5 și 121.7 ppm, și C₈ la 135.8 și 134.9 ppm.

7-Oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8-en-12-oiatul de metil **27** este un intermediar important în sinteza compuși tetra- și pentanorlabdanici cu fragmente tiosemicarbazonice și 1,3-tiazolice. Sintonul **27** a fost obținut din (+)-sclareolida **25** în două etape cu un randament total de 60% [54]. Cetoesterul **27** a fost transformat în drim-8(9)-en-7-ona **29** cu un randament de 98% prin reacția de decarboxilare într-un amestec de KOH în EtOH timp de 3 ore (Figura 4.11) [215]. Compușii tetra- și pentanorlabdanici **404–407** cu fragmente tiosemicarbazonice au fost obținuți conform metodei descrise anterior [341], pornind de la cetonele **27** și **29** și tiosemicarbazida sau 4-feniltiosemicarbazida într-un raport molar de 1:1.1.

În spectrele IR ale tiosemicarbazonelor **404–407** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice pentru grupele amină la 3507-3151 cm⁻¹, tiocarbonil la 1258-1242 cm⁻¹ și ≥C-N la 1594-1556 cm⁻¹. De asemenea, spectrul include benzile de absorbție caracteristice grupei esterice la 1720-1733 și 1167-1161 cm⁻¹, iar în cazul compușilor **406** și **407** sunt prezente și benzile de absorbție caracteristice inelului aromatic legat de fragmentul tiosemicarbazonic la 1531-1516, 838 și 696 cm⁻¹. Spectrele protonice ale tiosemicarbazonelor **404–407** confirmă structura acestora prin semnalele singlet ale protonilor din grupele amine în intervalul 9.39-6.62 ppm. În cazul tiosemicarbazonelor **404** și **405** sunt prezente semnalele singlet ale grupelor metil esterice la 3.67 și 3.70 ppm, singletele protonilor metilici C₁₂, C₁₃, C₁₄ și C₁₅ în regiunea 1.89-0.90 ppm, și dubletele de dublete ale protonilor C₁₁ la 3.20-3.22 ppm. În cazul tiosemicarbazonelor drimanice **405** și **407** sunt prezente singletele protonilor metilici C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄ și C₁₅ în regiunea 0.89-1.80 ppm, iar semnalele dublet și triplet din regiunea 7.67-7.21 ppm confirmă prezența protonilor aromatici în moleculele compușilor **405** și **407**. Spectrul ¹³C RMN completează datele spectrale ale compușilor **404–407** prin semnalele carbonilor tiocarbonilici la 178.7-175.8 ppm. Spectrele compușilor homodrimanici **404** și **405** includ semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți C₇ (150.7 și 149.8 ppm), C₈ (129.0 și 128.9 ppm), C₉ (149.2 și 149.3 ppm), C₁₂ (171.6 și 171.5 ppm), ale celor din grupele metil C₁₃ (13.6 și 13.2 ppm), C₁₅ (32.5 și 32.6 ppm), C₁₄ (21.2 ppm), C₁₆ (18.4 și 18.5 ppm) și din grupele esterice (52.1 ppm). În spectrele compușilor pentanorlabdanici **406** și **407** se evidențiază semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți C₇ (154.2 ppm), C₈ (124.6 și 124.5 ppm), C₉ (151.5 ppm) și ale celor din grupele metil C₁₁ (13.2 ppm), C₁₂ (14.3 ppm), C₁₃ (21.2 ppm), C₁₄ (32.6 ppm) și C₁₅ (17.8 ppm). Prezența semnalelor în regiunea 138-123 ppm confirmă prezența inelelor aromatice în moleculele compușilor **405** și **407**.

Reacțiile ulterioare ale tiosemicarbazonelor **404–407** cu 2-bromoacetofenona (în raport de 1:1) [339] au condus la 1,3-tiazolii **408–411** cu randamente de 75-83%. Structurile tuturor compușilor noi sintetizați au fost confirmate prin metode spectrale (IR, ^1H , ^{13}C și ^{15}N RMN).



Reagenți și condiții de reacție: i) KOH, EtOH, reflux, 3 ore, (sau MW, 1.5 ore), 98%;
 ii) NH₂NHCSNH₂ sau NH₂NHCSNHC₆H₅, EtOH, 60°C, 24 ore, 71-83%;
 iii) C₆H₅COCH₂Br, EtOH, t.c., 4-6 ore, 81-90%.

Fig. 4.11 Sinteza hibrizilor moleculari tetra- și pentanorlabdanici cu fragment 1,3-tiazolic.

În *spectrele IR* ale tiazolilor **408-411** se evidențiază benzile de absorbție caracteristice grupelor $>\text{C}=\text{N}$ - la 1623-1575 cm^{-1} , $>\text{C}=\text{S}$ în intervalul 753-731 cm^{-1} și benzile de absorbție caracteristice inelelor aromatice în regiunea 692 cm^{-1} . În *spectrele tiazolilor homodrimanici 408 și 409* sunt prezente benzile de absorbție caracteristice pentru grupele carbonil la 1730-1733 și 1162-1159 cm^{-1} , iar în cele ale compușilor **408 și 410** benzile de absorbție caracteristice grupelor N-H în regiunea 3140-3113 cm^{-1} . *Spectrele ^1H RMN* ale tiazolilor **408-411** includ semnalele dublet și triplet ale protonilor aromatici la 7.72-7.10 ppm, și singletul protonilor din poziția C_{5'} al inelului tiazolic la 6.76-6.13 ppm. În *spectrele tiosemicarbazonelor 408 și 409* sunt vizibile semnalele singlet ale protonilor esterici la 3.70 și 3.68 ppm, singletele protonilor metilici C₁₇, C₁₈, C₁₉ și C₂₀ la 1.88-0.83 ppm și dubletele de dublete ce aparține protonilor metilenici C₁₁ la 3.19-3.22 și 3.30-3.31 ppm. *Spectrele tiosemicarbazonelor pentanorlabdanice 410 și 411* includ singletele protonilor metilici C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄ și C₁₅ în intervalul 1.78-0.83 ppm, iar semnalele singlet de la 12.66-8.77 aparțin protonilor aminici din inelele tiazolice ale compușilor **408 și 410**. *Spectrele ^{13}C RMN* confirmă structura compușilor **408-411** prin semnalele carbonilor $>\text{C}=\text{N}$ la 169.5, 169.1, 168.3 și 167.8 ppm, cele a atomilor C₄ la 140.4, 140.2, 140.0 și 140.7 ppm și C₅ 101.6, 100.7, 101.0 și 102.2 ppm din inelul tiazolic și semnalele carbonilor aromatici de la 139.5-125.4 ppm. *Spectrele compușilor tetranorlabdanici 408 și 409* includ semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți C₈ (128.5 și 130.6 ppm), C₉ (151.6 și 146.1 ppm), C₁₂ (171.4 și 172.3 ppm), celor din pozițiile C₁₆ (13.3 și 13.4 ppm), C₁₅ (32.7 ppm), C₁₄ (21.4 ppm), C₁₆ (18.5 și 18.4 ppm) și carbonilor esterici la 52.1 și 51.9 ppm. În *spectrele compușilor pentanorlabdanici*

410 și **411** sunt prezente semnalele atomilor de carbon tetrasubstituiți C₈ (124.1 și 125.5 ppm), C₉ (156.7 și 162.5 ppm), dar și a celor din pozițiile C₁₁ (12.9 și 13.5 ppm), C₁₂ (14.5 și 14.3 ppm), C₁₃ (21.3 și 21.2 ppm), C₁₄ (32.8 și 32.7 ppm) și C₁₅ (18.0 și 17.9 ppm).

Astfel, în premieră, în bază de (-)-sclareol **16**, prin intermediul derivaților săi di-, tri-, tetra-, pentanorlabdanici au fost realizate sinteze eficiente, inclusiv prin metode neconvenționale, precum iradierea cu microunde, ale unor serii de hibrizi moleculari cu fragmente tiosemicarbazonice sau 1,3-tiazolice. Produsele au fost obținute cu randamente înalte, iar structura acestora a fost confirmată prin spectroscopia RMN, spectrometria de masă și difracția cu raze X pe monocristal. Hibrizii moleculari **385a,b**, **392a,b** au manifestat proprietăți antimicrobiene pronunțate, iar hibridul **408** activitate selectivă antibacteriană excelentă. Rezultatele testărilor hibrizilor moleculari și corelațiile structură-activitate sunt raportate în [Capitolul VI](#).

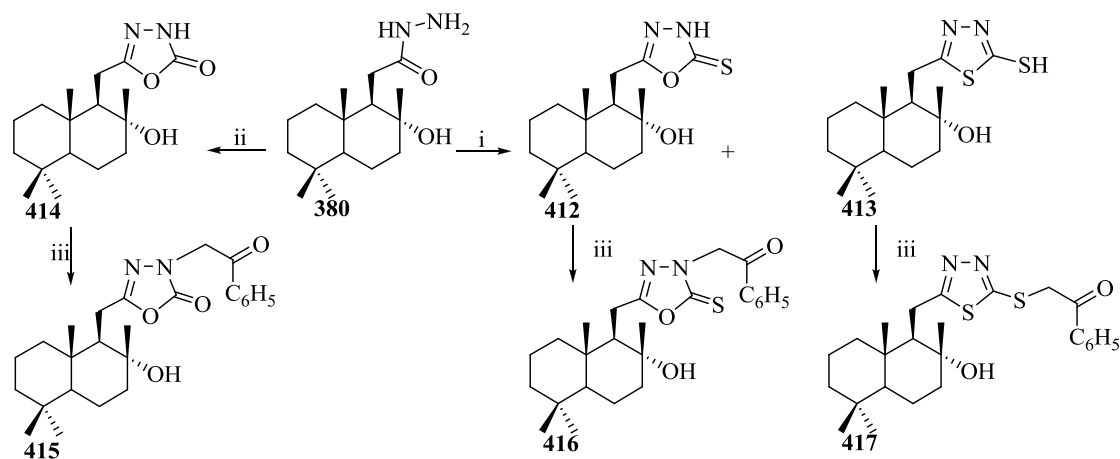
4.4. Sinteza hibrizilor moleculari tetranorlabdanici cu unități 1,3,4-oxadiazolice și 1,3,4-tiadiazolice

Necesitatea și interesul crescând pentru compuși noi și biologic activi sunt cauzate de numărul în creștere a bolilor cauzate de bacterii și ciuperci [342, 343]. O încercare de a sintetiza compuși noi bioactivi pornind de la un produs natural este o idee binevenită, deoarece astfel de substanțe chimice prezintă o toxicitate scăzută sau lipsa ei, și sunt bine tolerate de organism atunci când sunt utilizate ca medicamente.

Oxadiazolii și tiadiazolii sunt clase de heterocicli, care au atras un interes semnificativ pentru chimia medicamentelor și au o gamă largă de activități biologice precum cea antiinflamatorie, anticonvulsivantă și antibacteriană. Acestea au arătat și ei activitate antimitotică, antifungică și relaxantă musculară [40, 344-348]. Reieșind din marea semnificație medicală, au fost dezvoltate numeroase căi de sinteză ale 1,3,4-oxadiazolilor și 1,3,4-tiadiazolilor [49, 349].

În continuare, vor fi descrise sintezele unor sesquiterpenoide homodrimanice noi cu unități 1,3,4-oxadiazolice sau 1,3,4-tiadiazolice [350], evaluarea structurii și proprietăților biologice ale acestora, care sunt o continuare a cercetărilor în domeniul hibrizilor moleculari cu un potențial biologic cumulativ [55-57, 215].

2-(8 α -Hidroxidriman-9-il)acetohidrazida **380**, a fost obținută din (+)-sclareolida **25** comercială într-o etapă cu un randament de 85% conform [Figurei 4.12](#) și a servit în calitate de materie primă pentru sinteza compușilor raportați [334].



Reagenți și condiții de reacție: i) TMTD, DMF, 90°C, 1,5 ore, **412** (20-86%), **413** (5-70%);
 ii) CDI, Et₃N, THF, 0°C, 74%;
 iii) Br-acetofenona, Et₃N, acetona, 3 ore, 80-91%.

Fig. 4.12. Sinteza hibridilor moleculari cu fragmente 1,3,4-oxadiazolic și 1,3,4-tiadiazolic.

În continuare, acetohidrazida **380** a fost tratată cu disulfură de tetrametiluram (TMTD) în DMF conform procedurii cunoscute [351]. Utilizarea unei cantități crescânde de TMTD, și anume, 0,5, 1,0 și 1,5 echivalenți, a condus la 5-(8 α -hidroxidriman-11-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-tiona **412** și 5-(8 α -hidroxidriman-11-il)-1,3,4-tiadiazol-2-tiolul **413**, selectiv sau în amestec. În așa fel s-a dovedit, că raportul dintre oxadiazolul **412** și tiadiazolul **413** depinde de cantitățile de TMTD folosite în reacție (Tabelul 4.3).

Tabel 4.3. Studiul comparativ al reacției de heterociclizare a hidrazidei **380** cu TMTD.

Cantitatea de TMTD luată în reacție (eq.)	Randament (%)		
	380	412	413
0.5	46	45	-
1.0	-	86	5
1.5	-	20	70

În *spectrul IR* a oxadiazolului **412** se evidențiază benzile de absorbție caracteristice grupelor amină și hidroxil la 3372 și 3101 cm⁻¹, grupei \geq C-N la 1620 cm⁻¹, și grupei tiocarbonil la 1158 cm⁻¹. *Spectrul protonic* conține semnalele singlet al protonului aminic la 12.11 ppm și cele ale protonilor metilici C₁₂, C₁₃, C₁₄ și C₁₅ la 1.25, 0.87, 0.78 și 0.83 ppm. În *spectrul carbonic* al oxadiazolului **412** sunt prezente semnalele atomilor de carbon tiocarbonilic la 178.1 ppm și C₅ din inelul oxadiazolic la 166.1 ppm.

Isolarea 1,3,4-tiadiazolului **413** din amestecul de reacție a fost surprinzătoare, dar analiza spectrală pe deplin a confirmat structura acestuia. *Spectrul IR* al tiadiazolului **413** include benzile de absorbție caracteristice grupelor amină și hidroxil la 3385 și 3091 cm⁻¹, grupei \geq C-N la 1655 cm⁻¹, și a grupei tiocarbonil la 1054 cm⁻¹. În *spectrul protonic* sunt prezente semnalele singlet al protonului tiolic la 14.14 ppm și protonilor metilici C₁₂, C₁₃, C₁₄ și C la 1.04, 0.83, 0.76 și 0.80 ppm. *Spectrul ¹³C RMN* al tiadiazolului **413** confirmă structura sa prin semnalele atomilor de carbon din fragmentul tiadiazolic la 168.0 ppm (\geq C-S-) și 188.9 ppm (C₅). Structura și

stereochemia compusului **412** a fost confirmată definitiv prin metoda difracției cu raze X pe monocristal (Figura 4.13).

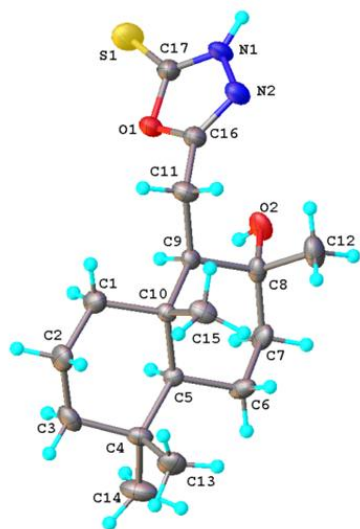
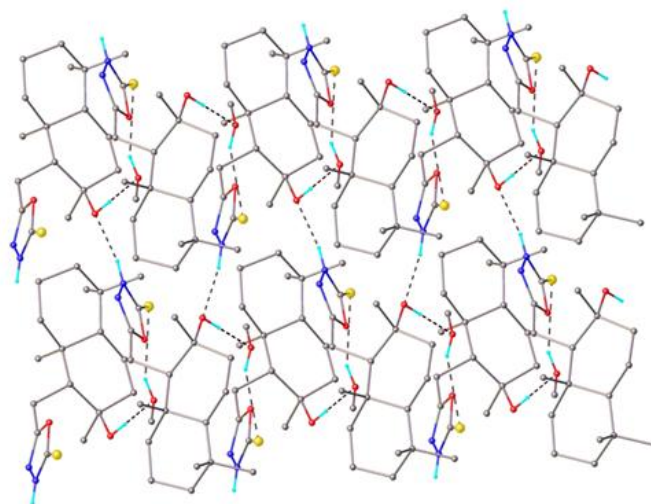


Fig. 4.13. Structura moleculară a compusului **412**. Nivelul de probabilitate al elipsoizilor termici constituie 50%.



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

Figura 4.14. Legăturile de H intermoleculare în structura compusului **412**. Atomii H care nu sunt implicați în legături de hidrogen sunt omiși pentru claritate.

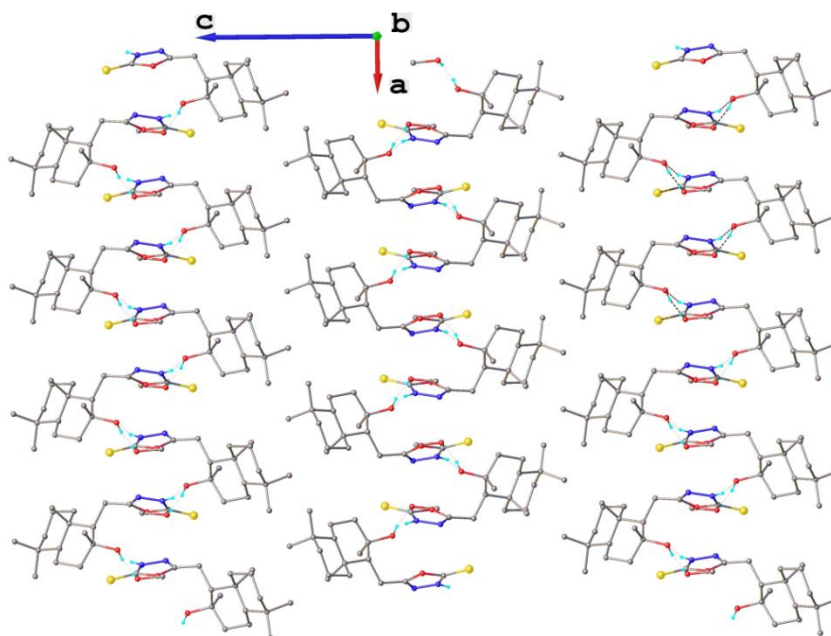


Fig. 4.15. Fragmentul structurii cristaline care prezintă împachetarea paralelă a straturilor supramoleculare 2D în compusul **412**. Atomii de H care nu sunt implicați în legături de hidrogen sunt omiși pentru claritate.

Formarea compusului **413** poate fi explicată prin mecanismul descris în Figura 4.16. TMTD interacționează cu compușii precum acetohidrazida **380** care conține gruparea amină,

formând ionul *N,N*-dimetilditiocarbamat **418** [352, 353]. Acest ion atacă ciclul 1,3,4-oxadiazolic din compusul **412**, provocând deschiderea acestuia. Apoi atomul de oxigen nucleofil din intermediarul **419** atacă atomul de carbon din fragmentul ditiocarbamat. În intermediarul nou format **420**, atomul de sulf nucleofil atacă la rândul său atomul de carbon vecin cu oxigenul și completează formarea inelului 1,3,4-tiadiazolic **413** prin eliminarea ionului *N,N*-dimetiltiocarbamat **421** (Figura 4.16).

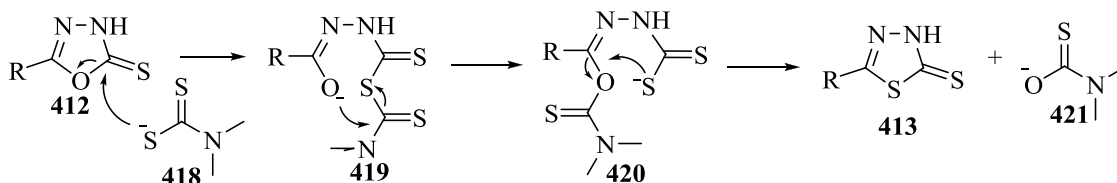


Fig. 4.16. Mecanismul probabil de formare a inelului 1,3,4-tiadiazolic.

Acetohidrazida **380** a fost tratată cu 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) în prezența de Et_3N în THF anhidru, formând 5-(8 α -hidroxidriman-11-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona **414** cu un randament de 74% [354].

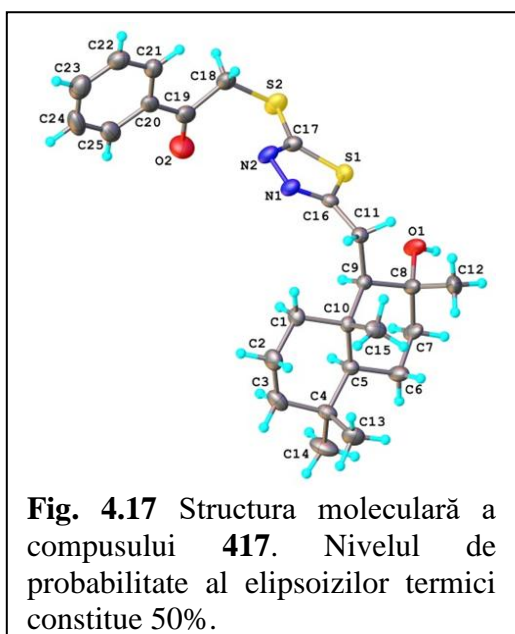
În *spectrul IR* al oxadiazolului **414** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupelor amină și hidroxil la 3330, 117 și 1197 cm^{-1} , respectiv, a grupelor carbonil la 1756 cm^{-1} și $>\text{C}=\text{N}$ la 1630 cm^{-1} . *Spectrul protonic* confirmă structura acestuia prin semnalele singlet al protonului aminic la 10.28 ppm și cele ale protonilor metilici C_{12} , C_{13} , C_{14} și C_{15} la 1.20, 0.87, 0.79 și 0.82 ppm. *Spectrul carbonic* al acestui compus include semnalele atomilor de carbon din inelul oxadiazolic la 155.8 ppm ($>\text{C}=\text{O}$) și 159.7 ppm (C_5).

În continuare, oxadiazolii **412**, **414** și tiadiazolul **413** au fost tratați cu bromoacetofenonă în Me_2CO în prezența Et_3N , formând 3-benzoilmetil-5-(8 α -hidroxidriman-11-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona **415** (80%), 3-benzoilmetil-5-(8 α -hidroxidriman-11-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-tiona **416** (91%) și 2-benzoilmetilsulfanil-5-(8 α -hidroxidriman-11-il)-1,3,4-tiadiazolul **417** (85%) [337] (Figura 4.12).

Spectrul IR al oxadiazolului **415** include maximele de absorbție caracteristice grupelor hidroxil la 3480 și 1070 cm^{-1} , $>\text{C}=\text{N}$ la 1694 cm^{-1} și carbonil la 1788 cm^{-1} , iar semnalele inelului aromatic sunt prezente la 960 cm^{-1} . *Spectrul ^1H RMN* confirmă structura compusului prin semnalele dublet ale protonilor aromatici la 7.92-7.47 ppm, tripletul protonilor metilenici din fragmentul acetofenonic la 5.10 ppm și singletele protonilor metilici C_{12} , C_{13} , C_{14} și C_{15} la 1.19, 0.87, 0.79 și 0.84 ppm. În *spectrul carbonic* al oxadiazolului **415** sunt vizibile semnalele atomului de carbon carbonilic la 191.0, C_5 oxadiazolic la 158.7 ppm și C_2 la 154.8 ppm, iar semnalelor carbonilor aromatici sunt localizați în intervalul 134.2-128.0 ppm.

În *spectrul IR* al oxadiazolului **416** se evidențiază benzile de absorbție caracteristice grupelor hidroxil la 3382 și 1066 cm^{-1} , $>\text{C}=\text{N}$ la 1582 cm^{-1} , $\text{C}=\text{S}$ la 1160 cm^{-1} și carbonil la 1680 cm^{-1} , iar cele ale inelului benzenic sunt vizibile la 940 cm^{-1} . Analiza *spectrală protonică* confirmă structura prin semnalele dublet ale protonilor aromatici la 8.05-7.58 ppm, singletele protonilor metilici C_{12} , C_{13} , C_{14} și C_{15} la 1.03, 0.85, 0.76 și 0.80 ppm, semnalul cvartet al protonilor metilenici din fragmentul acetofenonic la 5.04 ppm. *Spectrul ^{13}C RMN* confirmă structura oxadiazolului **416** prin semnalele atomilor de carbon carbonilic la 193.0 ppm, tiocarbonilic la 170.2 ppm și C_5 la 162.0 ppm, și semnalele carbonilor aromatici la 135.5-128.9 ppm.

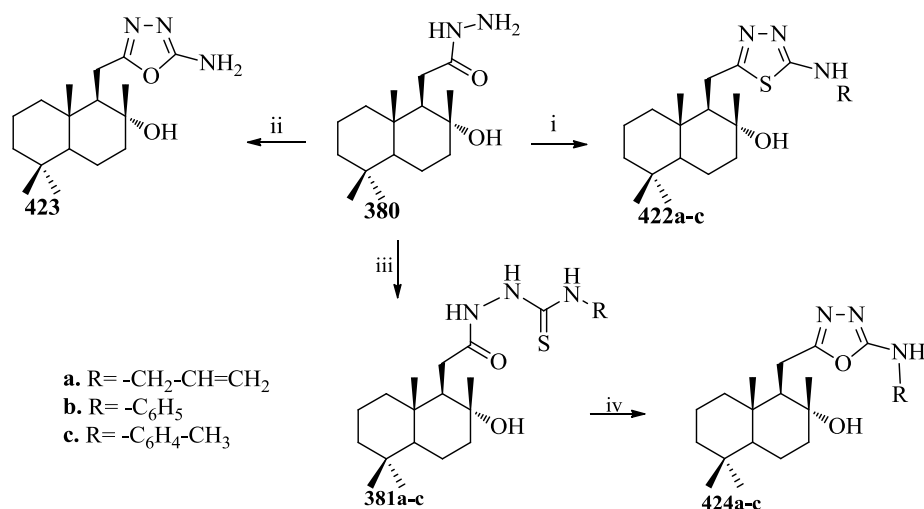
În *spectrul IR* al tiadiazolului **417** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupelor hidroxil și tiocarbonil la 3319, 1077 cm^{-1} și 775 cm^{-1} , grupei $>\text{C}=\text{N}$ la 1597 cm^{-1} și



carbonil la 1693 cm^{-1} , iar cele ale inelului aromatic sunt prezente la 994 cm^{-1} . În conformitate cu *spectrul protonic* semnalele dublet ale protonilor aromatici sunt localizate la 8.01-7.46 ppm, tripletul protonilor metilenici la 5.07 ppm și singletele protonilor metil C_{12} , C_{13} , C_{14} și C_{15} la 1.21, 0.85, 0.78 și 0.86 ppm. *Spectrul ^{13}C RMN* al acestui compus include semnalul atomului carbonilic la 192.6 ppm, cele ale carbonilor aromatici la 135.3-128.5 ppm și cele ale atomilor de carbon din ciclul tiadiazolic la 174.2 (C_5) și 163.8 ppm (C_2). Structura și stereochemia compusului **417** a fost definitiv confirmată prin metoda difracției cu raze X pe

monocristal (Figura 4.17).

În continuare [350], pentru a obține compuși terpenici cu unități 1,3,4-oxadiazolice și 1,3,4-tiadiazolice 2-aminosubstituie, hidrazida tetranorlabdanică **380** a fost tratată cu derivați izotiocianați, fără izolarea compușilor intermediari. Această reacție a fost efectuată în prezență de Et_3N în H_2O , obținându-se 2-amino-1,3,4-tiadiazolii substituiți **422a-c** cu randamente de 70–76% (Figura 4.18) [355].



Reagenți și condiții de reacție: i) R-NCS, Et₃N, H₂O, reflux, 18 ore, 70-78%; ii) CNBr, NaHCO₃, dioxan apos, 1 oră, 80%; iii) R-NCS, EtOH, t.c., 4-5 ore, 83-86%; iv) DCC, Me₂CO, MeOH, reflux, 5 ore, 76-81%.

Fig. 4.18. Sinteza compușilor homodrimanici cu fragment 2-amino-1,3,4-tiadiazolic și 2-amino-1,3,4-oxadiazolic.

În *spectrele IR* ale tiadiazolilor **422a-c** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupelor amină și hidroxil la 3417-3069 cm⁻¹, și >C-N la 1570 cm⁻¹. Spectrul compusului **422a** include de asemenea banda de absorbție caracteristică legăturii duble din radicalul alil la 1645 cm⁻¹, iar cele ale tiadiazolilor **422b** și **422c** benzile de absorbție caracteristice inelului aromatic la 1015 și 1012 cm⁻¹. *Spectrele protonice* includ semnalele singlet ale protonilor aminici la 13.5-12.3 ppm și cele ale protonilor metilici C₁₂, C₁₃, C₁₄ și C₁₅ la 1.1, 0.8, 0.7 și 0.6 ppm. În spectrul tiadiazolului **422a** sunt vizibile dubletele protonilor metilenici din radicalul alil la 5.27 și 5.12 ppm, iar în cele ale compușilor **422b-c** dubletele protonilor aromatici la 7.60-7.26 ppm și singletul protonilor grupei metil din poziția *para*- a inelului aromatic din molecula tiadiazolului **422c** la 2.42 ppm. *Spectrele ¹³C RMN* ale tiadiazolilor **422a-c** includ semnalele atomilor de carbon C₂ și C₅ din fragmentul tiadiazolic la 167-171 ppm și 154-155 ppm. Prezența radicalului alilic din molecula **422a** este confirmată de semnalele atomilor de carbon de la 130.7 și 118.2 ppm, iar cea a inelului aromatic din structurile tiadiazolilor **422b** și **422c** prin semnalele din regiunea 128-140 ppm.

În continuare, hidrazida **380** a fost tratată cu bromură de cianogen (CNBr) în dioxan apos, obținându-se 5-(8 α -hidroxidriman-11-il)-1,3,4-oxadiazol-2-amina nesubstituită **423** cu randament de 80% [354].

Spectrul IR al oxadiazolului **423** include maximele de absorbție caracteristice grupelor amină și hidroxil la 3458 cm⁻¹, 3095 și 1118 cm⁻¹, respectiv, și >C=N la 1662 cm⁻¹. În *spectrul ¹H RMN* se evidențiază semnalul singlet al protonului aminic la 6.73 ppm și singletele protonilor metilici C₁₂, C₁₃, C₁₄ și C₁₅ la 1.03, 0.84, 0.81 și 0.77 ppm. *Spectrul carbonic* al compusului **423** include semnalul atomului C₂ legat cu gruparea amino- la 161.6 ppm și C₅ la 163.5 ppm, care confirmă prezența inelului oxadiazolic.

În cazul, când hidrazida **380** a fost tratată cu aril izotiocianați substituit în EtOH s-au obținut hidrazincarbotoamidele intermediare **381a–c** cu randamente de 85–88% conform [Figurei 4.18 \[333\]](#). Datele spectrale ale hidrazincarbotoamidelor **381a–c** au fost prezentate în [Subcapitolul 4.2](#).

Fiind tratate cu *N,N'*-diciclohexilcarbodiimidă (DCC) într-un amestec de MeOH și Me₂CO, carbotoamidele **381a–c** au format sesquiterpenoidele homodrimanice cu unități 2-amino-1,3,4-oxadiazolice substituite **424a–c** cu randamente de 76–81% [\[356\]](#).

În *spectrul IR* al compușilor **424a–c** se evidențiază maximele de absorbție caracteristice grupelor amină și hidroxil în intervalul 3465-3227 cm⁻¹, și >C=N la ~1626 cm⁻¹. Spectrul compusului **424a** include de asemenea banda de absorbție caracteristică legăturii duble din radicalul alil la 1636 cm⁻¹, iar cele ale oxadiazolilor **424b** și **424c** benzile de absorbție caracteristice inelului aromatic la 1081 și 1079 cm⁻¹.

Spectrele protonice includ semnalele singlet ale protonilor aminici la 5.58, 10.28 și 10.16 ppm și cele ale protonilor metilici C₁₂, C₁₃, C₁₄ și C₁₅ la ~1.1, 0.8, 0.7 și 0.6 ppm. În spectrul tiadiazolului **424a** sunt vizibile dubletele protonilor metilenici din radicalul alil la 5.23 și 5.13 ppm, iar în cele ale compușilor **424b–c** dubletele protonilor aromatici la 7.55-6.96 ppm și singletele protonilor grupei metil din poziția *para*- a inelului aromatic din molecula tiadiazolului **424c** la 2.24 ppm. *Spectrelele ¹³C RMN* ale tiadiazolilor **424a–c** includ semnalele atomilor de carbon C₂ și C₅ din fragmentul tiadiazolic la 162-1631 ppm și 159-162 ppm. Prezența radicalului alilic din molecula **424a** este confirmată de semnalele atomilor de carbon de la 133.8 și 116.7 ppm, iar cea a inelului aromatic din structurile tiadiazolilor **424b** și **424c** prin semnalele din regiunea 117-139 ppm.

Astfel, în premieră, în bază de (-)-sclareol **16**, prin intermediul derivaților săi tetranorlabdanici au fost realizate sinteze ale hibrizilor 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 hibrizilor moleculari și corelațiile structură-activitate sunt raportate în [Capitolul VI](#). Cinci compuși din aceste serii au manifestat activitate antimicrobiană, dintre aceștia evidențiindu-se compușii **413** și **422a**, care prezintă interes pentru industria farmaceutică, iar activitatea compusului **413** a fost brevetată.

4.5. Metode de sinteză și cercetare ale unor hibridi moleculari terpeno-heterociclici

Procedura generală de obținere a 4,5,6,10,10-pentametilbiciclo[4.4.0]dec-4-en-3-unei (drim-8(9)-en-7-unei) 29 la iradiere cu MW. Respectați recomandările de la p. 96. Soluția cetoesterului **27** (1.0 g, 3.6 mmol) și KOH (4.17 g, 74.3 mmol) în EtOH (36 mL), a fost pregătită conform referinței [\[324\]](#) și turnată într-un tub de cuarț. Apoi, tubul a fost plasat într-o celulă MW și iradiat

la 240 W timp de 1.5 ore. La sfârșitul ciclului de iradiere, tubul a fost răcit până la temperatura ambiantă și scos din reactor. Amestecul de reacție a fost prelucrat folosind *Procedura standard I*. După distilarea solventului până la uscat, s-a obținut drim-8(9)-en-7-ona **29** (0.776 mg, 98.0%), compus cristalin, p.t. 51–52°C (din EP). Datele spectrale ale compusul **29** sunt în corespundere cu cele menționate în literatură [323].

Procedura generală de obținere a sesquiterpenoidelor drimanice cu unități azaheterociclice (375–379) în condiții clasice. La soluția *p*-tolil-piridazonei **374** (1 mmol per un atom de brom) în *N,N*-DMAA anhidră (1.5 mL), consecutiv, s-au adăugat K₂CO₃ (3 mmol) și prin picurare în 30 minute, la agitare, soluția uneia dintre bromurile **283**, **302**, **308**, **310** sau **311** (1 mmol) în DMAA anhidră (2 mL). Amestecurile de reacție au fost prelucrate folosind *Procedura standard II*. Produsele crude de reacție au fost purificate prin flash cromatografie pe coloană cu Si-gel (1.5 g), eluant: EP/EtOAc 13→25%, obținându-se produsele **375-379** cu randamentele indicate (Tabelul 4.1).

Procedura generală de obținere a sesquiterpenoidelor drimane cu unități azaheterociclice (375–379) la iradiere cu MW. Respectați recomandările de la p. 96. Amestecul de reacție format din soluția *p*-tolil-piridazonei **374** (1 mmol per un atom de brom) în *N,N*-DMAA anhidră (1.5 mL), K₂CO₃ (3 mmol) și una dintre bromurile **283**, **302**, **308**, **310** sau **311** (1 mmol) în DMAA anhidră (2 mL) a fost turnat într-un tub de cuarț. Tubul a fost plasat în celula MW și iradiat la 240 W timp de 20 min. După terminarea ciclului de iradiere, tubul a fost răcit la temperatura ambiantă, scos din reactor, iar amestecul de reacție prelucrat și produsele separate conform metodei de mai sus.

Metil 2-((8aS)-5,5,8a-trimetil-3-oxo-2-((6-oxo-3-(p-tolil)piridazin-1(6H)-il)metil)-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)acetat 375 (75-79%), compus uleios, $[\alpha]_D^{24} = +145.9^\circ$ (*c* 0.4, CHCl₃). *IR* (ν , cm⁻¹, peliculă): 2949, 2930, 1736, 1662, 1590, 1254, 1198, 1160, 1115, 818 cm⁻¹. *Spectrul* ¹H RMN (CDCl₃): $\delta =$ 0.92 (s, 6H, *H*-13, *H*-14), 1.14 (s, 3H, *H*-15), 1.91 (dd, 1H, *J* = 15.0, 5.0 Hz, *H*-5), 2.38 (s, 3H, *H*-7"), 2.46 (dd, 1H, *J* = 25.0, 15.0 Hz, *H*-6), 2.38 (s, 3H, *H*-7"), 2.63 (dd, 1H, *J* = 25.0, 5.0 Hz, *H*-6), 3.39 (d, 1H, *J* = 20.0 Hz, *H*-11), 3.58 (s, 3H, CO₂Me), 3.66 (d, 1H, *J* = 20.0 Hz, *H*-11), 4.95 (d, 1H, *J* = 15.0 Hz, *H*-12), 5.22 (d, 1H, *J* = 15.0 Hz, *H*-12), 6.96 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, *H*-3'), 7.21 (d, 2H, *J* = 10.0 Hz, *H*-3" și *H*-5"), 7.56 (d, 2H, *J* = 10.0 Hz, *H*-2" și *H*-6"), 7.61 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, *H*-4'). *Spectrul* ¹³C RMN (CDCl₃): $\delta =$ 198.3 (C-7), 170.3 (C-12), 164.0 (C-9), 159.7 (C-3'), 143.9 (C-6'), 139.3 (C-4"), 132.3 (C-8), 132.1 (C-1"), 129.6 (C-3" și 5"), 129.6 (C-4'), 129.5 (C-5'), 125.5 (C-2" și 6"), 52.4 (OMe), 49.7 (C-5), 45.9 (C-12), 41.1 (C-10), 40.9 (C-3), 35.2 (C-6), 35.1 (C-1), 34.7 (C-11), 33.2 (C-4), 32.4 (C-13), 21.3 (C-7"), 18.4 (C-14), 18.4 (C-2), 18.2 (C-15). *Spectrul de masă*, *m/z* (%): Calculat, 462.5876. C₂₈H₃₅O₄N₂ Găsit, 337.20026 (M⁺, -125).

1-(3-Bromometil-1,7,7-trimetil-4-oxobicyclo[4.4.0]dec-2-en-2-ilmetil)-3-(4-metilfenil)-1,6-dihidro-6-piridazinona 376 (206 mg, 51 %), compus cristalin, p.t. 76–78°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +82.42^0$ (c 1.31, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 2926, 2868, 1721, 1660, 1590, 1517, 1454, 1314, 1153, 1012, 817. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 7.69$ (d, 1H, $J = 9.68$ Hz, *H-5'*), 7.59 (d, 2H, $J = 8.24$ Hz, *H-2''* și *H-6''*), 7.24 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, *H-3''* și *H-5''*), 7.03 (d, 1H, $J = 9.64$ Hz, *H-4'*), 5.19 (d, 1H, $J = 14.64$ Hz, *H-11*), 4.87 (d, 1H, $J = 14.64$ Hz, *H-11*), 2.58 (dd, 1H, $J = 3.80, 17.76$ Hz, *H-6*), 2.46 (dd, 1H, $J = 14.16, 17.76$ Hz, *H-6*), 2.39 (s, 3H, *H-7''*), 1.81 (m, 1H, *H-5*), 1.80 (s, 3H, *H-12*), 1.16 (s, 3H, *H-15*), 0.93 (s, 3H, *H-14*), 0.89 (s, 3H, *H-13*). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): $\delta = 200.52$ (C-7), 159.94 (C-9), 159.71 (C-3'), 144.49 (C-6'), 139.83 (C-4''), 135.23 (C-8), 131.73 (C-1''), 129.83 (C-3'' și 5''), 129.76 (C-5'), 129.59 (C-4'), 125.54 (C-2'' și 6''), 50.16 (C-5), 47.02 (C-11), 41.12 (C-3), 40.71 (C-10), 35.42 (C-6), 34.99 (C-1), 33.06 (C-4), 32.56 (C-13), 21.28 (C-14), 21.24 (C-7''), 18.58 (C-15), 18.42 (C-2), 11.97 (C-12). Spectrul ¹⁵N RMN (CDCl₃): $\delta = 209.7$ și 329.6. Spectrul de masă, m/z (%): Calculat, 404.5445. C₂₆H₃₂O₂N₂. Găsit, 404.2468.

1-(2-Bromometil-1,7,7-trimetil-4-oxobicyclo[4.4.0]dec-2-en-3-ilmetil)-3-(4-metilfenil)-1,6-dihidro-6-piridazinona 377 (137 mg, 34%), compus cristalin, p.t. 88–89°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +33.63^0$ (c 0.40, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 2917, 2855, 1655, 1594, 1445, 1381, 1149, 1038, 814. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 7.61$ (d, 1H, $J = 9.64$ Hz, *H-4'*), 7.55 (d, 2H, $J = 8.24$ Hz, *H-2''* și *H-6''*), 7.20 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, *H-3''* și *H-5''*), 6.99 (d, 1H, $J = 9.64$ Hz, *H-5'*), 5.13 (d, 1H, $J = 14.32$ Hz, *H-12*), 5.05 (d, 1H, $J = 14.32$ Hz, *H-12*), 2.61 (dd, 1H, $J = 3.72, 17.60$ Hz, *H-6*), 2.44 (dd, 1H, $J = 14.20, 17.60$ Hz, *H-6*), 2.37 (3H, s, *H-7''*), 1.82 (m, 1H, *H-5*), 1.89 (s, 3H, *H-11*), 1.15 (s, 3H, *H-15*), 0.94 (s, 3H, *H-14*), 0.91 (s, 3H, *H-13*). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): $\delta = 198.25$ (C-7), 170.67 (C-9), 159.91 (C-3'), 143.82 (C-6'), 139.31 (C-4''), 132.17 (C-8), 131.86 (C-1''), 129.52 (C-3'' și C-5''), 129.41 (C-5'), 129.31 (C-4'), 125.49 (C-2'' și C-6''), 49.79 (C-5), 45.26 (C-12), 41.12 (C-3), 40.83 (C-10), 36.13 (C-6), 35.16 (C-1), 33.22 (C-4), 32.52 (C-13), 21.33 (C-14), 21.26 (C-7''), 18.59 (C-2), 17.79 (C-15), 15.22 (C-11). Spectrul ¹⁵N RMN (CDCl₃): $\delta = 211.8$ și 330.5. Spectrul de masă, m/z (%): Calculat 404.5444. C₂₆H₃₂O₂N₂. Găsit, 404.2470.

3-(4-Metilfenil)-1-1,7,7-trimetil-3-[3-(4-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidro-1-piridazinilmetil]-4-oxobicyclo[4.4.0]dec-2-en-2-ilmetil-1,6-dihidro-6-piridazinona 378. (470 mg, 80%), compus cristalin, p.t. 213–214°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{25} = +184.0^0$ (c 0.9, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 2919, 2866, 1663, 1594, 1464, 1382, 1164, 1051, 810. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 7.55$ (d, 1H, $J = 9.72$ Hz, *H-4'*), 7.36 (d, 1H, $J = 9.64$ Hz, *H-4'*), 7.47 (d, 2H, $J = 8.24$ Hz, *H-2''* și *H-6''*), 7.42 (d, 2H, $J = 8.24$ Hz, *H-2''* și *H-6''*), 7.17 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, *H-3''* și *H-5''*), 7.12 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, *H-3''* și *H-5''*), 6.89 (d, 1H, $J = 9.72$ Hz, *H-5'*), 6.71 (d, 1H, $J = 9.64$ Hz, *H-5'*), 5.30 (d, 2H, $J = 14.36$ Hz, *H-11*), 5.14 (d, 2H, $J = 14.36$ Hz, *H-11*), 5.24 (d, 2H, $J = 14.68$ Hz, *H-12*), 5.07 (d, 2H,

$J= 14.68$ Hz, $H-12$), 2.72 (dd, 1H, $J= 4.04, 18.16$ Hz, $H-6$), 2.55 (dd, 1H, $J= 14.1, 18.6$ Hz, $H-6$), 2.37 (s, 3H, $H-7''$), 2.33 (s, 3H, $H-7''$), 1.98 (dd, 1H, $J= 4.04, 14.12$ Hz, $H-5$), 1.21 (s, 3H, $H-15$), 0.95 (s, 3H, $H-14$), 0.93 (s, 3H, $H-13$). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): $\delta= 198.55$ (C-7), 163.62 (C-9), 159.30 și 159.24 (C-3'), 144.23 și 144.60 (C-6'), 139.68 și 139.20 (C-4''), 134.65 (C-8), 131.95 și 131.48 (C-1''), 129.69 (C-3'' și C-5''), 129.35 și 129.42 (ambele C-5'), 129.08 și 129.42 (ambele C-4'), 125.46 și 125.40 (ambele C-2'' și 6''), 49.55 (C-5), 47.36 (C-11), 46.18 (C-12), 41.20 (C-3), 41.04 (C-10), 35.39 (C-6), 34.74 (C-1), 33.20 (C-4), 32.57 (C-13), 21.33 (C-14), 21.20 și 21.18 (C-7' și C-7''), 19.14 (C-15), 18.35 (C-2). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): $\delta= 207.5$, 211.7 , 325.8 și 329.5 . Spectrul de masă, m/z (%): Calculat, 588.7385 . $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{N}_4$. Gasit, 402.2314 (M^+ , -186).

3-(4-Metilfenil)-1-1,7,7-trimetil-3-[3-(4-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidro-1-iridazinilmetil]-4-oxobiciclo[4.4.0]deca-2,5-dien-2-ilmetil-1,6-dihidro-6-piridazinona **379**. (452 mg, 77%), compus cristalin, p.t. $216-218^\circ\text{C}$ (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +54.04^\circ$ (c 0.1 , CHCl_3). IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 2969 , 2912 , 1652 , 1587 , 1519 , 1394 , 1279 , 1159 , 1049 , 903 , 813 . Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): $\delta= 7.57$ (d, 1H, $J= 9.72$ Hz, $H-4'$), 7.43 (d, 2H, $J= 8.0$ Hz, $H-2''$ și $H-6''$), 7.42 (d, 1H, $J= 9.72$ Hz, $H-4'$), 7.41 (d, 2H, $J= 8.0$ Hz, $H-2''$ și $H-6''$), 7.13 (d, 2H, $J= 13.32$ Hz, $H-3''$ și $H-5''$), 7.11 (d, 2H, $J= 13.32$ Hz, $H-3''$ și $H-5''$), 6.95 (d, 1H, $J= 9.72$ Hz, $H-5'$), 6.81 (d, 1H, $J= 9.72$ Hz, $H-5'$), 6.44 (s, 1H, $H-6$), 5.48 (d, 1H, $J= 14.32$ Hz, $H-12$), 5.44 (d, 1H, $J= 14.96$ Hz, $H-12$), 5.28 (d, 1H, $J= 14.16$ Hz, $H-11$), 5.28 (d, 1H, $J= 14.16$ Hz, $H-11$), 5.24 (d, 1H, $J= 14.76$ Hz, $H-11$), 2.36 (s, 3H, $H-7$), 2.31 (s, 3H, $H-7''$), 1.47 (s, 3H, $H-15$), 1.31 (s, 3H, $H-14$), 1.24 (s, 3H, $H-13$). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): $\delta= 185.47$ (C-7), 173.35 (C-5), 159.98 (C-9), 159.41 și 159.34 (ambele C-3'), 144.36 și 143.56 (ambele C-6'), 139.67 și 139.08 (ambele C-4''), 135.01 (C-8), 131.93 și 131.35 (ambele C-1''), 129.68 și 129.73 (ambele C-3'' și 5''), 129.38 și 129.34 (ambele C-4'), 129.34 și 129.14 (ambele C-5'), 125.45 și 125.43 (ambele C-2'' și 6''), 124.13 (C-6), 46.78 (C-11), 45.83 (C-12), 44.65 (C-10), 39.96 (C-3), 37.35 (C-4), 33.69 (C-1), 32.45 (C-13), 29.13 (C-14), 27.16 (C-15), 21.19 și 21.17 (ambele C-7''), 17.97 (C-2). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): $\delta= 210.9$, 209.2 , 330.3 și 327.4 . Calculat, 586.7226 . $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{N}_4$. Găsit, 402.2314 (M^+ , -184).

2-[(1R,2R,4aS,8aS)-2-Hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il]acetohidrazida **380**. Soluția formată din (+)-sclareolida **25** (250 mg, 1 mmol) și $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.45 mL, 10 mmoli) în EtOH (4 mL) a fost refluxată timp de 5 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă, iar produsul brut a fost recristalizat din EtOH, obținându-se **380** (240 mg, 85%), compus cristalin, p.t. $129-130^\circ\text{C}$ (din EtOH), $[\alpha]_D^{20} = +9.2$ (c 1.0 , CHCl_3). IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 3311 , 3281 , 2926 , 2866 , 1660 , 1613 , 1543 , 1459 , 1384 , 1121 , 1013 , 940 . Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): $\delta= 0.76$ (s, 6H, $H-18$ și $H-19$), 0.85 (s, 3H, $H-20$), 0.94 (d, 1H, $J= 11.4$ Hz, $H-5$), 1.10 (s, 3H, $H-17$), $1.20-1.30$ (m, 2H), $1.30-1.48$ (m, 4H),

1.50-1.69 (m, 2H), 1.76 (t, 1H, $J= 4.8$ Hz, $H-9$), 1.85-2.00 (m, 2H), 2.13 (dd, 1H, $J= 15.3, 4.6$ Hz, $H-11$), 2.36 (dd, 1H, $J= 15.3, 5.1$ Hz, $H-11$), 3.55 (s.l., 3H, NH_2, OH), 7.97 (s, 1H, NH). Spectrul ^{13}C RMN ($CDCl_3$) $\delta= 15.4$ (C-10), 18.4 (C-2), 20.4 (C-6), 21.6 (C-18), 23.5 (C-19), 30.3 (C-11), 33.2 (C-4), 33.3 (C-17), 38.7 (C-10), 39.3 (C-1), 41.7 (C-3), 44.3 (C-7), 56.0 (C-5), 57.8 (C-9), 73.1 (C-8), 176.3 (C=O). Spectrul ^{15}N RMN ($CDCl_3$): $\delta= 128.7$. Spectrul de masă, m/z (%): Calculat, 283.2380. $C_{16}H_{31}N_2O_2$. Găsit, 283.2386.

Sinteza hidrazincarbotioamidelor 381a–d. Metoda I. La soluția hidrazidei **380** (282 mg, 1 mmol) în EtOH (6 mL) s-a adăugat izotiocianatul substituit (1 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 4-5 ore, apoi concentrat sub presiune redusă, iar produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană Si-gel, (eluant: MeOH/ CH_2Cl_2 în gradient 2→4%). *Metoda II.* La soluția hidrazidei **380** (282 mg, 1 mmol) în EtOH (12 mL) s-a adăugat izotiocianatul substituit (1 mmol). Amestecul de reacție a fost plasat într-un tub de cuarț, plasat în celula MW și iradiat la 200 W timp de 5 min. După răcire până la temperatura camerei, amestecul a fost concentrat sub presiune redusă, iar produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel, (eluant: MeOH/ CH_2Cl_2 în gradient 2→4%). Respectați recomandările de la p. 96.

N-Alil-2-[2-[(1R,2R,4aS,8aS)-2-hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il]acetil]-hidrazin-1-carbotioamida 381a (327 mg, 86%, *Metoda I*), (332 mg, 87%, *Metoda II*), compus cristalin, p.t. 111–112°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = -1.8$ (c 0.8, $CHCl_3$). IR (ν, cm^{-1} , peliculă): 3330, 3299, 2924, 1695, 1549, 1493, 1385, 1189, 1151, 933, 794. Spectrul 1H RMN ($CDCl_3$): $\delta= 0.75$ (s, 3H, $H-19$), 0.76 (s, 3H, $H-18$), 0.85 (s, 3H, $H-20$), 0.87–1.18 (m, 3H, $H-5$), 1.20 (s, 3H, $H-17$), 1.30–1.40 (m, 2H), 1.41-1.49 (m, 2H), 1.50–1.96 (m, 4H), 1.86 (t, 1H, $J= 4.7$ Hz, $H-9$), 2.19–2.33 (m, 2H, $H-11$), 4.06-4.22 (m, 2H, $H-1'$), 5.09 (d, 1H, $J= 10.3$ Hz, $H-3'$), 5.18 (d, 1H, $J= 17.1$ Hz, $H-3'$), 5.79–5.86 (m, 1H, $H-2'$), 7.77 (s, 1H, NH), 8.65 (s, 1H, NH), 9.06 (s, 1H, NH). Spectrul ^{13}C RMN ($CDCl_3$) $\delta= 15.8$ (C-20), 18.5 (C-2), 20.3 (C-6), 21.4 (C-18), 22.9 (C-19), 30.2 (C-11), 33.2 (C-4), 33.3 (C-17), 38.4 (C-10), 39.6 (C-1), 41.6 (C-3), 44.4 (C-7), 47.1 (C-1'), 55.6 (C-5), 58.7 (C-9), 74.6 (C-8), 116.7 (C-3'), 133.4 (C-2'), 171.2 (C=O), 181.8 (C=S). Spectrul ^{15}N RMN ($CDCl_3$): $\delta= 115.2, 121.2$ și 136.0. Spectrul de masă, m/z (%): Calculat, 382.2523. $C_{20}H_{36}N_3O_2S$. Găsit, 382.2517.

2-[2-[(1R,2R,4aS,8aS)-2-Hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il]acetil]-N-fenilhidrazin-1-carbotioamida 382b, (346 mg, 83%, *Metoda I*), (355 mg, 85%, *Metoda II*), compus cristalin, p.t. 137–138°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = -13.6$ (c 1.4, $CHCl_3$). IR (ν, cm^{-1} , peliculă): 3414, 3247, 2926, 1731, 1598, 1518, 1460, 1321, 1163, 1026, 837. Spectrul 1H RMN ($CDCl_3$): $\delta= 0.71$ (s, 3H, $H-19$), 0.75 (s, 3H, $H-18$), 0.84 (s, 3H, $H-20$), 0.95–1.08 (m, 3H, $H-5$), 1.22 (s, 3H, $H-17$), 1.30–1.40 (m, 2H), 1.43–1.70 și 1.80–1.90 (m, 6H), 1.91 (t, 1H, $J= 5.9$ Hz, $H-9$), 2.30 (d, $J=$

5.2 Hz, 2H, *H*-11), 7.15 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, *H*-4'), 7.28 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, *H*-3' și 5'), 7.52 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, *H*-2' și 6'), 9.12 (s, 1H, NH), 9.18 (s, 1H, NH), 9.30 (s, 1H, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3) δ = 15.7 (C-20), 18.5 (C-2), 20.3 (C-6), 21.4 (C-18), 23.0 (C-19), 30.3 (C-11), 33.2 (C-4), 33.3 (C-17), 38.4 (C-10), 39.5 (C-1), 41.6 (C-3), 44.4 (C-7), 53.5 (C-5), 55.6 (C-9), 74.9 (C-8), 124.9 (C-2' și 6'), 125.9 (C-4'), 128.5 (C-3' și 5'), 138.1 (C-1'), 175.5 (C=O), 180.9 (C=S). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 125.4, 136.5 și 138.2. Spectrul de masă, *m/z* (%): Calculat, 418.2523. $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Găsit, 418.2523.

2-{2-[(1*R*,2*R*,4*aS*,8*aS*)-2-Hidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametildecahidronaftalen-1-il]acetil}-*N*-(*p*-tolil)-hidrazină-1-carbotioamida **381c** (366 mg, 85%, Metoda I), (380 mg, 88%, Metoda II), compus cristalin, p.t. 146–147°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20}$ = -13.7 (*c* 2.7, CHCl_3). IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 3675, 3246, 2921, 1693, 1598, 1542, 1454, 1392, 1169, 1066, 815. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.75 (s, 3H, *H*-19), 0.77 (s, 3H, *H*-18), 0.86 (s, 3H, *H*-20), 0.89–0.97 (m, 1H, *H*-5), 1.10 (s, 3H, *H*-17), 1.15–1.28 (m, 2H), 1.30–1.43 (m, 2H), 1.45–1.63 (m, 4H), 1.67–1.75 (m, 2H), 1.83 (t, 1H, *J* = 3.7 Hz, *H*-9), 2.05–2.22 (m, 2H, *H*-11), 2.28 (s, 3H, *H*-4'), 4.54 (s, 1H, OH), 7.10 (d, 2H, *J* = 9.5 Hz, *H*-3' și 5'), 7.38 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, *H*-2' și 6'), 9.40 (s, 1H, NH), 9.56 (s, 1H, NH), 9.89 (s, 1H, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3) δ = 15.7 (C-20), 18.6 (C-2), 20.4 (C-6), 21.0 (C-4'), 21.9 (C-18), 23.8 (C-19), 29.9 (C-11), 33.4 (C-4), 33.8 (C-17), 38.4 (C-10), 39.6 (C-1), 42.0 (C-3), 44.2 (C-7), 56.0 (C-5), 57.5 (C-9), 72.9 (C-8), 125.2 (C-2' și 6'), 128.9 (C-3' și 5'), 134.3 (C-4'), 137.1 (C-1'), 173.7 (C=O), 181.3 (C=S). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 124.8, 125.4 și 134.4. Spectrul de masă, *m/z* (%): Calculat, 432.2679. $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Găsit, 432.2669.

N-(4-Hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2-{2-[(1*R*,2*R*,4*aS*,8*aS*)-2-hidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametil decahidronaftalen-1-il]acetil}hidrazină-1-carbotioamida **381d** (419 mg, 91%, Metoda I), (425 mg, 92%, Metoda II), compus cristalin, p.t. 119–120°C (din MeOH). $[\alpha]_D^{20}$ = +35.0 (*c* 0.9, CHCl_3). IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 3209, 2926, 1673, 1532, 1488, 1386, 1181, 1156, 1043, 869, 753. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.75 (s, 3H, *H*-19), 0.77 (s, 3H, *H*-18), 0.86 (s, 3H, *H*-20), 0.92 (s, 1H, *H*-5), 1.08 (s, 3H, *H*-17), 1.10–1.28 (m, 4H), 1.30–1.40 (m, 2H), 1.45–1.72 (m, 4H), 1.81 (t, 1H, *J* = 5.2 Hz, *H*-9), 2.00–2.12 (m, 2H, *H*-11), 2.13 (s, 6H, *H*-3' și 5'), 4.42 (s, 1H, 8-OH), 6.95 (s, 2H, *H*-2' și 6'), 8.14 (s, 1H, 4'-OH), 9.18 (s, 1H, NH), 9.38 (s, 1H, NH), 9.81 (s, 1H, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3) δ = 15.7 (C-20), 17.1 (C-3' și 5'), 18.6 (C-2), 20.4 (C-6), 21.8 (C-18), 23.9 (C-19), 29.8 (C-11), 33.4 (C-4), 33.8 (C-17), 38.3 (C-10), 38.9 (C-1), 42.0 (C-3), 44.1 (C-7), 56.0 (C-5), 57.4 (C-9), 72.7 (C-8), 124.1 (C-3' și 5'), 125.9 (C-2' și 6'), 130.9 (C-1'), 151.1 (C-4'), 173.7 (C=O), 181.4 (C=S). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 123.4, 124.4 și 134.3. Spectrul de masă, *m/z* (%): Calculat, 462.2785. $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Găsit, 462.2776.

Sinteza 1,2,4-triazolilor **382a–d** (Metoda generală). Hidrazincarbotioamidele **381a–d** (1 mmol) au fost adăugate separat, în porțiuni, la soluția apoasă de NaOH (de 8%, 2 mL), iar amestecul de

reacție obținut a fost încălzit la 70°C timp de 2-3 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul a fost acidulat cu HCl (de 10%) până la pH 2–3. Precipitatul format a fost filtrat și purificat prin cromatografie pe coloană cu Si-gel, (eluant: MeOH/CH₂Cl₂ în gradient 2→3%).

4-Alil-5-[[*(1R,2R,4aS,8aS)*-2-hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona **382a** (302 mg, 83%), compus cristalin, p.t. 93–94°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +24.3$ (c 3.8, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 3147, 2925, 1571, 1443, 1349, 1254, 1084, 936, 911, 760. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 0.77$ (s, 3H, H-19), 0.81 (s, 3H, H-18), 0.86 (s, 3H, H-20), 0.89-1.17 (m, 3H, H-5), 1.22 (s, 3H, H-17), 1.24-1.39 (m, 4H), 1.40–1.60 (m, 2H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.90-1.97 (1H, m), 2.15 (t, 1H, J= 4.4 Hz, H-9), 2.53 (dd, 1H, J= 18.0, 4.4 Hz, H-11), 2.85 (dd, 1H, J= 17.1, 4.6 Hz, H-11), 4.67 (dd, 1H, J= 16.3, 5.1 Hz, H-1'), 4.76 (dd, 1H, J= 16.2, 4.8 Hz, H-1'), 5.11 (d, 1H, J= 17.2 Hz, H-3'), 5.27 (d, 1H, J= 10.4 Hz, H-3'), 5.84–5.91 (m, 1H, H-2'). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃) $\delta = 15.3$ (C-20), 18.3 (C-2), 20.4 (C-6), 21.4 (C-19), 21.5 (C-11), 23.7 (C-18), 33.2 (C-4), 33.3 (C-17), 38.9 (C-10), 39.4 (C-1), 41.6 (C-3), 44.2 (C-7), 45.9 (C-1'), 55.7 (C-5), 57.2 (C-9), 73.8 (C-8), 118.2 (C-3'), 130.8 (C-2'), 154.9 (C-5 triazol), 167.1 (C=S). Spectrul ¹⁵N RMN (CDCl₃): $\delta = 174.9$ și 269.2. Spectrul de masă, m/z (%): Calculat, 364.2417. C₂₀H₃₄N₃OS. Găsit, 364.2414.

5-[[*(1R,2R,4aS,8aS)*-2-Hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il]metil]-4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona **382b** (304 mg, 76%), compus cristalin, p.t. 189–190°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +67.8$ (c 2.1, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 3175, 2923, 1592, 1571, 1497, 1467, 1322, 1016, 938, 770, 691. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 0.66$ (s, 3H, H-19), 0.73 (s, 3H, H-18), 0.85 (s, 3H, H-20), 0.86-1.05 (1H, H-5), 1.08 (s, 3H, H-17), 1.18-1.40 (m, 4H), 1.47 (t, 2H, J= 12.6 Hz), 1.65 (d, 1H, J= 12.0 Hz), 1.90 (d, 1H, J= 12.0 Hz), 1.98 (t, 1H, J= 4.4 Hz, H-9), 2.38 (dd, 1H, J= 16.3, 4.0 Hz, H-11), 2.71 (dd, 1H, J= 16.6, 5.8 Hz, H-11), 7.42 (d, 2H, J= 6.5 Hz, H-2' și 6'), 7.55-7.56 (m, 3H, H-3', 4' și 5'). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃) $\delta = 15.1$ (C-20), 18.3 (C-2), 20.3 (C-6), 21.4 (C-19), 21.7 (C-11), 23.5 (C-18), 33.2 (C-4), 33.3 (C-17), 38.7 (C-10), 39.3 (C-1), 41.6 (C-3), 44.2 (C-7), 55.6 (C-5), 58.0 (C-9), 73.8 (C-8), 128.5 (C-2' și 6'), 129.8 (C-4'), 130.1 (C-3' și 5'), 133.5 (C-1'), 155.3 (C-5 triazol), 167.0 (C=S). Spectrul ¹⁵N RMN (CDCl₃): $\delta = 186.5$ și 266.0. Spectrul de masă, m/z (%): Calculat, 400.2417. C₂₃H₃₄N₃OS. Găsit, 400.2410.

5-[[*(1R,2R,4aS,8aS)*-2-Hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il]metil]-4-(p-tolil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona **382c** (290 mg, 70%), compus cristalin, p.t. 125–126°C (din MeOH). $[\alpha]_D^{20} = +59.6$ (c 0.9, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 3171, 3036, 2923, 1587, 1570, 1516, 1463, 1416, 1334, 1320, 1293, 1160, 1014, 938, 818, 721. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 0.60$ (s, 3H, H-19), 0.72 (s, 3H, H-18), 0.82 (s, 4H, H-20 și H-5), 0.87 (s, 3H, H-17), 1.00-1.12 (m, 2H), 1.15–1.20 (m, 2H), 1.21-1.36 (m, 4H), 1.40–1.53 (m, 1H), 1.62-1.71 (m, 1H), 1.84 (t,

1H, $J= 5.2$ Hz, $H-9$), 2.23 (dd, 1H, $J= 16.0, 4.0$ Hz, $H-11$), 2.40 (s, 3H, $H-4'$), 2.51-2.59 (m, 1H, $H-11$), 4.02 (s, 1H, OH), 7.26 (d, 2H, $J= 8.2$ Hz, $H-2'$ și $6'$), 7.37 (d, 2H, $J= 8.1$ Hz, $H-3'$ și $5'$), 13.55 (s, 1H, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3) $\delta= 15.3$ (C-20), 18.4 (C-2), 20.3 (C-6), 21.3 (C-4'), 21.5 (C-11), 21.8 (C-19), 24.1 (C-18), 33.3 (C-4), 33.7 (C-17), 38.4 (C-10), 39.5 (C-1), 41.9 (C-3), 44.2 (C-7), 56.0 (C-5), 57.5 (C-9), 71.8 (C-8), 128.8 (C-2' și $6'$), 130.2 (C-3' și $5'$), 131.9 (C-4'), 139.4 (C-1'), 154.6 (C-5 triazol), 167.6 (C=S). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): $\delta= 200.1$ și 245.2. Spectrul de masă, m/z (%): Calculat, 414.2574. $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{OS}$. Găsit, 414.2585.

4-(4-Hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5-[[*(1R,2R,4aS,8aS)*-2-hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-iona **382d** (337 mg, 76%), compus cristalin, p.t. 135-136°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +63.8$ (c 0.6, CHCl_3). IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 3299, 2926, 1571, 1490, 1321, 1177, 1015, 938, 752. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): $\delta= 0.61$ (s, 3H, $H-19$), 0.72 (s, 3H, $H-18$), 0.83 (s, 4H, $H-20$ și $H-5$), 0.90 (s, 3H, $H-17$), 1.00–1.12 (m, 2H); 1.15-1.19 (m, 2H), 1.20-1.36 (m, 4H), 1.45-1.74 (m, 2H), 1.85 (t, 1H, $J= 4.4$ Hz, $H-9$), 2.21 (s, 7H, $H-3'$, $5'$ și 11), 2.48 (s, 1H, $H-11$), 4.00 (s, 1H, OH), 6.92 (s, 2H, $H-2'$ și $6'$), 8.71 (s, 1H, OH), 13.46 (s, 1H, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3) $\delta= 15.3$ (C-20), 17.0 (C-3' și $5'$), 18.5 (C-2), 20.3 (C-6), 21.4 (C-11), 21.7 (C-18), 24.0 (C-19), 33.3 (C-4), 33.8 (C-17), 38.4 (C-10), 39.4 (C-1), 41.9 (C-3), 44.3 (C-7), 56.0 (C-5), 57.5 (C-9), 71.9 (C-8), 125.4 (C-3' și $5'$), 128.5 (C-2' și $6'$), 128.6 (C-1'), 154.3 (C-4'), 155.0 (C-5 triazol), 167.6 (C=S). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): $\delta= 185.9$ și 200.5. Spectrul de masă, m/z (%): Calculat, 444.2679. $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Găsit, 444.2690.

Sinteza 1,2,4-triazolilor *S*-substituiți **383a–d** (Metoda generală). La suspensiile 1,2,4-triazolilor **382a–d** (1 mmol) în Me_2CO (5 mL) s-a adăugat Et_3N (0.13 mL, 1 mmol), apoi la soluția rezultată s-a adăugat într-o porție 2-bromoacetofenona (199 mg, 1 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2-3 ore, apoi prelucrat folosind *Procedura standard II*. Produsul de reacție brut a fost purificat prin cromatografie pe coloana cu Si-gel, (eluant: $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ în gradient 4→5%).

2-[[*(4-Alil-5-[[*(1R,2R,4aS,8aS)*-2-hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il]metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil]-1-feniletan-1-ona **383a** (380 mg, 79%), compus cristalin, p.t. 69–70°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +10.5$ (c 3.5, CHCl_3). IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 3348, 2922, 1680, 1597, 1522, 1449, 1388, 1289, 1198, 992, 911, 729, 687. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): $\delta= 0.78$ (s, 3H, $H-19$), 0.85 (s, 3H, $H-18$), 0.86 (s, 3H, $H-20$), 0.90–0.95 (m, 1H, $H-5$), 1.20 (s, 3H, $H-17$), 1.22-1.25 (m, 2H), 1.28–1.39 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 2H), 1.62–1.73 (m, 1H), 1.89-1.95 (m, 1H), 2.19 (t, 1H, $J= 4.9$ Hz, $H-9$), 2.62 (dd, 1H, $J= 16.0, 4.0$ Hz, $H-11$), 2.81 (dd, 1H, $J= 16.0, 8.0$ Hz, $H-11$), 4.59 (d, 2H, $J= 3.2$ Hz, $H-1'$), 4.84 (t, 2H, $J= 17.2$ Hz, SCH_2), 5.01 (d, 1H, $J= 17.2$ Hz, $H-3'$), 5.27 (d, 1H, $J= 10.5$ Hz, $H-3'$), 5.82-5.89 (m, 1H, $H-2'$), 7.46 (t, 2H, $J= 7.6$ Hz, $H-3'$ și $5''$), 7.59 (t, 1H, $J= 7.4$ Hz, $H-4''$), 7.98 (d, 2H, $J= 7.5$ Hz, $H-2''$ și $6''$). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3) $\delta= 15.4$ (C-20),*

18.4 (C-2), 20.5 (C-6), 20.7 (C-11), 21.4 (C-18), 23.4 (C-19), 33.2 (C-4), 33.3 (C-17), 39.0 (C-10), 39.5 (C-1), 41.6 (C-3), 42.0 (SCH₂), 44.4 (C-7), 45.8 (C-1'), 55.8 (C-5), 58.2 (C-9), 73.3 (C-8), 118.4 (C-3'), 128.5 (C-2" și 6"), 128.8 (C-3" și 5"), 130.8 (C-2'), 133.9 (C-4"), 135.2 (C-1"), 149.7 (C-3 triazol), 158.2 (C-5 triazol), 193.2 (C=O). *Spectrul ¹⁵N RMN* (CDCl₃): δ= 177.6 și 307.5. *Spectrul de masă, m/z (%)*: Calculat, 482.2836. C₂₈H₄₀N₃O₂S. Găsit, 482.2830.

2-[(5-[[[(1R,2R,4aS,8aS)-2-Hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il]metil]-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-1-feniletan-1-ona **383b** (404 mg, 78%), compus cristalin, p.t. 213–214°C (din MeOH), [α]_D²⁰ = +43.1 (c 0.5, CHCl₃). *IR* (ν, cm⁻¹, peliculă): 3349, 3055, 2915, 1679, 1597, 1525, 1497, 1450, 1382, 1343, 1189, 1161, 993, 744, 679. *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): δ= 0.68 (s, 3H, H-19), 0.72 (s, 3H, H-19), 0.82 (s, 3H, H-20), 0.87–0.92 (m, 1H, H-5), 1.00–1.09 (m, 1H), 1.12 (s, 3H, H-17), 1.15–1.19 (m, 1H), 1.20–1.33 (m, 4H), 1.35–1.51 (m, 2H), 1.55–1.62 (m, 1H), 1.88 (d, 1H, J= 12.0 Hz), 2.00 (t, 1H, J= 4.0 Hz, H-9), 2.46 (dd, 1H, J= 16.4, 3.6 Hz, H-11), 2.74 (dd, 1H, J= 16.4, 6.9 Hz, H-11), 4.86 (t, 2H, J= 17.2 Hz, SCH₂), 7.29–7.32 (m, 2H, H-2' și 6'), 7.44 (t, 2H, J= 7.6 Hz, H-3" și 5"), 7.54 (t, 2H, J= 2.5 Hz, H-3' și 5'), 7.55 (t, 1H, J= 3.0 Hz, H-4'), 7.57 (t, 1H, J= 7.3 Hz, H-4"), 7.98 (d, 2H, J= 7.4 Hz, H-2" și 6"). *Spectrul ¹³C RMN* (CDCl₃) δ= 15.2 (C-20), 18.4 (C-2), 20.4 (C-6), 20.6 (C-11), 21.4 (C-19), 23.3 (C-18), 33.2 (C-4), 33.3 (C-17), 38.8 (C-10), 39.2 (C-1), 41.2 (SCH₂), 41.6 (C-3), 44.3 (C-7), 55.7 (C-5), 58.8 (C-9), 73.3 (C-8), 127.5 (C-2' și 6'), 128.5 (C-2" și 6"), 128.8 (C-3" și 5"), 130.0 (C-3' și 5'), 130.2 (C-4'), 133.0 (C-1'), 133.9 (C-4"), 135.2 (C-1"), 150.6 (C-3 triazol), 158.5 (C-5 triazol), 193.2 (C=O). *Spectrul ¹⁵N RMN* (CDCl₃): δ= 179.2 și 304.3. *Spectrul de masă, m/z (%)*: Calculat, 518.2836. C₃₁H₄₀N₃O₂S. Găsit, 518.2830.

2-[(5-[[[(1R,2R,4aS,8aS)-2-Hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il]metil]-4-(p-tolil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-1-feniletan-1-ona **383c** (414 mg, 78%), compus cristalin, p.t. 122–123°C (din MeOH), [α]_D²⁰ = +42.3 (c 0.5, CHCl₃). *IR* (ν, cm⁻¹, peliculă): 3364, 3061, 2922, 1682, 1597, 1515, 1449, 1388, 1322, 1198, 1160, 1001, 823, 750, 688. *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): δ= 0.62 (s, 3H, H-19), 0.72 (s, 3H, H-18), 0.83 (s, 3H, H-20), 0.89 (s, 4H, H-5 și H-17), 1.00–1.10 (m, 2H), 1.11–1.20 (m, 2H), 1.21–1.32 (m, 2H), 1.35–1.44 (m, 2H), 1.50–1.71 (m, 2H), 2.03 (t, 1H, J= 5.1 Hz, H-9), 2.30 (dd, 1H, J= 16.0, 8.0 Hz, H-11), 2.41 (s, 3H, H-4'), 2.65 (dd, 1H, J= 16.0, 4.0 Hz, H-11), 4.00 (s, 1H, OH), 4.80 (t, 2H, J= 17.3 Hz, SCH₂), 7.30 (s, 2H, H-2' și 6'), 7.41 (t, 2H, J= 8.2 Hz, H-3' și 5'), 7.56 (t, 2H, J= 7.8 Hz, H-3" și 5"), 7.69 (t, 1H, J= 7.4 Hz, H-4"), 7.99 (d, 2H, J= 7.2 Hz, H-2" și 6"). *Spectrul ¹³C RMN* (CDCl₃) δ= 15.3 (C-20), 18.4 (C-2), 20.4 (C-6), 20.7 (C-11), 21.3 (C-4'), 21.8 (C-19), 24.2 (C-18), 33.3 (C-4), 33.8 (C-17), 38.6 (C-10), 39.5 (C-1), 40.4 (SCH₂), 41.9 (C-3), 44.2 (C-7), 56.0 (C-5), 58.0 (C-9), 71.9 (C-8), 127.7 (C-2' și 6'), 128.9 (C-2" și 6"), 129.3 (C-3" și 5"), 130.8 (C-3' și 5'), 131.1 (C-4'), 134.1 (C-4"), 135.8 (C-1"), 140.1 (C-1'), 148.8 (C-3 triazol), 158.1 (C-5 triazol), 193.8 (C=O). *Spectrul ¹⁵N*

RMN (CDCl₃): δ = 180.3 și 312.9. Spectrul de masă, *m/z* (%): Calculat, 532.2992. C₃₂H₄₂N₃O₂S. Găsit, 532.3000.

2-[[4-(4-Hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5-[(1*R*,2*R*,4*aS*,8*aS*)-2-hidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametil-decahidronaftalen-1-il]-metil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil]-1-feniletan 1-ona **383d**. (449 mg, 80%), compus cristalin, p.t. 105-106°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20}$ = +29.2 (*c* 0.9, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 3214, 3060, 2923, 1682, 1598, 1543, 1467, 1365, 1250, 1179, 1066, 1000, 937, 725, 685. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.63 (s, 3H, *H*-4), 0.73 (s, 3H, *H*-19), 0.83 (s, 3H, *H*-18), 0.85-0.89 (m, 1H, *H*-5), 0.92 (s, 3H, *H*-17), 1.00-1.12 (m, 2H), 1.14-1.32 (m, 4H), 1.35-1.51 (m, 4H), 2.02 (t, 1H, *J*= 5.0 Hz, *H*-9), 2.21 (s, 6H, *H*-3' și 5'), 2.26 (dd, 1H, *J*= 16.3, 5.3 Hz), 2.62 (dd, 1H, *J*= 16.3, 4.9 Hz, *H*-11), 3.98 (s, 1H, OH), 4.78 (t, 2H, *J*= 17.4 Hz, SCH₂), 6.94 (s, 2H, *H*-2' și 6'), 7.55 (t, 2H, *J*= 7.9 Hz, *H*-3" și 5"), 7.68 (t, 1H, *J*= 7.4 Hz, *H*-4"), 7.99 (d, 2H, *J*= 7.2 Hz, *H*-2" și 6"), 8.85 (s, 1H, OH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃) δ = 15.3 (C-20), 17.0 (C-3' și C-5'), 18.5 (C-2), 20.4 (C-6), 20.6 (C-11), 21.8 (C-19), 24.2 (C-18), 33.3 (C-4), 33.8 (C-17), 38.6 (C-10), 39.5 (C-1), 40.1 (SCH₂), 42.0 (C-3), 44.2 (C-7), 56.0 (C-5), 57.9 (C-9), 72.0 (C-8), 124.5 (C-1'), 126.0 (C-3' și C-5'), 127.4 (C-2' și C-6'), 128.9 (C-2" și C-6"), 129.2 (C-3" și C-5"), 134.1 (C-4"), 135.9 (C-1"), 149.1 (C-3 triazol), 154.7 (C-4'), 158.3 (C-5 triazol), 193.8 (C=O). Spectrul ¹⁵N RMN (CDCl₃): δ = 181.7 și 310.2. Spectrul de masă, *m/z* (%): Calculat, 562.3098. C₃₃H₄₄N₃O₃S. Găsit, 562.3121.

Metoda generală de obținere a derivaților tiosemicarbazonici **384a,b–387a,b**, **392a,b–397a,b** și **404–407**. La soluția uneia dintre cetonele **19**, **20**, **21–24**, **27** sau **29** (1 mmol) în EtOH (5 mL) s-a adăugat tiosemicarbazona (1.1 mmol) sau 4-feniltiosemicarbazona (1.1 mmol), iar amestecul de reacție a fost agitat la 60-80°C timp de 3-24 ore. Produsele obținute după distilarea solventului din amestecul de reacție au fost cromatografiate pe coloane cu Si-gel, (eluanți: EtOAc/EP în gradient 5→30%), obținându-se compușii **384a,b–387a,b**, **392a,b–397a,b** și **404–407**.

Amestecul inseparabil de tiosemicarbazona izomere *E*- și *Z*- **384a** și **384b** (raport 9:1). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 3424, 3251, 2923, 1587, 1500, 1458, 1387, 1266, 1068, 937, 732. Analiza elementală: Găsit, %: C, 64.51; H, 9.93; N, 11.80. C₁₉H₃₅N₃OS. Calculat, %: C, 64.54; H, 9.98; N, 11.88.

(*E*)-2-{4-[(1*R*,2*R*,8*aS*)-2-Hidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametil-decahidronaftalen-1-il]butan-2-iliden}-hidrazincarbonioamida **384a**. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.74 (s, 3H, *H*-18), 0.78 (s, 3H, *H*-19), 0.87 (s, 3H, *H*-20), 1.30 (s, 3H, *H*-17), 1.97 (s, 3H, *H*-14), 10.71, 6.22 și 7.19 (s, NH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 15.5 (C-20), 18.4 (C-2), 20.3 (C-6), 21.1 (C-11), 21.4 (C-18), 23.8 (C-17), 25.0 (C-14), 33.3 (C-19), 34.4 (C-12), 38.4 (C-10), 39.3 (C-1), 41.8 (C-3), 44.5 (C-7), 55.9 (C-5), 59.4 (C-9), 76.0 (C-8), 155.6 (C-13), 178.4 (C=S). Spectrul ¹⁵N RMN (CDCl₃): δ = 100, 168 și 299.

(Z)-2-{4-[(1R,2R,8aS)-2-Hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il]butan-2-iliden}-hidrazincarbotioamida **384b**. Spectrul 1H RMN ($CDCl_3$): δ = 0.74 (s, 3H, H-18), 0.78 (s, 3H, H-19), 0.88 (s, 3H, H-20), 1.30 (s, 3H, H-17), 1.90 (s, 3H, H-14), 6.47, 7.35 și 8.57 (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ = 15.4 (C-20), 18.5 (C-2), 20.5 (C-6), 21.1 (C-11), 21.5 (C-18), 24.1 (C-17), 25.0 (C-14), 33.4 (C-19), 34.4 (C-12), 39.1 (C-10), 39.2 (C-1), 41.9 (C-3), 44.6 (C-7), 56.0 (C-5), 60.7 (C-9), 76.2 (C-8), 154.5 (C-13), 178.8 (C=S). Spectrul ^{15}N RMN ($CDCl_3$): δ = 102, 168 și 299.

Amestec inseparabil de tiosemicarbazone izomere E/Z- **385a** și **385b** (raport 93:7). IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 3296, 2922, 1594, 1526, 1498, 1443, 1387, 1270, 1186, 1067, 936, 741. Analiza elementală: Calculat, %: C, 69.88; H, 9.15; N, 9.78. $C_{25}H_{39}N_3OS$. Găsit, %: C, 69.79; H, 9.09; N, 9.72.

(E)-2-{4-[(1R,2R,8aS)-2-Hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il]butan-2-iliden}-N-fenilhidrazincarbotioamida **385a**. Spectrul 1H RMN ($CDCl_3$): δ = 0.76 (s, 3H, H-18), 0.80 (s, 3H, H-19), 0.89 (s, 3H, H-20), 1.33 (s, 3H, H-17), 2.04 (s, 3H, H-14), 7.19 (t, 1H, J = 7.2 Hz, H-4'), 7.37 (t, 2H, J = 7.5 Hz, H-3' și 5'), 7.67 (d, 2H, J = 7.5 Hz, H-2' și 6'), 9.30 și 10.77 (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ = 15.6 (C-20), 18.5 (C-2), 20.4 (C-6), 21.4 (C-11), 21.4 (C-18), 23.9 (C-17), 25.0 (C-14), 33.3 (C-4), 33.3 (C-19), 34.6 (C-12), 38.4 (C-10), 39.4 (C-1), 41.8 (C-3), 44.5 (C-7), 55.9 (C-5), 59.5 (C-9), 75.9 (C-8), 124.1 (C-2' și 6'), 125.5 (C-4'), 128.6 (C-3' și 5'), 138.3 (C-1'), 154.6 (C-13), 175.9 (C=S). Spectrul ^{15}N RMN ($CDCl_3$): δ = 125 și 167.

(Z)-2-{4-[(1R,2R,8aS)-2-Hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il]butan-2-iliden}-N-fenilhidrazincarbotioamida **385b**. Spectrul 1H RMN ($CDCl_3$): δ = 0.76 (s, 3H, H-18), 0.80 (s, 3H, H-19), 0.89 (s, 3H, H-20), 1.33 (s, 3H, H-17), 2.06 (s, 3H, H-14), 7.19 (t, 1H, J = 7.2 Hz, H-4'), 7.37 (t, 2H, J = 7.5 Hz, H-3' și 5'), 7.67 (d, 2H, J = 7.5 Hz, H-2' și 6'), 8.54 și 9.39 (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ = 15.5 (C-20), 18.6 (C-2), 20.4 (C-6), 21.4 (C-11), 21.5 (C-18), 23.9 (C-17), 25.0 (C-14), 33.2 (C-4), 33.4 (C-19), 34.6 (C-12), 36.7 (C-10), 39.3 (C-1), 41.9 (C-3), 44.7 (C-7), 56.0 (C-5), 60.8 (C-9), 76.2 (C-8), 124.1 (C-2' și 6'), 125.8 (C-4'), 128.7 (C-3' și 5'), 138.1 (C-1'), 153.5 (C-13), 176.1 (C=S). Spectrul ^{15}N RMN ($CDCl_3$): δ = 125 și 167.

Amestec inseparabil de tiosemicarbazone izomere E/Z- **386a** și **386b** (raport 85:15). IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 3414, 3219, 2932, 1593, 1504, 1443, 1386, 1370, 1267, 1168, 1097, 1019, 967, 874, 709. Analiza elementală: Găsit, %: C, 67.96; H, 9.88; N, 12.47. $C_{19}H_{33}N_3S$. Calculat, %: C, 68.01; H, 9.91; N, 12.52.

(E)-2-{4-[(8aS)-2,5,5,8a-Tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il]butan-2-iliden}-hidrazincarbotioamida **386a**. Spectrul 1H RMN ($CDCl_3$): δ = 0.84 (s, 3H, H-20), 0.89 (s, 3H, H-19), 0.95 (s, 3H, H-18), 1.57 (s, 3H, H-17), 1.93 (s, 3H, H-14), 6.48, 7.25 și 8.58 (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ = 19.0 (C-2 și C-6), 19.5 (C-17), 20.1 (C-20), 21.7 (C-18), 24.4 (C-11), 33.2 (C-4), 33.3 (C-19), 33.6 (C-7), 37.1 (C-1), 39.1 (C-10), 39.5 (C-12), 41.7 (C-3), 51.9

(C-5), 126.9 (C-8), 139.2 (C-9), 153.5 (C-13), 179.1 (C=S). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 102, 164 și 300.

(Z)-2-{4-[(8aS)-2,5,5,8a-Tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il]butan-2-iliden}hidrazincarbonioamida **386b**. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.86 (s, 3H, H-20), 0.91 (s, 3H, H-19), 0.95 (s, 3H, H-18), 1.63 (s, 3H, H-17), 2.02 (s, 3H, H-14), 6.42, 7.22 și 8.58 (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 19.0 (C-2), 18.9 (C-6), 19.8 (C-17), 20.3 (C-20), 21.7 (C-18), 23.1 (C-11), 31.1 (C-12), 33.2 (C-19), 33.3 (C-4), 33.6 (C-7), 37.2 (C-1), 39.0 (C-10), 41.6 (C-3), 51.6 (C-5), 128.2 (C-8), 138.5 (C-9), 154.3 (C-13), 180.1 (C=S). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 102, 164 și 300.

Amestec inseparabil de tiosemicarbazone izomere E-/Z- **387a** și **387b** (raport 80:20). IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 3296, 2925, 1594, 1524, 1441, 1354, 1269, 1181, 1043, 935, 744, 692. Analiza elementală: Calculat, %: C, 72.94; H, 9.06; N, 10.21. $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{S}$. Găsit, %: C, 72.90; H, 9.02; N, 10.17.

(E)-N-Fenil-2-{4-[(8aS)-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il]butan-2-iliden}hidrazincarbonioamida **387a**. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.86 (s, 3H, H-20), 0.91 (s, 3H, H-19), 0.98 (s, 3H, H-18), 1.61 (s, 3H, H-17), 1.99 (s, 3H, H-14), 7.24 (t, 1H, J = 7.5 Hz, H-4'), 7.40 (t, 2H, J = 7.8 Hz, H-3' și 5'), 7.67 (d, 2H, J = 7.8 Hz, H-2' și 6'), 8.56 și 9.31 (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 16.0 (C-14), 19.0 (C-2 și C-6), 19.6 (C-17), 20.2 (C-20), 21.7 (C-18), 24.5 (C-11), 33.3 (C-4), 33.3 (C-19), 33.6 (C-7), 37.1 (C-12), 39.1 (C-10), 39.6 (C-1), 41.7 (C-3), 51.9 (C-5), 124.2 (C-3' și 5'), 125.9 (C-4'), 127.1 (C-8), 128.7 (C-2' și 6'), 139.1 (C-9), 152.8 (C-13), 176.1 (C=S). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 126, 162 și 298.

(Z)-N-Fenil-2-{4-[(8aS)-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il]butan-2-iliden}hidrazincarbonioamida **387b**. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.87 (s, 3H, H-20), 0.89 (s, 3H, H-19), 0.96 (s, 3H, H-18), 1.65 (s, 3H, H-17), 2.09 (s, 3H, H-14), 7.24 (t, 1H, J = 7.5 Hz, H-4'), 7.40 (t, 2H, J = 7.8 Hz, H-3' și 5'), 7.67 (d, 2H, J = 7.8 Hz, H-2' și 6'), 8.62 și 9.31 (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 19.0 (C-2), 19.0 (C-6), 19.9 (C-17), 20.3 (C-20), 21.9 (C-18), 23.2 (C-14), 23.7 (C-11), 31.3 (C-12), 33.3 (C-4), 33.3 (C-19), 33.6 (C-7), 38.7 (C-10), 39.4 (C-1), 41.6 (C-3), 51.6 (C-5), 124.0 (C-3' și 5'), 125.8 (C-4'), 127.4 (C-8), 128.7 (C-2' și 6'), 139.8 (C-9), 153.4 (C-13), 176.1 (C=S). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 126, 162 și 298.

Amestec inseparabil de tiosemicarbazone izomere E-/Z- **392a** și **392b** (raport 60:40). IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 3426, 3260, 2923, 1589, 1506, 1456, 1443, 1387, 1259, 1082, 936, 733. Analiza elementală: Calculat, %: C, 63.67; H, 9.80; N, 12.38. $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{OS}$. Găsit, %: C, 63.59; H, 9.73; N, 12.31.

(Z)-2-{1-[(1R,2R,8aS)-2-Hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il]propan-2-iliden}hidrazincarbonioamida **392a**. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.75 (s, 3H, H-18), 0.79 (s, 3H, H-19), 1.14 (s, 3H, H-17), 2.00 (s, 3H, H-13), 3.12 (s, OH), 6.67 și 7.21 (s, NH_2), 8.58 (s, NH).

Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 15.3 (C-20), 16.2 (C-13), 18.4 (C-2), 20.3 (C-6), 21.5 (C-18), 23.9 (C-17), 33.2 (C-4), 33.3 (C-19), 34.7 (C-11), 38.9 (C-10), 40.0 (C-1), 41.6 (C-3), 44.3 (C-7), 56.0 (C-5), 57.2 (C-9), 73.7 (C-8), 156.9 (C-12), 178.3 (C=S). *Spectrul* ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 103, 164 și 302.

(*E*)-2-{1-[(1*R*,2*R*,8*a*S)-2-Hidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametildecahidronaftalen-1-il]propan-2-iliden}-hidrazincarbotioamida **392b**. *Spectrul* ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.75 (s, 3H, *H*-18), 0.79 (s, 3H, *H*-19), 0.83 (s, 3H, *H*-20), 1.19 (s, 3H, *H*-17), 1.91 (s, 3H, *H*-13), 3.12 (s, OH), 6.39 și 7.13 (s, NH_2), 11.45 (s, NH). *Spectrul* ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 15.1 (C-20), 18.2 (C-2), 20.3 (C-6), 21.3 (C-18), 24.3 (C-17), 25.7 (C-13), 28.2 (C-11), 33.1 (C-4), 33.3 (C-19), 38.7 (C-10), 40.2 (C-1), 41.4 (C-3), 43.8 (C-7), 55.6 (C-5), 57.9 (C-9), 75.1 (C-8), 155.2 (C-12), 177.9 (C=S). *Spectrul* ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 101, 164 și 298.

Amestec inseparabil de tiosemicarbazone izomere *E*/*Z*- **393a** și **393b** (raport 60:40). IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 3291, 2924, 1594, 1526, 1498, 1443, 1387, 1268, 1187, 1080, 934, 744. Analiza elementală: Calculat, %: C, 69.35; H, 8.97; N, 10.11. $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{OS}$. Găsit, %: C, 69.32; H, 8.90; N, 10.08.

(*E*)-2-{1-[(1*R*,2*R*,8*a*S)-2-Hidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametildecahidronaftalen-1-il]propan-2-iliden}-*N*-fenilhidrazincarbotioamida **393a**. *Spectrul* ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.81 (s, 3H, *H*-19), 0.86 (s, 3H, *H*-20), 0.88 (s, 3H, *H*-18), 1.21 (s, 3H, *H*-17), 2.12 (s, 3H, *H*-13), 7.20 (dd, 1H, J = 16.0, 7.6 Hz, *H*-4'), 7.37 (dd, 2H, J = 16.0, 7.1 Hz, *H*-3' și 5'), 7.65 (t, 2H, J = 8.3 Hz, *H*-2' și 6'), 9.28 și 11.51 (s, NH). *Spectrul* ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 15.4 (C-20), 18.3 (C-2), 20.7 (C-6), 21.5 (C-18), 24.1 (C-17), 28.8 (C-13), 33.3 (C-4), 33.3 (C-19), 34.8 (C-11), 39.0 (C-10), 40.3 (C-1), 41.7 (C-3), 44.5 (C-7), 56.1 (C-5), 57.9 (C-9), 75.0 (C-8), 124.2 (C-2' și 6'), 125.5 (C-4'), 128.7 (C-3' și 5'), 138.1 (C-1'), 154.5 (C-12), 175.7 (C=S). *Spectrul* ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 124, 168 și 298.

(*Z*)-2-{1-[(1*R*,2*R*,8*a*S)-2-Hidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametildecahidronaftalen-1-il]propan-2-iliden}-*N*-fenilhidrazincarbotioamidă **393b**. *Spectrul* ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.81 (s, 3H, *H*-19), 0.84 (s, 3H, *H*-20), 0.89 (s, 3H, *H*-18), 1.24 (s, 3H, *H*-17), 1.97 (s, 3H, *H*-13), 7.20 (dd, 1H, J = 16.0, 7.6 Hz, *H*-4'), 7.37 (dd, 2H, J = 16.0, 7.1 Hz, *H*-3' și 5'), 7.65 (t, 2H, J = 8.3 Hz, *H*-2' și 6'), 8.59 și 9.30 (s, NH). *Spectrul* ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 15.2 (C-20), 16.1 (C-13), 18.5 (C-2), 20.3 (C-6), 21.4 (C-18), 24.4 (C-17), 28.3 (C-11), 33.2 (C-4), 33.4 (C-19), 38.8 (C-10), 40.1 (C-1), 41.5 (C-3), 43.9 (C-7), 55.6 (C-5), 57.4 (C-9), 73.8 (C-8), 124.0 (C-2' și 6'), 125.7 (C-4'), 128.6 (C-3' și 5'), 138.3 (C-1'), 156.2 (C-12), 175.6 (C=S). *Spectrul* ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 125, 164 și 295.

Amestec inseparabil de tiosemicarbazone izomere *E*/*Z*- **394a** și **394b** (raport 70:30). IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 3372, 3149, 2919, 1592, 1572, 1550, 1496, 1454, 1354, 1240, 1085, 1027, 860, 754, 696. Analiza elementală: Calculat, %: C, 67.24; H, 9.72; N, 13.07. $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{S}$. Găsit, %: C, 67.21; H, 9.68; N, 13.01.

(*E*)-2-{1-[*(8aS)*-2,5,5,8a-Tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il]propan-2-iliden}-hidrazincarbotoamida **394a**. Spectrul $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ = 0.83 (s, 3H, *H*-19), 0.88 (s, 3H, *H*-18), 0.91 (s, 3H, *H*-20), 1.52 (s, 3H, *H*-17), 1.84 (s, 3H, *H*-13), 2.97 (d, 1H, *J*= 17.1 Hz, *H*_a-11), 3.09 (d, 1H, *J*= 17.1 Hz, *H*_b-11), 6.47 și 7.23 (2H, s, NH_2), 8.60 (s, *NH*). Spectrul $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3): δ = 14.9 (C-20), 18.9 (C-6), 18.9 (C-2), 20.3 (C-17), 20.4 (C-13), 21.6 (C-18), 30.1 (C-11), 33.3 (C-7), 33.3 (C-4), 33.6 (C-19), 36.9 (C-1), 38.8 (C-10), 41.6 (C-3), 51.9 (C-5), 129.7 (C-8), 135.3 (C-9), 178.9 (C-12), 178.9 (C=S). Spectrul $^{15}\text{N RMN}$ (CDCl_3): δ = 102, 163 și 301.

(*Z*)-2-{1-[*(8aS)*-2,5,5,8a-Tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il]propan-2-iliden}-hidrazincarbotoamida **394b**. Spectrul $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ = 0.84 (s, 3H, *H*-19), 0.88 (s, 3H, *H*-18), 0.91 (s, 3H, *H*-20), 1.56 (s, 3H, *H*-17), 1.85 (s, 3H, *H*-13), 3.46 (d, 1H, *J*= 6.9 Hz, *H*_a-11), 3.50 (d, 1H, *J*= 7.0 Hz, *H*_b-11), 6.47 și 7.23 (2H, s, NH_2), 9.24 (s, *NH*). Spectrul $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3): δ = 15.2 (C-20), 18.8 (C-2), 18.8 (C-6), 20.2 (C-17), 20.4 (C-13), 23.2 (C-18), 30.1 (C-11), 33.1 (C-4), 33.1 (C-7), 33.4 (C-19), 36.1 (C-1), 38.9 (C-10), 41.5 (C-3), 51.4 (C-5), 131.2 (C-8), 135.0 (C-9), 178.7 (C=S), 178.9 (C-12). Spectrul $^{15}\text{N RMN}$ (CDCl_3): δ = 102, 162 și 300.

Amestec inseparabil de tiosemicarbazone izomere *E/Z*- **395a** și **395b** (raport 75:25). IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 3266, 2926, 1593, 1527, 1497, 1442, 1350, 1263, 1175, 1073, 935, 746, 692. Analiza elementală: Calculat, %: C, 72.50; H, 8.87; N, 10.57. $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{S}$. Găsit, %: C, 72.47; H, 8.83; N, 10.55.

(*E*)-*N*-Fenil-2-{1-[*(8aS)*-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il]propan-2-iliden}hidrazincarbotoamida **395a**. Spectrul $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ = 0.86 (s, 3H, *H*-19), 0.90 (s, 3H, *H*-18), 0.97 (s, 3H, *H*-20), 1.57 (s, 3H, *H*-17), 1.91 (s, 3H, *H*-13), 3.02 (d, 1H, *J*= 17.4 Hz, *H*-11), 3.14 (d, 1H, *J*= 17.4 Hz, *H*-11), 7.22 (d, 1H, *J*= 7.5 Hz, *H*-4'), 7.40 (d, 2H, *J*= 7.5, *H*-3' și 5'), 7.72 (d, 2H, *J*= 7.8 Hz, *H*-2' și 6'), 8.54 și 9.48 (s, *NH*). Spectrul $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3): δ = 15.4 (C-20), 18.8 (C-2), 19.0 (C-6), 20.3 (C-17), 20.4 (C-13), 21.6 (C-18), 33.2 (C-19), 33.4 (C-7), 36.3 (C-4), 36.8 (C-11), 36.9 (C-1), 38.7 (C-10), 41.6 (C-3), 52.2 (C-5), 123.2 (C-2' și 6'), 129.6 (C-8), 125.6 (C-4'), 128.7 (C-3' și 5'), 135.3 (C-9), 138.1 (C-1'), 152.0 (C-12), 175.7 (C=S). Spectrul $^{15}\text{N RMN}$ (CDCl_3): δ = 128, 165 și 298.

(*Z*)-*N*-Fenil-2-{1-[*(8aS)*-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il]propan-2-iliden}hidrazincarbotoamida **395b**. Spectrul $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ = 0.87 (s, 3H, *H*-19), 0.93 (s, 3H, *H*-18), 1.00 (s, 3H, *H*-20), 1.60 (s, 3H, *H*-17), 2.00 (s, 3H, *H*-13), 7.22 (d, 1H, *J*= 7.5 Hz, *H*-4'), 7.40 (d, 2H, *J*= 7.5 Hz, *H*-3' și 5'), 7.72 (d, 2H, *J*= 7.8 Hz, *H*-2' și 6'), 9.20 și 9.30 (s, *NH*). Spectrul $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3): δ = 15.4 (C-20), 18.8 (C-2), 19.0 (C-6), 20.3 (C-17), 20.5 (C-13), 21.6 (C-18), 33.2 (C-4), 33.2 (C-19), 33.4 (C-7), 36.2 (C-11), 36.9 (C-1), 38.9 (C-10), 41.5 (C-3), 51.4 (C-5), 123.9 (C-2' și 6'), 125.7 (C-4'), 128.6 (C-3' și 5'), 131.3 (C-8), 138.1 (C-1'), 134.9 (C-9), 152.6 (C-12), 180.1 (C=S). Spectrul $^{15}\text{N RMN}$ (CDCl_3): δ = 126, 165 și 296.

Amestec inseparabil de tiosemicarbazone izomere **396a** și **396b** *E/Z*- (raport 95:5). *IR* (ν , cm^{-1} , peliculă): 3422, 3140, 2921, 1585, 1505, 1455, 1442, 1365, 1259, 1187, 863, 729. Găsit, %: C, 67.20; H, 9.70; N, 13.04. $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{S}$. Calculat, %: C, 67.24; H, 9.72; N, 13.07.

(E)-2-[1-[(8*aS*)-2,5,5,8*a*-Tetrametil-1,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-*l*]propan-2-*iliden*]-hidrazincarbotioamida **396a**. *Spectrul* ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.81 (s, 3H, *H*-19), 0.89 (s, 3H, *H*-18), 0.91 (s, 3H, *H*-20), 1.55 (s, 3H, *H*-17), 1.96 (s, 3H, *H*-13), 5.46 (s, 1H, *H*-7), 7.22 și 6.24 (s, NH_2), 8.54 (s, NH). *Spectrul* ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 13.7 (C-20), 16.0 (C-13), 18.8 (C-2), 21.8 (C-18), 22.4 (C-17), 23.6 (C-6), 33.0 (C-4), 33.1 (C-19), 36.4 (C-10), 36.9 (C-11), 39.6 (C-1), 42.1 (C-3), 50.0 (C-9), 50.0 (C-5), 123.4 (C-7), 134.2 (C-8), 154.0 (C-12), 179.1 (C=S).

Amestec inseparabil de tiosemicarbazone izomere *E/Z*- **397a** și **397b** (raport 95:5). *IR* (ν , cm^{-1} , peliculă): 3293, 2921, 1594, 1525, 1442, 1367, 1266, 1181, 1075, 746, 692. *Analiza elementală*: Calculat, %: C, 72.50; H, 8.87; N, 10.57. $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{S}$. Găsit, %: C, 72.45; H, 8.82; N, 10.53.

(E)-*N*-Fenil-2-[1-[(8*aS*)-2,5,5,8*a*-tetrametil-1,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-*il*]propan-2-*iliden*]-hidrazincarbotioamida **397a**. *Spectrul* ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.83 (s, 3H, *H*-19), 0.90 (s, 3H, *H*-18), 0.92 (s, 3H, *H*-20), 1.60 (s, 3H, *H*-17), 2.00 (s, 3H, *H*-13), 5.49 (s, 1H, *H*-7), 7.26 (t, 1H, J = 7.3 Hz, *H*-2' și 6'), 7.41 (t, 1H, J = 7.9 Hz, *H*-2' și 6'), 7.64 (d, 1H, J = 7.6 Hz, *H*-2' și 6'), 8.58 și 9.27 (s, NH). *Spectrul* ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 13.8 (C-20), 16.2 (C-13), 18.8 (C-2), 21.9 (C-18), 22.7 (C-17), 23.6 (C-6), 33.0 (C-4), 33.2 (C-19), 36.5 (C-10), 37.1 (C-11), 39.6 (C-1), 43.0 (C-3), 50.0 (C-9), 50.4 (C-5), 123.3 (C-7), 124.2 (C-2' și 6'), 126.0 (C-4'), 128.7 (C-3' și 5'), 134.0 (C-1'), 134.0 (C-8), 153.5 (C-12), 176.0 (C=S). *Spectrul* ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 127, 166 și 296.

Metil 2-[(8*aS,Z*)-3-(2-carbamotioilhidazono)-2,5,5,8*a*-tetrametil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-*il*]acetat **404**, compus cristalin, p.t. 191–192°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20}$ = +54.9° (c 1.5, CHCl_3). *IR* (ν , cm^{-1} , peliculă): 3507, 3302, 2959, 1720, 1604, 1556, 1484, 1327, 1242, 1167, 844. *Spectrul* ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.90 (s, 3H, *H*-14), 0.91 (s, 3H, *H*-15), 0.92 (s, 3H, *H*-16), 1.80 (s, 3H, *H*-13), 3.20 și 3.28 (s, 1H fiecare, J = 16.8 Hz, *H*-11), 3.67 (s, 3H, OMe), 6.62, 7.27 și 8.79 (s, NH). *Spectrul* ^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 13.6 (C-13), 18.4 (C-16), 18.4 (C-2), 21.2 (C-14), 22.7 (C-6), 33.2 (C-4), 32.5 (C-15), 33.9 (C-11), 35.6 (C-1), 39.0 (C-10), 41.3 (C-3), 48.2 (C-5), 52.1 (OMe), 129.0 (C-8), 149.2 (C-9), 150.7 (C-7), 171.6 (C-12), 178.7 (C=S). *Spectrul* ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 293, 164 și 102. *Analiza elementală*: Calculat, %: C, 61.50; H, 8.32; N, 11.95. $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Găsit, %: C, 61.47; H, 8.29; N, 11.91.

Metil 2-[(8*aS,Z*)-2,5,5,8*a*-tetrametil-3-[2-(fenilcarbamotioil)hidazono]-3,4,4*a*,5,6,7,8,8-*a*octahidronaftalen-1-*il*]acetat **405**, compus cristalin, p.t. 80–81°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20}$ = +10.64° (c 5.8, CHCl_3). *IR* (ν , cm^{-1} , peliculă): 3283, 2928, 1733, 1594, 1516, 1443, 1321, 1258, 1163, 755. *Spectrul* ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.94 (s, 9H, *H*-14, 15 și 16), 1.89 (s, 3H, *H*-13), 3.23 (d, 1H,

$J= 16.8$ Hz, H_{a-11}), 3.32 (d, 1H, $J= 16.6$ Hz, H_{b-11}), 3.70 (s, 3H, OMe), 7.37 (dd, 2H, $J= 14.7$, 5.7 Hz, $H-3'$ și $5'$), 7.66 (d, 2H, $J= 7.6$ Hz, $H-2'$ și $6'$), 8.74 și 9.36 (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): $\delta= 13.7$ (C-13), 18.5 (C-16), 18.5 (C-2), 21.3 (C-14), 22.8 (C-6), 32.5 (C-15), 33.3 (C-4), 34.0 (C-11), 35.6 (C-1), 39.1 (C-10), 41.3 (C-3), 48.2 (C-5), 52.1 (OMe), 124.0 (C-2' și 6'), 128.9 (C-8), 128.7 (C-3' și 5'), 137.9 (C-1'), 149.3 (C-9), 149.8 (C-7), 171.5 (C-12), 175.8 (C=S). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): $\delta= 296$, 164 și 101. Analiza elementală: Calculat, %: C, 67.41; H, 7.78; N, 9.83. $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Găsit, %: C, 67.35; H, 7.70; N, 9.79.

2-[(4a*S*)-3,4,4a,8,8-Pentametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-2(1*H*)-iliden]hidrazin-carbotioamida **406**, compus cristalin, p.t. 92–93°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = -21.88^\circ$ (c 0.3, CHCl_3). IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 3417, 3151, 2931, 1733, 1599, 1518, 1418, 1161, 838. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): $\delta= 0.89$ (s, 6H, $H-13$ și $H-14$), 0.91 (s, 3H, $H-15$), 1.77 (s, 3H, $H-12$), 1.80 (s, 3H, $H-11$), 6.68, 7.26 și 8.77 (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): $\delta= 13.2$ (C-11), 14.3 (C-12), 17.8 (C-15), 18.6 (C-2), 21.2 (C-13), 22.8 (C-6), 32.6 (C-14), 33.2 (C-4), 36.4 (C-1), 38.9 (C-10), 41.5 (C-3), 48.4 (C-5), 124.5 (C-8), 151.5 (C-9), 154.2 (C-7), 178.4 (C=S). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): $\delta= 289$, 165 și 128. Analiza elementală: Calculat, %: C, 65.48; H, 9.27; N, 14.32. $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S}$. Găsit, %: C, 65.47; H, 9.24; N, 14.28.

2-[(4a*S*)-3,4,4a,8,8-Pentametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-2(1*H*)-iliden]-*N*-fenilhidrazin-carbotioamida **407**, compus cristalin, p.t. 80–81°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +10.64^\circ$ (c 5.8, CHCl_3). IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 3282, 3163, 2928, 1594, 1531, 1490, 1419, 1319, 1259, 1186, 1040, 751, 696. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): $\delta= 0.94$ (s, 6H, $H-13$ și 14), 0.95 (s, 3H, $H-15$), 1.80 (s, 3H, $H-12$), 1.82 (s, 3H, $H-11$), 7.21 (t, 1H, $J= 7.3$ Hz, $H-4'$), 7.38 (t, 2H, $J= 7.7$ Hz, $H-3'$ și $5'$), 7.67 (d, 2H, $J= 7.7$ Hz, $H-2'$ și $6'$), 8.1 și 9.39 (s, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3): $\delta= 13.2$ (C-11), 14.3 (C-12), 17.8 (C-15), 18.6 (C-2), 21.2 (C-13), 22.8 (C-6), 32.6 (C-14), 33.2 (C-4), 36.4 (C-1), 38.9 (C-10), 41.5 (C-3), 48.4 (C-5), 123.9 (C-2' și 6'), 124.6 (C-8), 125.7 (C-4'), 128.7 (C-3' și 5'), 138.1 (C-1'), 151.5 (C-9), 154.2 (C-7), 178.4 (C=S). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): $\delta= 294$, 165 și 127. Analiza elementală: Calculat, %: C, 71.50; H, 8.45; N, 11.37. $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{S}$. Găsit, %: C, 71.47; H, 8.39; N, 11.33.

Metoda generală de obținere a derivaților tiazolici **390**, **391**, **399–403** și **404–407**. La soluția uneia dintre tiosemicarbazonele **384a,b–387a,b**, **392a,b–397a,b** și **404–407** (1 mmol) în EtOH (5 mL) s-a adăugat 2-bromoacetofenona (1 mmol), iar amestecul de reacție a fost agitat la 20°C timp de 8-24 ore. Produsele obținute după distilarea solventului din amestecul de reacție au fost cromatografiate pe coloane cu Si-gel (eluanți: EtOAc/EP în gradient 2→15%), obținându-se compușii **390**, **391**, **399–403** și **404–407**.

4-Fenil-2-((*E*)-[4-[(8a*S*)-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il]butan-2-iliden]hidrazono)-2,3-dihidrotiazol **390**, compus cristalin, p.t. 182–183°C (din EtOH), $[\alpha]_D^{20} =$

+18.17° (*c* 1.3, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 3042, 2920, 1614, 1490, 1440, 1364, 1204, 1016, 754. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.81 (s, 3H, *H*-18), 0.86 (s, 3H, *H*-19), 0.93 (s, 3H, *H*-20), 1.55 (s, 3H, *H*-17), 2.16 (s, 3H, *H*-14), 6.73 (s, 1H, *H*-5'), 7.34–7.45 (m, 3H, *H*-3'', *H*-5'' și *H*-4''), 7.68 (d, 2H, *J*= 7.0 Hz, *H*-2'' și *H*-6''), 12.26 (s, NH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 18.5 (C-14), 18.9 (C-2), 19.0 (C-6), 19.5 (C-17), 20.1 (C-20), 21.7 (C-18), 24.2 (C-11), 33.3 (C-19), 33.6 (C-7), 37.1 (C-1), 39.0 (C-10), 39.2 (C-12), 41.7 (C-3), 51.9 (C-5), 100.9 (C-5'), 125.6 (C-2'' și 6''), 127.1 (C-8), 127.4 (C-1''), 129.5 (C-3'' și 5''), 130.3 (C-4''), 139.1 (C-9), 140.5 (C-4'), 162.5 (C-13), 169.8 (C-2'). Analiza elementală: Calculat, %: C, 74.43; H, 8.56; N, 9.64. C₂₇H₃₇N₃S. Găsit, %: C, 74.40; H, 8.52; N, 9.59.

3,4-Difenil-2-((*E*)-{4-[(8*a*S)-2,5,5,8*a*-tetrametil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidro-naftalen-1-il]butan-2-iliden}hidrazono)-2,3-dihidrotiazol **391**, compus cristalin, p.t. 92–93°C (din MeOH), [α]_D²⁰= +26.87° (*c* 2.5, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 2921, 1613, 1551, 1492, 1360, 1020, 815, 754. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.83 (s, 3H, *H*-18), 0.87 (s, 3H, *H*-19), 0.90 (s, 3H, *H*-20), 1.52 (s, 3H, *H*-17), 2.10 (s, 3H, *H*-14), 6.52 (s, 1H, *H*-5'), 7.05–7.55 (m, 10H, 2-C₆H₅). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 18.0 (C-14), 18.9 (C-2), 19.2 (C-6), 19.8 (C-17), 21.1 (C-20), 22.7 (C-18), 25.2 (C-11), 33.3 (C-19), 33.9 (C-7), 38.1 (C-1), 39.0 (C-10), 39.6 (C-12), 41.8 (C-3), 51.9 (C-5), 101.2 (C-5'), 127.1 (C-8), 126.9, 127.9, 128.0, 128.0, 128.1, 130.2 și 138.1 (2-C₆H₅), 138.1 (C-9), 142.5 (C-4'), 164.5 (C-4'), 167.8 (C-2'). Analiza elementală: Calculat, %: C, 77.45; H, 8.08; N, 8.21. C₃₃H₄₁N₃S. Găsit, %: C, 77.43; H, 8.06; N, 8.18.

(1*R*,2*R*,8*a*S)-2,5,5,8*a*-Tetrametil-1-((2*E*)-2-{[4-feniltiazol-2(3*H*)-iliden]hidrazono-}propil)-decahidronaftalen-2-ol **398**, compus cristalin, p.t. 142–143°C (din MeOH), [α]_D²⁰= -127.7° (*c* 0.6, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 3436, 2918, 1616, 1491, 1388, 1157, 1085, 939, 754. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.81 (s, 3H, *H*-19), 0.86 (s, 3H, *H*-18), 0.89 (s, 3H, *H*-20), 1.41 (s, 3H, *H*-17), 2.17 (s, 3H, *H*-13), 4.27 (s.l., OH), 6.65 (s, 1H, *H*-5'), 7.40–7.50 (m, 3H, *H*-3'', 4'' și 5''), 7.71 (d, 1H, *J*= 7.1 Hz, *H*-2'' și 6''), 7.90 (d, 1H, *J*= 7.1 Hz, *H*-2'' și 6''), 12.31 (s, NH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃): δ = 15.3 (C-20), 18.2 (C-2), 20.3 (C-6), 21.4 (C-19), 23.4 (C-17), 25.7 (C-13), 33.2 (C-18), 33.4 (C-4), 34.5 (C-11), 38.8 (C-10), 40.8 (C-1), 41.6 (C-3), 44.7 (C-7), 55.8 (C-5), 57.5 (C-9), 73.5 (C-8), 100.5 (C-5'), 125.6 (C-2'' și 6''), 129.1 (C-3'' și 5''), 130.1 (C-4''), 130.8 (C-1''), 163.5 (C-12), 169.5 (C-2'). Analiza elementală: Calculat, %: C, 71.03; H, 8.48; N, 9.56. C₂₆H₃₇N₃OS. Găsit, %: C, 71.00; H, 8.45; N, 9.54.

(1*R*,2*R*,8*a*S)-1-((2*E*)-2-{[3,4-Difeniltiazol-2(3*H*)-iliden]hidrazono}propil)-2,5,5,8*a*-tetrametil-decahidronaftalen-2-ol **399**, compus cristalin, p.t. 68–70°C (din MeOH), [α]_D²⁰= -160.5° (*c* 5.4, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 3429, 2922, 1622, 1570, 1541, 1493, 1357, 1071, 908, 820, 724, 696. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): δ = 0.66 (s, 3H, *H*-20), 0.77 (s, 3H, *H*-19), 0.83 (s, 3H, *H*-17), 0.94 (s, 3H, *H*-18), 2.13 (s, 3H, *H*-13), 4.27 (s.l., OH), 6.11 (s, 1H, *H*-5'), 7.15–7.40 (m, 10H, 2-

C_6H_5). Spectrul ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ = 15.1 (C-20), 18.6 (C-2), 20.4 (C-6), 21.4 (C-19), 23.3 (C-13), 24.2 (C-17), 27.5 (C-11), 33.3 (C-4), 33.4 (C-18), 38.8 (C-10), 40.2 (C-1), 41.9 (C-3), 42.1 (C-7), 56.1 (C-5), 59.3 (C-9), 72.8 (C-8), 101.0 (C-4'), 127.8, 128.1, 128.3, 128.5, 129.1, 131.1, 137.8 (2- C_6H_5), 140.2 (C-4'), 164.0 (C-12), 169.5 (C-2'). Analiza elementală: Calculat, %: C, 74.52; H, 8.01; N, 8.15. $C_{32}H_{41}N_3OS$. Găsit, %: C, 74.47; H, 7.98; N, 8.10.

4-Fenil-2-((E)-{1-[(8a*S*)-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il]propan-2-iliden}hidrazono)-2,3-dihidrotiazol **400**, compus cristalin, p.t. 58–59°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +103.7^\circ$ (*c* 1.1, $CHCl_3$). IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 3675, 2925, 1702, 1623, 1566, 1444, 1374, 1056, 905, 727. Spectrul 1H RMN ($CDCl_3$): δ = 0.86 (s, 3H, *H*-18), 0.92 (s, 3H, *H*-19), 0.96 (s, 3H, *H*-20), 1.59 (s, 3H, *H*-17), 1.83 (s, 3H, *H*-13), 3.03 și 3.14 (s, 1H fiecare, *J*= 16.8 Hz, *H*-11), 6.82 (s, 1H, *H*-5'), 7.31 (t, 1H, *J*= 7.3 Hz, *H*-4''), 7.40 (t, 2H, *J*= 7.2 Hz, *H*-3'' și *H*-5''), 7.78 (dd, 2H, *J*= 1.4, 8.2 Hz, *H*-2'' și *H*-6''). Spectrul ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ = 15.0 (C-13), 18.9 (C-2), 19.1 (C-6), 20.4 (C-17), 20.5 (C-20), 21.7 (C-19), 33.3 (C-4), 33.4 (C-18), 33.8 (C-7), 36.6 (C-11), 36.6 (C-1), 38.8 (C-10), 41.7 (C-3), 51.8 (C-5), 103.2 (C-5'), 125.9 (C-2'' și 6''), 127.8 (C-4''), 128.6 (C-3'' și 5''), 129.2 (C-8), 135.6 (C-9), 150.2 (C-4'), 152.4 (C-12), 170.1 (C-2'). Analiza elementală: Calculat, %: C, 74.06; H, 8.37; N, 9.97. $C_{26}H_{35}N_3S$. Găsit, %: C, 74.01; H, 8.29; N, 9.96.

3,4-Difenil-2-((E)-{1-[(8a*S*)-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il]propan-2-iliden}hidrazono)-2,3-dihidrotiazol **401**, compus cristalin, p.t. 90–92°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +64.9^\circ$ (*c* 0.8, $CHCl_3$). IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 2917, 1615, 1588, 1549, 1494, 1354, 1026, 921, 811, 753. Spectrul 1H RMN ($CDCl_3$): δ = 0.86 (s, 3H, *H*-18), 0.91 (s, 3H, *H*-19), 0.97 (s, 3H, *H*-20), 1.61 (s, 3H, *H*-17), 1.87 (s, 3H, *H*-13), 6.1 (s, 1H, *H*-5'), 7.09–7.31 (m, 10H, 2- C_6H_5). Spectrul ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ = 16.9 (C-20), 19.0 (C-2), 19.1 (C-6), 20.3 (C-17), 20.5 (C-13), 21.7 (C-19), 33.3 (C-4), 33.3 (C-18), 33.8 (C-11), 33.7 (C-7), 36.7 (C-1), 38.9 (C-10), 41.8 (C-3), 51.6 (C-5), 101.1 (C-5'), 128.9 (C-8), 136.5 (C-9), 126.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.4, 130.4, 138.2 (2- C_6H_5), 139.9 (C-4'), 166.3 (C-12), 169.9 (C-2'). Analiza elementală: Calculat, %: C, 77.22; H, 7.90; N, 8.44. $C_{32}H_{39}N_3S$. Găsit, %: C, 77.19; H, 7.85; N, 8.40.

4-Fenil-2-((E)-{1-[(8a*S*)-2,5,5,8a-tetrametil-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il]propan-2-iliden}hidrazono)-2,3-dihidrotiazol **402**, compus cristalin, p.t. 56–57°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +9.3^\circ$ (*c* 0.67, $CHCl_3$). IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 3156, 2922, 1602, 1559, 1442, 1336, 1100, 907, 771, 730. Spectrul 1H RMN ($CDCl_3$): δ = 0.83 (s, 3H, *H*-18), 0.92 (s, 6H, *H*-19 și 20), 1.61 (s, 3H, *H*-17), 1.85 (s, 3H, *H*-13), 5.48 (s, 1H, *H*-7), 6.84 (s, 1H, *H*-5'), 7.30 (t, 1H, *J*= 7.8 Hz, *H*-4''), 7.39 (t, 1H, *J*= 7.0 Hz, *H*-3'' și *H*-5''), 7.79 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, *H*-2'' și *H*-6''). Spectrul ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ = 13.7 (C-18), 15.9 (C-13), 19.0 (C-2), 21.9 (C-20), 22.7 (C-6), 22.7 (C-17), 33.0 (C-4), 33.4 (C-19), 36.4 (C-10), 36.6 (C-11), 39.4 (C-1), 42.2 (C-3), 50.1 (C-5), 51.6 (C-9),

103.3 (C-5'), 122.5 (C-7), 125.9 (C-2'' și 6''), 127.6 (C-4''), 128.6 (C-3'' și 5''), 134.8 (C-1'), 134.9 (C-8), 151.0 (C-4'), 152.2 (C-12), 170.0 (C-2'). *Analiza elementală*: Calculat, %: C, 74.06; H, 8.37; N, 9.97. C₂₆H₃₅N₃S. Găsit, %: C, 74.03; H, 8.29; N, 9.93.

3,4-Difenil-2-((E)-{1-[(8aS)-2,5,5,8a-tetrametil-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidro-naftalen-1-il]-propan-2-iliden}hidrazono)-2,3-dihidrotiazol 403, compus cristalin, p.t. 54–56°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = -24.25^\circ$ (*c* 1.08, CHCl₃). *IR* (ν , cm⁻¹, peliculă): 2921, 1679, 1572, 1550, 1444, 1354, 1050, 908, 811, 730. *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): $\delta = 0.83$ (s, 3H, *H*-18), 0.90 (s, 3H, *H*-19), 0.92 (s, 3H, *H*-20), 1.67 (s, 3H, *H*-17), 1.95 (s, 3H, *H*-13), 5.43 (s, 1H, *H*-7), 6.09 (s, 1H, *H*-5'), 7.30–7.10 (m, 10H, 2-C₆H₅). *Spectrul ¹³C RMN* (CDCl₃): $\delta = 13.7$ (C-18), 18.0 (C-13), 18.9 (C-2), 21.9 (C-20), 22.8 (C-17), 23.7 (C-6), 33.0 (C-4), 33.3 (C-19), 36.4 (C-10), 36.7 (C-11), 39.3 (C-1), 42.3 (C-3), 49.9 (C-9), 50.1 (C-5), 101.0 (C-5'), 121.7 (C-7), 127.0, 128.0, 128.2, 128.3, 128.5, 131.6, 138.1 (2-C₆H₅), 135.8 (C-8), 139.9 (C-4'), 166.8 (C-12), 1714 (C-2'). *Analiza elementală*: Calculat, %: C, 77.22; H, 7.90; N, 8.44. C₃₂H₃₉N₃S. Găsit, %: C, 77.18; H, 7.86; N, 8.41.

Metil 2-((3Z,8aS)-2,5,5,8a-tetrametil-3-[[4-feniltiazol-2(3H)-iliden]hidrazono]-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)acetat 408, compus cristalin, p.t. 182–183°C (din EtOH), $[\alpha]_D^{20} = +18.17^\circ$ (*c* 1.3, CHCl₃). *IR* (ν , cm⁻¹, peliculă): 3140, 2927, 1730, 1692, 1623, 1572, 1447, 1319, 1280, 1162, 744. *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): $\delta = 0.96$ (s, 3H, *H*-16), 1.03 (s, 3H, *H*-15), 1.07 (s, 3H, *H*-14), 1.88 (s, 3H, *H*-13), 3.22 și 3.31 (s, 1H fiecare, *J* = 16.8 Hz, *H*-11), 3.70 (s, 3H, OMe), 6.75 (s, 1H, *H*-5'), 7.37 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, *H*-4''), 7.44 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, *H*-3'' și *H*-5''), 7.62–7.72 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz, *H*-2'' și *H*-6''), 12.66 (s, NH). *Spectrul ¹³C RMN* (CDCl₃): $\delta = 13.3$ (C-13), 18.5 (C-16), 18.6 (C-2), 21.4 (C-14), 25.6 (C-6), 32.7 (C-15), 33.5 (C-4), 34.0 (C-11), 35.7 (C-1), 39.5 (C-10), 41.3 (C-3), 48.8 (C-5), 52.1 (OMe), 100.7 (C-5'), 125.6 (C-2'' și 6''), 128.5 (C-8), 129.3 (C-3'' și 5''), 129.4 (C-4''), 134.0 (C-1''), 140.7 (C-4'), 151.6 (C-9), 159.1 (C-7), 169.5 (C-2'), 171.4 (C-12). *Analiza elementală*: Calculat, %: C, 69.15; H, 7.36; N, 9.30. C₂₆H₃₃N₃O₂S. Găsit, %: C, 69.11; H, 7.32; N, 9.26.

Metil 2-((3Z,8aS)-3-[[3,4-difeniltiazol-2(3H)-iliden]hidrazono]-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)acetat 409, compus cristalin, p.t. 69–70°C (din EtOH), $[\alpha]_D^{20} = +10.64^\circ$ (*c* 5.8, CHCl₃). *IR* (ν , cm⁻¹, peliculă): 2926, 1733, 1575, 1527, 1444, 1323, 1282, 1159, 1015, 753, 692. *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): $\delta = 0.83$ (s, 3H, *H*-14), 0.85 (s, 3H, *H*-15), 0.92 (s, 3H, *H*-16), 1.85 (s, 3H, *H*-13), 3.12 (dd, 2H, *J* = 17.9, 3.8 Hz, *H*-6), 3.19 (d, 1H, *J* = 16.8 Hz, *H*a-11), 3.30 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, *H*b-11), 3.68 (s, 3H, OMe), 6.13 (s, 1H, *H*-5'), 7.10–7.27 (m, 10H, 2-C₆H₅). *Spectrul ¹³C RMN* (CDCl₃): $\delta = 13.4$ (C-13), 18.4 (C-16), 18.8 (C-2), 21.4 (C-14), 24.4 (C-6), 32.7 (C-15), 33.3 (C-4), 34.1 (C-11), 35.9 (C-1), 39.5 (C-10), 41.5 (C-3), 49.1 (C-5), 51.9 (OMe), 101.6 (C-3'), 130.6 (C-8), 127.1, 128.1, 128.2, 128.3, 131.5, 138.2 (2-C₆H₅), 140.0 (C-

4'), 146.1 (C-9), 160.6 (C-7), 167.8 (C-2'), 172.3 (C-12). *Analiza elementală*: Calculat, %: C, 72.83; H, 7.07; N, 7.96. C₃₂H₃₇N₃O₂S. Găsit, %: C, 72.80; H, 7.03; N, 7.91.

2-*[(Z)-[(4aS)-3,4,4a,8,8-Pentametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-2(1H)-iliden]-hidrazono]-4-fenil-2,3-dihidrotiazol 410*, compus cristalin, p.t. 195–196°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +13.79^\circ$ (c 1.5, CHCl₃). *IR* (ν , cm⁻¹, peliculă): 3113, 2926, 1624, 1605, 1571, 1486, 1387, 1196, 1021, 748. *Spectrul* ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 0.92$ (s, 3H, H-15), 1.00 (s, 3H, H-13), 1.02 (s, 3H, H-14), 1.78 (s, 3H, H-12), 1.80 (s, 3H, H-11), 6.76 (s, 1H, H-5'), 7.33–7.43 (m, 3H, H-4'', H-3'' și H-5''), 7.66 (d, 2H, J = 7.05 Hz, H-2'' și H-6''), 8.77 (s, NH). *Spectrul* ¹³C RMN (CDCl₃): $\delta = 12.9$ (C-11), 14.5 (C-12), 18.0 (C-15), 18.7 (C-2), 21.3 (C-13), 25.5 (C-6), 32.8 (C-14), 33.4 (C-4), 36.3 (C-1), 39.2 (C-10), 41.4 (C-3), 48.7 (C-5), 101.0 (C-5'), 124.1 (C-8), 125.4 (C-2'' și 6''), 127.3 (C-1''), 129.5 (C-3'' și 5''), 130.1 (C-4''), 140.2 (C-4'), 156.7 (C-9), 159.4 (C-7), 169.1 (C-2'). *Analiza elementală*: Calculat, %: C, 73.24; H, 7.94; N, 10.68. C₂₄H₃₁N₃S. Găsit, %: C, 73.19; H, 7.91; N, 10.65.

2-*[(Z)-[(4aS)-3,4,4a,8,8-Pentametil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-2(1H)-iliden]-hidrazono]-3,4-difenil-2,3-dihidrotiazol 411*, compus cristalin, p.t. 175–176°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +50.60^\circ$ (c 4.3, CHCl₃). *IR* (ν , cm⁻¹, peliculă): 2915, 1657, 1570, 1547, 1454, 1346, 1079, 731, 692. *Spectrul* ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 0.83$ (s, 3H, H-14), 0.87 (s, 3H, H-13), 0.94 (s, 3H, H-15), 1.78 (s, 3H, H-12), 1.96 (s, 3H, H-11), 6.23 (s, 1H, H-5'), 7.10–7.30 (m, 10H, 2-C₆H₅). *Spectrul* ¹³C RMN (CDCl₃): $\delta = 13.5$ (C-11), 14.3 (C-12), 17.9 (C-15), 18.8 (C-2), 21.2 (C-13), 25.1 (C-6), 32.7 (C-14), 33.3 (C-4), 36.6 (C-1), 39.5 (C-10), 41.6 (C-3), 49.1 (C-5), 102.2 (C-5'), 125.5 (C-8), 127.6, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 139.5 (2-C₆H₅), 140.4 (C-4'), 162.5 (C-9), 168.3 (C=N), 179.2 (C-7). *Analiza elementală*: Calculat, %: C, 76.72; H, 7.51; N, 8.95. C₃₀H₃₅N₃S. Găsit, %: C, 76.70; H, 7.47; N, 8.91.

Sinteza oxadiazolului 412 și tiadiazolului 413. La soluțiile compusului **380** (282 mg, 1 mmol) în DMF (11 mL), s-au adăugat cantități crescânde de TMTD (120 mg, 0.5 mmol; 240 mg, 1.0 mmol; și 360 mg, 1.5 mmol). Amestecurile de reacție au fost agitate și încălzite la 90°C timp de 1.5 ore, iar după racire până la temperatura camerei, au fost turnate în soluție apoasă de KOH (de 1%, 15 mL). Sulfur format a fost filtrat, soluția acidulată cu HCl concentrat, iar solidele obținute au fost filtrate și purificate prin flash cromatografie pe coloană Si-gel, (eluant: MeOH–CH₂Cl₂ în gradient 3→4%).

5-*[(1R,2R,4aS,8aS)-2-Hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona 412* (145 mg, 45%), (278 mg, 86%) și (64 mg, 20%), compus cristalin, p.t. 86–87°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +0.35$ (c 0.4, CHCl₃). *IR* (ν , cm⁻¹, peliculă): 936, 1055, 1158, 1388, 1464, 1500, 1620, 1649, 2924, 3101, 3372. *Spectrul* ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 0.79$ (s, 3H, H-19), 0.84 (s, 3H, H-20), 0.88 (s, 3H, H-18), 1.01 (d, 1H, J = 10.4 Hz, H-5), 1.11–1.24 (m, 2H), 1.25 (s,

3H, *H*-17), 1.28–1.58 (m, 6H), 1.68 (d, 1H, *J*= 13.1 Hz, *H*-9), 1.85–1.99 (m, 2H), 2.67 (dd, 1H, *J*= 16.0, 4.3 Hz, *H*-11), 2.85 (dd, 1H, *J*= 16.0, 7.8 Hz, *H*-11), 12.12 (s.l., 1H, NH). *Spectrul* ^{13}C RMN (CDCl_3) δ = 15.2 (C-20), 18.3 (C-2), 20.2 (C-6), 21.4 (C-19), 21.5 (C-11), 23.1 (C-17), 33.2 (C-4), 33.3 (C-18), 38.6 (C-10), 39.4 (C-1), 41.4 (C-3), 44.4 (C-7), 55.5 (C-5), 58.3 (C-9), 74.4 (C-8), 166.1 (C-5 oxadiazol), 178.1 (C=S). *Spectrul* ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 266.2. *Spectrul de masă*, *m/z* (%): Calculat, 323.1799. $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Găsit, 323.1788.

(1*R*,2*R*,4*aS*,8*aS*)-2,5,5,8*a*-Tetrametil-1-[(5-sulfanil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]-decahidronaftalen-2-ol **413** (17 mg, 5%), (238 mg, 70%), compus cristalin, p.t. 139–140°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20}$ = -29.1 (*c* 0.5, CHCl_3). IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 938, 1054, 1161, 1265, 1387, 1459, 1578, 1665, 2924, 3091, 3385. *Spectrul* ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.76 (s, 3H, *H*-19), 0.80 (s, 3H, *H*-20), 0.84 (s, 3H, *H*-18), 0.89 (d, 1H, *J*= 12.5 Hz, *H*-5), 1.05 (s, 3H, *H*-17), 1.10–1.45 (m, 6H), 1.49 (t, 1H, *J*= 4.2 Hz, *H*-9), 1.53–1.57 (m, 3H), 1.73 (d, 1H, *J*= 12.0 Hz), 2.75 (dd, 1H, *J*= 15.5, 8.1 Hz, *H*-11), 2.86 (dd, 1H, *J*= 15.5, 4.2 Hz, *H*-11), 4.43 (s, 1H, OH), 14.14 (s, 1H, SH). *Spectrul* ^{13}C RMN (CDCl_3) δ = 15.4 (C-20), 18.3 (C-2), 20.3 (C-6), 21.7 (C-19), 24.1 (C-17), 27.1 (C-11), 33.3 (C-4), 33.6 (C-18), 39.2 (C-10), 39.6 (C-1), 41.7 (C-3), 43.8 (C-7), 55.9 (C-5), 61.7 (C-9), 72.0 (C-8), 168.0 (tiadiazol C-5), 188.9 (C-S). *Spectrul* ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 318.1. *Spectrul de masă*, *m/z* (%): Calculat, 340.1638. $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{OS}_2$. Găsit, 340.1618.

5-[(1*R*,2*R*,4*aS*,8*aS*)-2-Hidroxi-2,5,5,8*a*tetrametildecadronaftalen-1-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona **414**. 1,1'-Carbonildiimidazolul (226 mg, 1.4 mmol) s-au adăugat la soluția format din compusul **380** (282 mg, 1 mmol) și Et_3N (0.14 mL, 1.05 mmol) în THF (5 mL) la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 3 ore la aceeași temperatură. După terminarea reacției, acesta a fost diluat cu H_2O (10 mL) și extras cu CH_2Cl_2 (3 × 15 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu H_2O (10 mL), uscat pe Na_2SO_4 anhidru și concentrate, iar produsul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană Si-gel, (eluant 2% MeOH/ CH_2Cl_2), obținându-se **5** (216 mg, 74%), compus cristalin, p.t. 174-175°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20}$ = +5.43 (*c* 0.6, CHCl_3). IR (ν , cm^{-1} , peliculă): 941, 1086, 1197, 1385, 1630, 1756, 1775, 2940, 3117, 3330. *Spectrul* ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.79 (s, 3H, *H*-19), 0.83 (s, 3H, *H*-20), 0.87 (s, 3H, *H*-18), 0.97–1.02 (m, 2H, *H*-5), 1.15-1.52 (m, 8H, *H*-17), 1.57 (d, 2H, *J*= 12.2 Hz), 1.67 (d, 1H, *J*= 13.1 Hz, *H*-7), 1.93 (d, 1H, *J*= 12.2 Hz, *H*-7), 1.80 (t, 1H, *J*= 5.7 Hz, *H*-9), 2.53 (dd, 1H, *J*= 16.0, 4.4 Hz, *H*-12), 2.71 (dd, 1H, *J*= 16.0, 6.9 Hz, *H*-11), 10.29 (s, 1H, NH). *Spectrul* ^{13}C RMN (CDCl_3) δ = 15.1 (C-20), 18.3 (C-2), 20.3 (C-6), 21.4 (C-19), 22.1 (C-11), 22.9 (C-17), 33.2 (C-4), 33.3 (C-18), 38.6 (C-10), 39.3 (C-1), 41.5 (C-3), 44.4 (C-7), 55.6 (C-5), 57.7 (C-9), 73.7 (C-8), 155.8 (C=O), 159.7 (C-5 oxadiazol). *Spectrul* ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 144.6 și 251.2. *Spectrul de masă*, *m/z* (%): Calculat, 307.2027. $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$. Găsit, 307.2012.

Sinteza oxadiazolilor substituiți **415**, **416** și tiadiazolului **417** (Metoda generală)

La suspensia unuia din oxadiazolul **412** (324 mg, 1 mmol) sau oxadiazolul **414** (308 mg, 1 mmol), sau tiadiazolul **413** (340 mg, 1 mmol) în Me₂CO (5 mL) s-a adăugat Et₃N (0.14 mL, 1 mmol), apoi la soluția rezultată s-a adăugat 2-bromoacetofenona (199 mg, 1 mmol): Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore, apoi diluat cu H₂O (10 mL) și extras cu CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu H₂O (10 mL), uscate pe Na₂SO₄ anhidru, iar produsul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloana cu Si-gel, (eluant: 4% de MeOH/CH₂Cl₂).

5-[[[(1R,2R,4aS,8aS)-2-Hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il]metil]-3-(2-oxo-2-feniletil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona **415** (340 mg, 80%), compus cristalin, p.t. 177–178°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +5.82$ (c 0.1, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 745, 960, 1070, 1229, 1351, 1449, 1629, 1694, 1788, 2920, 3480. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 0.80$ (s, 3H, H-19), 0.84 (s, 3H, H-20), 0.88 (s, 3H, H-18), 0.96-1.02 (m, 2H, H-5), 1.19 (s, 3H, H-17), 1.25-1.46 (m, 4H), 1.56–1.69 (m, 4H), 1.80 (t, 1H, J= 7.0 Hz, H-9), 1.92 (d, 1H, J= 12.3 Hz), 2.59 (d, 1H, J= 15.8 Hz, H-17), 2.76 (dd, 1H, J= 15.6, 5.5 Hz, H-11), 5.10 (t, 2H, J= 18.6 Hz, NCH₂), 7.50 (t, 2H, J= 7.0 Hz, H-3' și H-5'), 7.62 (t, 1H, J= 7.0 Hz, H-4'), 7.93 (d, 2H, J= 7.0 Hz, H-2' și H-6'). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃) $\delta = 15.1$ (C-20), 18.3 (C-2), 20.3 (C-6), 21.4 (C-18), 22.1 (C-11), 23.1 (C-17), 33.2 (C-4), 33.3 (C-19), 38.6 (C-10), 39.4 (C-1), 41.5 (C-3), 44.6 (C-7), 51.3 (NCH₂), 55.7 (C-5), 58.0 (C-9), 73.1 (C-8), 128.0 (C-2' și 6'), 128.9 (C-3' și 5'), 134.1 (C-4'), 136.8 (C-1'), 154.8 (C-2 oxadiazol), 158.7 (C-5 oxadiazol), 191.0 (C=O). Spectrul ¹⁵N RMN (CDCl₃): $\delta = 145.2$ și 265.2. Spectrul de masă, m/z (%): Calculat, 425.2446. C₂₅H₃₃N₂O₄. Găsit, 425.2431.

2-(5-[[[(1R,2R,4aS,8aS)-2-Hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il]metil]-2-tioxi-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il]-1-feniletanona **416** (402 mg, 91%), compus cristalin, p.t. 76–77°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +8.68$ (c 0.3, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 685, 734, 940, 1000, 1043, 1066, 1160, 1384, 1479, 1582, 1597, 1680, 2921, 3382, 3675. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 0.76$ (s, 3H, H-18), 0.80 (s, 3H, H-20), 0.83 (s, 3H, H-19), 0.86 (s, 1H, H-5), 1.01-1.08 (m, 5H, H-17), 1.16–1.31 (m, 2H), 1.34-1.56 (m, 4H), 1.69–1.72 (m, 2H), 1.80 (t, 1H, J= 7.0 Hz, H-9), 2.72 (dd, 1H, J= 16.2, 6.5 Hz, H-11), 2.94 (dd, 1H, J= 16.2, 5.1 Hz, H-11), 4.14 (s, 1H, OH), 5.04 (d, 2H, J= 17.3 Hz, NCH₂), 7.58 (t, 2H, J= 7.6 Hz, H-3' și H-5'), 7.71 (t, 1H, J= 7.2 Hz, H-4'), 8.05 (dd, 2H, J= 8.5, 0.9 Hz, H-2' și H-6'). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃) $\delta = 15.1$ (C-20), 18.3 (C-2), 20.3 (C-6), 21.0 (C-11), 21.8 (C-19), 23.9 (C-17), 33.3 (C-4), 33.7 (C-18), 38.6 (C-10), 39.3 (C-1), 40.6 (NCH₂), 41.7 (C-3), 44.0 (C-7), 55.7 (C-5), 58.8 (C-9), 71.6 (C-8), 128.9 (C-2' și 6'), 129.3 (C-3' și 5'), 134.4 (C-4'), 135.5 (C-1'), 170.2 (C-2 oxadiazol), 162.0 (C-5 oxadiazol), 193.0 (C=O). Spectrul ¹⁵N RMN (CDCl₃): $\delta = 186.4$ și 269.3. Spectrul de masă, m/z (%): Calculat, 441.2217. C₂₅H₃₃N₂O₃S. Găsit, 441.2200.

2-[(5-[(1*R*,2*R*,4*aS*,8*aS*)-2-Hidroxi-2,5,5,8*a*-tetrametildecahidronaftalen-1-il]-metil]-,3,4-tiadiazol-2-il)-tio]-1-feniletanona **417** (389 mg, 85%), compus cristalin, p.t. 120-121°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = -12.44$ (*c* 1.2, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 656, 745, 939, 994, 1001, 1047, 1077, 1210, 1390, 1479, 1597, 1693, 2922, 3064, 3319. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 0.78$ (s, 3H, *H*-19), 0.85 (s, 3H, *H*-18), 0.87 (s, 3H, *H*-20), 0.96 (dd, 1H, *J* = 12.1, 2.2 Hz, *H*-5), 1.22 (s, 3H, *H*-17), 1.04–1.12 (m, 1H), 1.23-1.30 (m, 1H), 1.32–1.57 (m, 4H), 1.61-1.69 (m, 2H), 1.83 (t, 1H, *J* = 4.7 Hz, *H*-9), 1.90-1.95 (m, 2H, CH₂), 3.05 (dd, 1H, *J* = 15.7, 4.7 Hz, *H*-11), 3.16 (dd, 1H, *J* = 15.7, 4.7 Hz, *H*-11), 4.95 (s, 2H, SCH₂), 7.48 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, *H*-3' și *H*-5'), 7.60 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, *H*-4'), 8.03 (dd, 2H, *J* = 8.4, 1.2 Hz, *H*-2' și *H*-6'). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃) $\delta = 15.3$ (C-20), 18.2 (C-2), 20.4 (C-6), 21.3 (C-19), 23.9 (C-17), 26.2 (C-11), 33.2 (C-4), 33.3 (C-18), 39.4 (C-10), 39.7 (C-1), 41.5 (SCH₂), 41.7 (C-3), 44.3 (C-7), 55.9 (C-5), 62.5 (C-9), 73.6 (C-8), 128.5 (C-2' și 6'), 128.8 (C-3' și 5'), 133.8 (C-4'), 135.3 (C-1'), 163.8 (C-2 tiadiazol), 174.2 (tiadiazol C-5), 192.6 (C=O). Spectrul ¹⁵N RMN (CDCl₃): $\delta = 357.8$. Spectrul de masă, *m/z* (%): Calculat, 459.2135. C₂₅H₃₅N₂O₂S₂. Găsit, 459.2031.

Sinteza 2-amino-1,3,4-tiadiazolilor homodrimanici substituiți **422a–c** (Metoda generală). La soluția compusului **380** (282 mg, 1 mmol) în Et₃N (0.2 mL, 2 mmol) și H₂O (4 mL) s-a adăugat izotiocianatul substituit (1 mmol), iar amestecul rezultat a fost refluxat la agitare timp de 18 ore. După răcire, amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (10 mL) și extras cu CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), iar extratele organice combinate au fost uscate și filtrate. După distilarea solventului la presiune redusă produsul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloana cu Si-gel, (eluant: MeOH/CH₂Cl₂ în gradient 2→3%).

(1*R*,2*R*,4*aS*,8*aS*)-2,5,5,8*a*-Tetrametil-1-[[5-(prop-2-en-1-ilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]-decahidronaftalen-2-ol **422a** (272 mg, 75%), compus cristalin, p.t. 71–72°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +28.9$ (*c* 2.2, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 754, 911, 936, 1084, 1160, 1246, 1349, 1444, 1571, 1612, 1645, 2925, 3156. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta = 0.78$ (s, 3H, *H*-19), 0.82 (s, 3H, *H*-20), 0.87 (s, 3H, *H*-18), 0.93 (t, 1H, *J* = 12.2 Hz, *H*-5), 1.01-1.15 (m, 2H), 1.22 (s, 3H, *H*-17), 1.23-1.37 (m, 4H), 1.48–1.55 (m, 2H), 1.68 (d, 1H, *J* = 14.3 Hz, *H*-7), 1.93 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz, *H*-7), 2.14 (t, 1H, *J* = 4.6 Hz, *H*-9), 2.53 (dd, 1H, *J* = 16.9, 4.6 Hz, *H*-11), 2.83 (dd, 1H, *J* = 17.4, 4.2 Hz, *H*-11), 4.67 (dd, 1H, *J* = 15.9, 6.1 Hz, *H*-1'), 4.76 (dd, 1H, *J* = 16.9, 5.1 Hz, *H*-1'), 5.12 (d, 1H, *J* = 17.4 Hz, *H*-3'), 5.27 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, *H*-3'), 5.84-5.91 (m, 1H, *H*-2'). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃) $\delta = 15.2$ (C-20), 18.2 (C-2), 20.4 (C-6), 21.4 (C-19 și C-11), 23.6 (C-17), 33.2 (C-4), 33.2 (C-18), 38.9 (C-10), 39.3 (C-1), 41.5 (C-3), 44.1 (C-7), 46.0 (C-1'), 55.6 (C-5), 57.1 (C-9), 73.8 (C-8), 118.3 (C-3'), 130.7 (C-2'), 154.9 (tiadiazol C-5), 171.2 (C-2 tiadiazol). Spectrul ¹⁵N RMN (CDCl₃): $\delta = 173.2$ și 268.3. Spectrul de masă, *m/z* (%): Calculat, 364.2417. C₂₀H₃₄N₃OS. Găsit, 364.2415.

(1*R*,2*R*,4*aS*,8*aS*)-2,5,5,8*a*-Tetrametil-1-*l*-{[5-(fenilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil}-decahidronaftalen-2-ol **422b** (303 mg, 76%), compus cristalin, p.t. 172-173°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +75.3$ (*c* 0.5, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 754, 936, 1036, 1160, 1349, 1441, 1571, 1612, 2925, 3156. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta =$ 0.61 (s, 3H, H-19), 0.72 (s, 3H, H-20), 0.77 (s, 1H, H-5), 0.82 (s, 3H, H-18), 0.88 (s, 3H, H-17), 0.99-1.19 (m, 2H), 1.27-1.49 (m, 6H), 1.51 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, H-7), 1.66 (d, 1H, *J* = 13.0 Hz, H-7), 1.76 (t, 1H, *J* = 6.1 Hz, H-9), 2.27 (dd, 1H, *J* = 16.2, 4.7 Hz, H-11), 2.55 (d, 1H, *J* = 6.1 Hz, H-11), 3.99 (s, 1H, OH), 7.40 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, H-2' și H-6'), 7.54-7.60 (m, 3H, H-3', H-4' și H-5'), 13.57 (s, 1H, NH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃) $\delta =$ 15.2 (C-20), 18.4 (C-2), 20.2 (C-6), 21.5 (C-19), 21.7 (C-11), 24.0 (C-17), 33.3 (C-4), 33.7 (C-18), 38.3 (C-10), 39.4 (C-1), 41.8 (C-3), 44.3 (C-7), 55.9 (C-5), 57.5 (C-9), 71.8 (C-8), 129.1 (C-2' și 6'), 129.7 (C-3' și 5'), 129.8 (C-4'), 134.5 (C-1'), 154.5 (tiadiazol C-5), 167.4 (tiadiazol C-2). Spectrul ¹⁵N RMN (CDCl₃): $\delta =$ 186.3 și 272.1. Spectrul de masă, *m/z* (%): Calculat, 400.2417. C₂₃H₃₄N₃OS. Găsit, 400.2415.

(1*R*,2*R*,4*aS*,8*aS*)-2,5,5,8*a*-Tetrametil-1-*l*-{5-[(4-metilfenil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}metil)-decahidronaftalen-2-ol **422c** (289 mg, 70%), compus cristalin, p.t. 131-132°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +62.1$ (*c* 2.4, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 735, 819, 936, 1012, 1126, 1330, 1488, 1517, 1570, 2926, 3102, 3417. Spectrul ¹H RMN (CDCl₃): $\delta =$ 0.65 (s, 3H, H-19), 0.73 (s, 3H, H-20), 0.84 (s, 3H, H-18), 0.98 (d, 1H, *J* = 12.2 Hz, H-5), 1.07 (s, 3H, H-17), 1.08-1.12 (m, 2H), 1.17-1.33 (m, 4H), 1.43-1.50 (m, 2H), 1.63 (d, 1H, *J* = 15.2 Hz, H-7), 1.88 (d, 1H, *J* = 13.1 Hz, H-7), 2.05 (t, 1H, *J* = 4.0 Hz, H-9), 2.42 (s, 3H, H-4'), 2.33 (dd, 1H, *J* = 16.8, 4.5 Hz, H-11), 2.69 (dd, 1H, *J* = 17.2, 5.5 Hz, H-11), 7.27 (d, 2H, *J* = 6.8 Hz, H-2' și H-6'), 7.33 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-3' și H-5'), 12.37 s, (1H, NH). Spectrul ¹³C RMN (CDCl₃) $\delta =$ 15.1 (C-20), 18.3 (C-2), 20.3 (C-6), 21.3 (C-7'), 21.4 (C-19), 21.7 (C-11), 23.5 (C-17), 33.1 (C-4), 33.2 (C-18), 38.7 (C-10), 39.2 (C-1), 41.5 (C-3), 44.0 (C-7), 55.4 (C-5), 57.9 (C-9), 73.8 (C-8), 128.1 (C-2' și 6'), 130.4 (C-3' și 5'), 130.9 (C-4'), 140.1 (C-1'), 155.2 (tiadiazol C-5), 167.9 (tiadiazol C-2). Spectrul ¹⁵N RMN (CDCl₃): $\delta =$ 187.5 și 267.9. Spectrul de masă, *m/z* (%): Calculat, 414.2574. C₂₃H₃₆N₃OS. Găsit, 414.2574.

(1*R*,2*R*,4*aS*,8*aS*)-1-*l*-[(5-Amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil]-2,5,5,8*a*-tetrametil-decahidronaftalen-2-ol **423**. Soluția de NaHCO₃ (84 mg, 1 mmol) în H₂O (2 mL) s-au adăugat la soluția compusului **380** (282 mg, 1 mmol) în dioxan (5 mL) la temperatura camerei. După 5 minute de agitare la aceeași temperatură, în sistem s-au adăugat CNBr (118 mg, 1.1 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat suplimentar timp de 1 oră. Precipitatul alb a fost îndepărtat prin filtrare, iar produsul brut obținut după distilarea solventului a fost recristalizat din MeOH. S-a obținut compusul **423** (245 mg, 80%), compus cristalin, p.t. 165-166°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +5.96$ (*c* 0.4, CHCl₃). IR (ν , cm⁻¹, peliculă): 872, 1118, 1253, 1385, 1452, 1584, 1631, 1662, 2924, 3095,

3458. *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): δ= 0.77 (s, 3H, H-19), 0.82 (s, 3H, H-20), 0.85 (s, 3H, H-18), 0.89 (d, 1H, J= 12.6 Hz, H-5), 1.03 (s, 3H, H-17), 1.06–1.11 (m, 2H, CH₂), 1.17-1.24 (m, 2H), 1.25-1.49 (m, 4H), 1.55 (d, 1H, J= 13.4 Hz, H-7), 1.71 (d, 1H, J= 3.7 Hz, H-7), 1.74 (d, 1H, J= 3.3 Hz, H-9), 2.55 (d, 1H, J= 7.6 Hz, H-11), 2.82 (dd, 1H, J= 15.8, 3.8 Hz, H-11), 4.22 (s, 1H, OH), 6.74 (s, 2H, NH₂). *Spectrul ¹³C RMN* (CDCl₃) δ= 15.1 (C-20), 18.3 (C-2), 20.3 (C-6), 21.0 (C-11), 21.8 (C-18), 24.1 (C-17), 33.3 (C-4), 33.7 (C-19), 38.7 (C-10), 39.3 (C-1), 41.8 (C-3), 44.1 (C-7), 56.0 (C-5), 58.2 (C-9), 71.5 (C-8), 161.6 (C-2 oxadiazol), 163.5 (C-5 oxadiazol). *Spectrul ¹⁵N RMN* (CDCl₃): δ= 48.6, 240.0 și 292.6. *Spectrul de masă, m/z (%)*: Calculat, 306.2187. C₁₇H₂₈N₃O₂. Găsit, 306.2172.

Sinteza homodrimanului substituit 2-amino-1,3,4-oxadiazoli 424a–c (Metoda generală). La soluția unuia dintre compușii **381a–c** (1 mmol) în MeOH (2 mL) și Me₂CO anhidră (2 mL) s-a adăugat DCC (473 mg, 2,3 mmol). Amestecul format a fost refluxat la agitare timp de 5 ore, apoi răcit la temperatura camerei și concentrat la presiune redusă. Produsul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloana Si-gel, (ealuant: MeOH/CH₂Cl₂ în gradient 3→5%). (*1R,2R,4aS,8aS*)-2,5,5,8a-Tetrametil-1-[[5-(prop-2-en-1-ilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-decahidronaftalen-2-ol **424a** (263 mg, 76%), compus cristalin, p.t. 59–60°C (din MeOH), [α]_D²⁰ = +17.1 (c 0.5, CHCl₃). *IR* (ν, cm⁻¹, peliculă): 732, 914, 938, 1159, 1388, 1459, 1545, 1580, 1636, 2927, 3244. *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): δ= 0.76 (s, 3H, H-19), 0.82 (s, 3H, H-20), 0.83 (s, 3H, H-18), 0.86 (d, 1H, J= 3.4 Hz, H-5), 0.93–0.97 (m, 1H), 1.07–1.12 (m, 1H), 1.15 (s, 3H, H-17), 1.20-1.37 (m, 4H), 1.41–1.46 (m, 2H), 1.51 (d, 1H, J= 13.0 Hz, H-7), 1.63 (d, 1H, J= 13.0 Hz, H-7), 1.85 (t, 1H, J= 5.5 Hz, H-9), 2.64 (dd, 1H, J= 15.8, 5.5 Hz, H-11), 2.85 (dd, 1H, J= 15.8, 5.5 Hz, H-11), 3.89 (s, 2H, H-1'), 5.13 (dd, 1H, J= 10.2, 1.3 Hz, H-3'), 5.23 (dd, 1H, J= 17.0, 1.3 Hz, H-3'), 5.58 (s, 1H, NH), 5.84-5.93 (m, 1H, H-2'). *Spectrul ¹³C RMN* (CDCl₃) δ= 15.0 (C-20), 18.3 (C-2), 20.3 (C-6), 21.0 (C-11), 21.4 (C-19), 23.2 (C-17), 33.1 (C-18), 33.3 (C-4), 38.8 (C-10), 39.3 (C-1), 41.6 (C-3), 44.2 (C-7), 45.7 (C-1'), 55.7 (C-5), 58.6 (C-9), 73.1 (C-8), 116.7 (C-3'), 133.8 (C-2'), 162.80 (C-5 oxadiazol), 163.2 (C-2 oxadiazol). *Spectrul ¹⁵N RMN* (CDCl₃): δ= 56.0 și 289.0. *Spectrul de masă, m/z (%)*: Calculat, 346.2500. C₂₀H₃₂N₃O₂. Găsit, 346.2474.

(*1R,2R,4aS,8aS*)-2,5,5,8a-Tetrametil-1-[[5-(fenilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]decahidronaftalen-2-ol **424b** (298 mg, 78%), compus cristalin, p.t. 152-153°C (din MeOH), [α]_D²⁰ = +19.8 (c 0.2, CHCl₃). *IR* (ν, cm⁻¹, peliculă): 745, 1081, 1254, 1312, 1445, 1480, 1569, 1601, 1626, 2932, 3227. *Spectrul ¹H RMN* (CDCl₃): δ= 0.78 (s, 3H, H-19), 0.84 (s, 3H, H-20), 0.85 (s, 3H, H-18), 0.90 (d, 1H, J= 11.0 Hz, H-5), 1.08 (s, 3H, H-17), 1.10–1.15 (m, 2H), 1.23-1.32 (m, 4H), 1.44–1.58 (m, 4H), 1.78 (t, 1H, J= 6.2 Hz, H-9), 2.67 (dd, 1H, J= 15.9, 6.7 Hz, H-11), 2.91 (dd, 1H, J= 15.9, 4.3 Hz, H-11), 4.24 (s, 1H, OH), 6.96 (t, 1H, J= 7.2 Hz, H-4'), 7.31 (t, 2H, J= 7.3

Hz, *H*-3' și *H*-5'), 7.55 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, *H*-2' și *H*-6'), 10.28 (s, 1H, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3) δ = 15.2 (C-20), 18.4 (C-2), 20.3 (C-6), 20.9 (C-11), 21.8 (C-18), 24.1 (C-17), 33.3 (C-4), 33.7 (C-19), 38.7 (C-10), 39.5 (C-1), 41.8 (C-3), 44.2 (C-7), 56.0 (C-5), 58.5 (C-9), 71.6 (C-8), 117.1 (C-2' și 6'), 121.7 (C-4'), 129.4 (C-3' și 5'), 139.5 (C-1'), 159.6 (C-5 oxadiazol), 162.2 (C-2 oxadiazol). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 84.6, 248.0 și 292.6. Spectrul de masă, *m/z* (%): Calculat, 382.2500. $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$. Găsit, 382.2471.

(1*R*,2*R*,4*aS*,8*aS*)-2,5,5,8*a*-Tetrametil-1-({5-[(4-metilfenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-decahidronaftalen-2-ol **424c** (321 mg, 81%), compus cristalin, p.t. 187-188°C (din MeOH), $[\alpha]_D^{20}$ = +10.6 (*c* 3.4, CHCl_3). IR (*v*, cm^{-1} , peliculă): 764, 805, 972, 1079, 1242, 1388, 1448, 1514, 1570, 1628, 2925, 3321, 3465. Spectrul ^1H RMN (CDCl_3): δ = 0.77 (s, 3H, *H*-19), 0.83 (s, 3H, *H*-20), 0.85 (s, 3H, *H*-18), 0.89 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, *H*-5), 1.08 (s, 3H, *H*-17), 1.19-1.32 (4H, m), 1.40-1.60 (m, 6H), 1.77 (t, 1H, *J* = 4.0 Hz, *H*-9), 2.24 (s, 3H, *H*-4'), 2.65 (dd, 1H, *J* = 15.8, 6.7 Hz, *H*-11), 2.90 (dd, 1H, *J* = 16.0, 4.1 Hz, *H*-11), 4.25 (s, 1H, OH), 7.12 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, *H*-3' și *H*-5'), 7.44 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, *H*-2' și *H*-6'), 10.16 (1H, s, NH). Spectrul ^{13}C RMN (CDCl_3) δ = 15.2 (C-20), 18.4 (C-2), 20.3 (C-6), 20.8 (C-7'), 20.9 (C-11), 21.8 (C-18), 24.1 (C-17), 33.3 (C-4), 33.7 (C-19), 38.6 (C-10), 39.4 (C-1), 41.8 (C-3), 44.2 (C-7), 56.0 (C-5), 58.5 (C-9), 71.6 (C-8), 117.1 (C-2' și 6'), 129.8 (C-3' și 5'), 130.5 (C-4'), 137.0 (C-1'), 159.8 (C-5 oxadiazol), 162.1 (C-2 oxadiazol). Spectrul ^{15}N RMN (CDCl_3): δ = 83.4, 246,9 și 293.8. Spectrul de masă, *m/z* (%): Calculat, 396.2657. $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_2$. Găsit, 396.2628.

4.6. Concluzii la Capitolul 4

Cu pornire de la (-)-sclareol **16**, prin intermediul derivaților săi norlabdanici au fost elaborate în premieră, inclusiv la iradiere cu microunde:

1. Metode de cuplare a bromurilor tetranorlabdanice **283**, pentanorlabdanice **302**, **308**, **310** și **311**, descrise în **Capitolul II**, obținându-se 6 *hibrizi moleculari cu unități p-tolil-piridazinonice*;
2. Metode de heterociclizare a hidrazincarbotioamidelor **381a-d**, obținute din hidrazida tetranorlabdanică **380** prin cuplare cu derivați izotiocianați, obținându-se 4 *hibrizi moleculari cu unități 1,2,4-triazolice*, iar prin alchilarea acestora cu bromoacetofenonă și 4 *hibrizi S-substituiți* corespunzători;
3. Metode de obținere a unei serii de 12 *hibrizi moleculari cu unități 1,3-tiazolice*, prin reacția de heterociclizare a tiosemicarbazonelor, obținute prin cuplarea cetonelor inițiale di- **19**, **20**, tri- **22-24**, tetra- **27** și pentanorlabdanice **29** cu tiosemicarbazida și 4-feniltiosemicarbazida;
4. Metode de obținere a *hibrizilor moleculari cu unități 1,3,4-oxadiazolice* prin reacțiile de cuplare directă a hidrazidei **380** cu 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) sau cu bromura de cianogen (CNBr), sau prin heterociclizarea hidrazincarbotioamidelor **381a-c** intermediare în

prezentă de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimidă (DCC), în rezultatul căroră au fost obținuți 5 *hibrizi noi*;

5. Metode de obținere a *hibrizilor moleculari cu unități 1,3,4-oxadiazolice și 1,3,4-tiadiazolice* prin reacțiile de cuplare a hidrazidei **380** cu izotiocianați substituiți (R-NCS), sau cu cantități variabile de disulfură de tetrametiltiuram (TMTD), care au permis obținerea a 5 *hibrizi noi*. Alchilarea unor *hibrizi sintetizați* cu bromoacetofonă a condus la 3 *derivați noi N- și S-substituiți*. A fost, de asemenea, propus *mecanismul probabil* de conversie a fragmentelor 1,3,4-oxadiazolice în 1,3,4-tiadiazolice sub acțiunea disulfurii de tetrametiltiuram (TMTD);
6. *Structurile* intermediarilor și *hibrizilor moleculari terpeno-heterociclici au fost confirmate* prin metode spectrale de analiză și difracție cu raze X pe monocristal, iar compușii de sinteză au fost testați *in vitro* privind *activitatea antimicrobiană* pe 5 tulpini de fungi și 2 specii de bacterii, fiind identificați 5 compuși activi, iar activitatea compușilor **379** și **413** a fost brevetată. Compușii **381c** și **381d** au manifestat *activitate citotoxică moderată* pe liniile de celule ale cancerului ovarian A2780 și A2780cis și linia de celule embrionare renale umane necanceroase HEK293. Rezultatele testărilor *hibrizilor moleculari și corelațiile structură-activitate* sunt prezentate în [Capitolul VI](#).

5. CARACTERIZAREA FITOCHIMICĂ A PRODUSELOR VEGETALE LOCALE

Ocrotirea sănătății reprezintă una din cele mai importante probleme cu care se confruntă omenirea. Industrializarea excesivă și schimbarea radicală a modului de viață a impus societății soluții de supraviețuire, care deseori vin în contradicție cu folosirea sustenabilă a resurselor, în special a celor ce țin de domeniul sănătății. În acest context, elaborarea remediilor cu efect terapeutic în baza surselor vegetale accesibile reprezintă o soluție, care poate contribui la ocrotirea sănătății umane cu riscuri minime de efecte adverse și impact redus asupra mediului ambiant. Din aceste considerente, unul din obiectivele de bază ale prezentei lucrări include studiul fitochimic al surselor vegetale locale disponibile în vederea valorificării acestora pentru elaborarea noilor remedii farmaceutice.

Plantele locale aromatice și cele medicinale, 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 bine cunoscute datorită proprietăților biologice și farmacologice, și adesea sunt folosite de populația locală în formă proaspătă, congelată, uscată sau prelucrată în ceaiuri pentru tratamentul diverselor boli [357].

Având în vedere, că fructele de pădure și merele sunt consumate integral, cu epicarp (coajă) și mezocarp (pulpă), iar plantele medicinale sub formă de ceaiuri, obiectivele acestui studiu au fost:

(i) evaluarea și cuantificarea conținutului compușilor terpenici din compoziția uleiului volatil de levănțică *L. angustifolia* Mill., produs industrial în diferite zone ale R Moldova (Nord, Centru și Sud), și de năpraznic *T. corymbosum* (L.) Sch. Bip.;

(ii) evaluarea și cuantificarea conținutului de acizi triterpenici oleanolic și ursolic în diferite soiuri de măr cultivate în R Moldova și România, levănțică și deșeurile sale, plantele medicinale și fructele de pădure locale;

(iii) evaluarea și cuantificarea compușilor fenolici (acizi fenolici, flavonoide și (*E*)-resveratrol și a proprietăților bioactive asociate (polifenoli totali, flavonoide totale și capacitatea antioxidantă) în diferite soiuri de măr cultivate în R Moldova și România;

(iv) determinarea compoziției minerale a plantelor de levănțică și năpraznic, folosind metoda analitică de înaltă sensibilitate - analiza de activare cu neutroni (NAA);

(v) evaluarea activității antimicrobiene *in vitro* a uleiurilor volatile, produselor secundare și extractelor obținute din levănțică și năpraznic, pentru o posibilă utilizare a potențialului acestor specii în farmaceutică;

(v) analiza statistică a datelor obținute.

Acest capitol include datele științifice obținute în rezultatul studiului fitochimic asupra unor surse vegetale autohtone, precum diverse soiuri de măr, specii de plante medicinale și fructe

de pădure locale, plante aromatice ca levănțica, deșeuri provenite din ea, dar și specii de plante mai puțin studiate, precum este năpraznicul. Cercetările au fost efectuate folosind metode de analiză moderne și corespund în totalitate tendințelor actuale ale chimiei compușilor naturali, iar rezultatele au fost publicate în reviste cu factor de impact.

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 [358].

În conformitate cu unele surse bibliografice, principalii constituenți ai uleiului volatil de levănțică sunt linaloolul **159**, acetatul de linalil, 1,8-cineolul, borneolul, camforul, acetatul de lavandulil, β -cariofilenul **161**, β -ocimenul, α -fenconă, terpinen-4-olul, oxidul de cariofilen **163**, limonenul, α -pinenul **164**, acetatul de geranil, β -farnesenul, santalenul, lavandulolul, camfenul, geraniolul, și α -terpineolul **177** [359-372].

Un total de 41 de constituenți ai uleiului volatil de levănțică a fost identificat prin metoda de analiză gaz-cromatografică cuplată cu spectrometria de masă (GC-MS) (Tabelul 5.1). 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. În contrast, producătorii P2 până la P7 folosesc instalații mobile modernizate sau artizanale și procesează materialul vegetal direct în câmp, iar acest lucru poate influența substanțial compoziția chimică a uleiurilor volatile și a produselor secundare rezultate.

Uleiul volatil obținut de producătorul P1 și destinat exportului, are următoarele proprietăți fizico-chimice: densitate (ρ 20°C) - 0.8920 g/mL; indice de refracție [n_D^{20}] - 1.4660, și de rotație optică [α] $_D^{20}$ -7.0° (c 1.0, CHCl₃). Cel mai numeros grup de compuși terpenici include monoterpenele, adică hidrocarburile C₁₀ (8.72–15.32%) și derivații oxigenați ai acestora (69.0–83.83%) [373]. Principalii constituenți ai acestui grup, care determină calitatea și autenticitatea uleiului volatil de levănțică, conform standardului internațional [374], sunt (%): 1,8-cineolul (eucaliptol) (<1.0), (*E*)-ocimenul (4.0–10.0), (*Z*)-ocimenul (1.5–6.0), linaloolul **159** (25.0–38.0), camforul (<0.5), terpin-1-en-4-olul (2.0–6.0), α -terpineolul **177** (<1.0), acetatul de linalil (25.0–45.0) și acetatul de lavandulil (>2.0) (Tabel 5.1).

Tabel 5.1. Compoziția fitochimică a uleiului volatil de levănțică produs în R Moldova.

No.	TR* (min)	Component	Producător, conținut (%)						
			P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
1	4.416	α -Pinen	0.36	0.57	0.36	0.18	0.09	0.26	0.57
2	4.710	Camfen	0.34	0.47	0.30	0.09	0.09	0.26	0.63
3	5.179	Sabinen	0.14	-	-	-	-	-	-
4	5.240	1-Octen-3-ol		0.83	-	-	-	0.15	0.27
5	5.263	β -Pinen	0.51	-	0.34	0.39	0.38	0.22	0.57
6	5.398	Octan-3-ona	0.28	0.51	0.31	0.25	0.39	0.12	0.21
7	5.489	β -Mircen	1.06	1.50	0.96	0.80	0.89	0.62	0.89
8	5.577	Octan-3-ol	0.13	0.18	0.20	0.17	0.20	-	-
9	5.962	Acetat de <i>n</i> -hexil	0.59	1.27	0.31	0.42	0.55	0.52	1.17
10	6.284	<i>p</i> -Cimen	0.22	0.46	0.22	0.14	0.10	0.24	0.39
11	6.400	Limonen	0.52	1.79	0.79	0.45	0.55	1.17	1.93
12	6.455	1,8-Cineol (eucaliptol)	5.00	3.81	2.22	3.73	4.44	3.83	9.29
13	6.574	(<i>E</i>)-Ocimen	8.06	5.87	6.85	7.86	4.37	5.25	7.15
14	6.807	(<i>Z</i>)-Ocimen	3.74	3.45	2.59	2.55	1.86	1.76	2.16
15	7.087	γ -Terpinen	0.10	0.29	0.29	0.06	0.07	0.07	0.15
16	7.443	Oxid de linalool	-	0.17	0.07	0.11	0.12	-	-
17	7.824	δ -Terpinen	0.27	-	-	-	-	-	-
18	7.825	α -Terpinolen	-	0.58	0.25	0.21	0.32	0.16	0.23
19	8.238	Linalool	23.54	27.98	29.06	25.57	40.68	33.29	26.19
20	8.392	Acetat de oct-1-en-3-il	0.56	0.82	0.60	0.71	0.63	0.39	0.58
21	9.308	Camfor	0.47	0.47	0.37	0.36	0.30	0.32	0.61
22	9.847	Borneol	1.92	2.15	1.68	1.28	1.65	1.41	2.40
23	10.00	(3 <i>E</i> ,5 <i>Z</i>)-Undeca-1,3,5-triena	0.17	-	-	-	-	-	-
24	10.15	Terpin-1-en-4-ol	1.30	4.65	5.98	0.94	1.67	1.41	1.03
25	10.41	Criptona	0.29	0.29	-	-	-	0.30	0.33
26	10.50	α -Terpineol	2.42	3.31	2.02	1.42	7.95	1.49	1.61
27	11.49	Nerol	0.38	0.46	0.23	0.14	1.14	-	-
28	11.84	Aldehida <i>p</i> -cumatică	0.13	0.15	-	-	-	0.18	-
29	12.32	Acetat de linalil	26.55	20.26	28.65	32.25	16.68	33.30	28.10
30	13.01	Acetat de bornil	0.32	0.25	0.24	0.27	0.19	0.17	0.24
31	13.11	Acetat de lavandulil	4.88	2.84	2.36	4.83	4.78	2.56	3.07
32	14.98	Acetat de neril	0.78	0.91	0.39	0.33	1.53	0.31	0.37
33	15.47	Acetat de geranil	1.31	1.69	0.79	0.73	2.70	0.59	0.67
34	15.66	α -Zingiberen	0.15	-	-	-	-	-	-
35	16.47	β -Cariofilen	6.25	5.33	4.62	5.44	1.64	4.93	4.32
36	16.80	α -Bergamoten	0.27	0.28	0.19	0.20	0.05	0.16	-
37	17.31	(<i>E</i>)- β -Farnesen	4.86	2.59	3.65	3.94	1.23	2.46	2.45
38	17.97	β -Cubeben	1.12	0.82	1.03	0.69	0.17	-	-
39	18.75	γ -Cadinen	0.18	0.53	-	-	-	0.68	0.65
40	20.39	Oxid de cariofilen	0.45	0.69	0.19	0.29	0.21	0.35	0.28
41	21.69	Cadinol	0.17	0.57	-	-	-	0.18	-
Conținut total, (%)			99.80	98.79	98.17	96.80	97.62	99.11	98.51

Conform datelor analizei GC-MS, compoziția chimică a uleiului volatil de levănțică produs în R Moldova constă în principal din compuși terpenici și alifatici, iar conținutul acestora variază în limitele indicate în [Tabelul 5.2.](#)

Tabel 5.2. Clasificarea componentelor din uleiul volatil de levănțică.

Clasa	Subclasa	Conținut, (%)
<i>Compuși terpenici</i>		94.89–97.77
	<i>Monoterpene</i>	84.08–92.55
	Hidrocarburi monoterpene	8.72–15.32
	Monoterpene oxigenate	69.00–83.83
	<i>Sesquiterpene</i>	3.30–13.45
	Hidrocarburi sesquiterpenice	3.09–12.83
	Sesquiterpene oxigenate	0.19–1.26
<i>Compuși alifatici</i>		1.42–3.90
	Hidrocarburi	0.17
	Alcooli	0.13–1.01
	Cetone	0.25–0.80
	Esteri	0.91–2.09
	Total, (%)	96.80–99.79

În literatura de specialitate se raportează, că conținutul de hidrocarburi sesquiterpenice și cel al derivaților oxigenați trebuie să fie cuprins în limitele 3.09–12.83% și, respectiv, 0.19–1.26%. Conform aceleiași surse [374], cele mai importante sesquiterpene sunt: β -cariofilenul **161** (4.78%), (*E*)- β -farnesenul (1.52%) și oxidul de cariofilen **163** (0.36%). Compușii alifatici au concentrație mai mică (1.42–3.90%), iar în sursa [374] sunt menționați: 1-octen-3-olul (0.33%) și octan-3-ona (<2.0%) (Tabelele 5.1 și 5.2).

Analiza GC-MS a extractelor din apele florale de levănțică (AF) a arătat, că acestea conține doar câteva componente hidrofile, care reprezintă aproximativ 0.3–0.5% din volum, și sunt monoterpene hidrofile, cum ar fi 1,8-cineolul (eucaliptol, 6.31%), oxidul de linalool (3.08%), linaloolul **159** (78.05%), terpin-1-en-4-olul (1.92%) și α -terpineolul **177** (10.64%).

Analiza datelor statistice univariate și multivariate (SDA) reprezintă una dintre cele mai fiabile metode care permit extragerea de informații utile și deducerea diferitelor ipoteze privind setul de date considerat. Având în vedere marea diversitate a compușilor organici care se găsesc în uleiul volatil de levănțică, analiza multivariată a datelor statistice a fost o metodă adecvată ce a permis gruparea probelor, în acest caz, conform producătorului de ulei de levănțică și pe baza concentrațiilor de compuși organici (modul R), sau, pentru a clasifica un compus organic determinat experimental pe baza concentrației în probe (mod Q) [375]. Datele analizei SDA sunt prezentate în lucrarea [376].

Gen. *Tanacetum* L. aparține fam. Asteraceae, una dintre cele mai mari familii de plante dicotiledonate [190], care include aproximativ 150-200 de specii, inclusiv și pe cele care se considerau anterior ca aparținând gen. *Pyrethrum* Zinn. [377, 378].

Năpraznicul (*Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip.) este o specie comună care crește solitar sau în grupuri mici [379] și reprezintă o planta erbacee perena cu tulpini mai mult sau mai puțin ramificate. Frunzele de la pinnatisecte la pinnatipartite sunt pubescente sau glabre.

Frunzele bazale variază de la alungite până la liniar-alungite, cu 16-40 de segmente, pețiolate, iar cele cauline sunt mai mici și sesile. Florile sunt dispuse într-un corimb lax, lung-pedunculat, iar involucrele de 8-14 mm în diametru. Buchetele ligulate albe, femele; ligulele 10–16 mm. Achenele sunt cilindrice cu 5-7 coaste foarte proeminente.

Năpraznicul (*T. corymbosum* (L.) Sch. Bip.) (syn.: *Pyrethrum corymbosum* (L.) Scop., *Chrysanthemum corymbosum* L.) este originar din Europa, iar în prezent este răspândit în toată Emisfera nordică (Europa, Asia temperată, Africa de Nord și America) [190]. În flora spontană a R Moldova gen. *Tanacetum* L. este reprezentat de 4 specii, inclusiv *T. corymbosum*.

În ultimele decenii, din sp. de *Tanacetum* a fost extras și identificat un număr mare de componente chimice, cum ar fi terpenele și terpenoidele, care sunt constituenții principali ai uleiurilor volatile și extractelor, precum și polifenoli, în special flavonoide, fitosteroli, acizi fenolici, lactone sesquiterpenice, substanțe amare, piretrine, cumarine și acidul tanic [192, 194, 380, 381].

Din păcate, literatura științifică oferă informații foarte limitate despre compoziția chimică a uleiului esențial de năpraznic. În comparație cu compoziția chimică a uleiurilor obținute din alte specii ale gen. *Tanacetum*, cea a uleiului obținut din sp. *T. corymbosum* și care va fi raportată în continuare, diferită esențial. Conform datelor din literatură, compoziția chimică a uleiului volatil obținut din sp. *Tanacetum* foarte variabilă la nivel de specie și subspecie, fiind determinată de originea geografică. Din acest motiv, chemotipul speciei se identifică în conformitate cu molecula biochimică majoritară al uleiului esențial. În acest context, autorii au raportat, că germacrenul și spatulenolul sunt componentele majore caracteristice ale uleiului esențial din sp. *T. zahlbruckneri* [382], 1,8-cineolul, oxidul de cariofilen **163**, acidul hexadecanoic, acidul decanoic, spatulenolul și acetatul oxidului de linalil ale celui obținut din sp. *T. tabrisianum* [382], α -tuiona, camforul, borneolul, 1,8-cineolul și β -tuiona ale celui din sp. *T. polycephalum* [383], o serie de aldehide nesaturate și acizi grași ale celui din sp. *T. chiliophyllum* [384], acetatul de bornil, pinocarvona, camforul și terpinolenul ale celui din sp. *T. balsamita* [385], camforul, 1,8-cineolul, α - și β -tuiona, borneolul, camfenul, *p*-cimenul ale celui din sp. *T. vulgare* [386], α - și β -tuiona ale celui din sp. *T. messicytus* [387]; borneolul și 1,8-cineolul ale celui din sp. *T. praeteritum* [387], oxidul de cariofilen și α -tuiona ale celui din sp. *T. argirophyllum* [387].

Doar câțiva compuși din lista prezentată în **Tabelul 5.3** sunt raportați, ca fiind constituenți majoritari ai uleiului esențial obținut din spp. *T. vulgare*, *T. polycephalum* [194], *T. argenteum* [388], *T. zahlbruckneri* și *T. tabrisianum* [382], precum: camfenul, β -cariofilenul, oxidul de cariofilen, δ - și γ -terpinolenul, germacrenul D, spatulenolul, α -cadinolul, heptacosanul, acidul *n*-hexadecanoic și *n*-octadecanolul. A fost identificat doar un singur articol științific privind compoziția chimică a uleiului volatil obținut din sp. *T. corymbosum* [389]. În această sursă se

menționează, că constituenții principali ai uleiului volatil de năpraznic sunt hidrocarburile sesquiterpenice α -terpinolenul (50.9%) și β -terpinolenul (15.1%), dintr-un total de 41 de compuși detectați, dintre care 33 au fost identificați ca mono- și sesquiterpenoide [389].

Compoziția chimică a uleiului volatil din plantele proaspete de năpraznic, (Proba A) și cele uscate (Proba B), timpii de retenție ale componentelor identificate și conținutul lor este prezentat în Tabelul 5.3.

Tabel 5.3. Compoziția chimică a probelor de ulei volatil de năpraznic *T. corymbosum* obținute din material vegetal proaspăt (A) și uscat (B).

No.	TR* (min)	Component	Proba, conținut (%)	
			A	B
1	4.70	Camfen	0.2	-
2	6.78	(Z)- β -Ocimen	0.9	-
3	8.17	Nonanal	0.7	-
4	15.31	Copaen	0.3	-
5	15.71	β -Elemen	1.0	0.9
6	16.43	β -Cariofilen	4.2	6.5
7	16.66	<i>epi</i> -Biciclosesquifelandren	0.3	-
8	17.31	(Z)- β -Farnesen	8.6	16.1
9	17.61	(4Z)-4-(2,2-Dimetil-6-metilenciclohexiliden)-3-metilbutan-2-ona	0.8	-
10	18.06	Germacren D	47.5	33.3
11	18.34	γ -Elemen	5.2	3.1
12	18.53	α -Farnesen	1.6	1.2
13	18.66	9-Cedranona	0.4	0.6
14	18.73	(+)- δ -Cadinen	0.6	-
15	18.94	β -Cadinen	2.0	1.5
16	20.25	Spatulenol	0.5	0.7
17	20.38	Oxid de cariofilen	0.5	3.3
18	20.58	γ -Gurjunen	0.5	-
19	21.19	Humulan-1,6-dien-3-ol	0.4	-
20	21.38	Cubenol	0.3	-
21	21.69	(E)-Muurolol	1.6	0.9
22	21.78	δ -Cadinol	0.4	-
23	21.98	α -Cadinol	1.7	1.3
24	23.18	<i>n</i> -Tetradecanal	0.8	0.8
25	25.91	Hexahidrofarnesil acetona (fitona)	0.5	1.6
26	28.34	Acid <i>n</i> -hexadecanoic (palmitic)	2.2	7.1
27	29.07	<i>n</i> -Octadecanal	0.2	-
28	29.80	<i>n</i> -Octadecanol	9.7	0.6
29	30.08	(E)-Fitol	1.4	2.0
30	30.28	Acid 1,7-octadecinoic	0.2	-
31	30.34	12-Metil-(E,E)-2,13-octadecadien-1-ol	0.4	-
32	30.44	Acid (Z,Z)-9,12-octadecadienoic (linoleic)	0.2	1.0
33	30.91	(Z)-Lanceol	0.1	0.7
34	31.38	<i>n</i> -Docosanol (alcool behenic)	1.2	-
35	31.62	Ester metilic al acidului eicosanoic (metil arachidat)	0.6	-
36	32.51	<i>n</i> -Heneicosan	1.0	6.9
37	33.41	<i>n</i> -Heptacosan	0.4	2.9
38	34.39	<i>n</i> -Octacosan	0.4	2.6

În total 38 de constituenți (Proba A) și 22 (Proba B), reprezentând 99.5% și respectiv 95.6%, au fost identificați în uleiul volatil de *T. corymbosum* de origine moldovenească. Acesta

conține în ambele probe izomerii δ -terpinolen (0.6%, Proba A) și β -terpinolen (2.0% și 1.5%), dar în general, compoziția sa chimică se deosebește esențial de cea raportată mai sus pentru speciile gen. *Tanacetum* și include mulți constituenți neraportați.

Conform datelor prezentate în Tabelul 5.4, compoziția chimică a uleiului volatil din materialul vegetal proaspăt și cel uscat de năpraznic, colectat în R Moldova este destul de variată și constă, în principal, din constituenți ce aparțin diferitor clase de compuși terpenici și alifatici.

Tabel 5.4. Clasificarea componentelor din uleiul volatil de năpraznic.

Clasa	Subclasa	Proba, conținut (%)	
		A	B
<i>Compuși terpenici</i>		80.2	72.1
	<i>Monoterpene</i>	1.1	-
	Hidrocarburi monoterpene	1.1	-
	Monoterpene oxigenate	-	-
	<i>Sesquiterpene</i>	77.7	70.1
	Hidrocarburi sesquiterpenice	71.8	62.6
	Sesquiterpene oxigenate	5.9	7.5
	<i>Diterpene</i>	1.4	2.0
	Diterpene oxigenate	1.4	2.0
<i>Compuși alifatici</i>		19.3	23.5
	Hidrocarburi	1.8	12.4
	Alcooli	11.3	0.6
	Aldehyde, cetone	3.0	2.4
	Acizi	2.6	8.1
	Esteri	0.6	-
	Total	99.5	95.6

Hidrocarburile sesquiterpenice sunt principalii compuși din compoziția uleiului esențial de năpraznic de origine locală. Conținutul lor nu diferă prea mult și constituie 71.8% pentru Proba A și 62.6% pentru Proba B, ceea ce confirmă, că în timpul uscării se pierd unele dintre hidrocarburile sesquiterpenice, de ex. copaenul, *epi*-biciclosesquifelandrenul, δ -terpinolenul și γ -gurjunenul. Rezultatele obținute arată, că sp. *T. corymbosum* originară din R Moldova aparține chemotipului germacren D, acesta fiind constituentul dominant, 47.5%, și respectiv 33.3%, urmat de (*Z*)- β -farnesen (8.6% și 16.1%), γ -elemen (5.2% și 3.1%) β -cariofilen (4.2% și 6.5%) și β -terpinolen (2.0% și 1.5%).

Sesquiterpenele oxigenate alcătuiesc următorul grup de constituenți terpenici cu un conținut de 5.9% (Proba A) și respectiv 7.5% (Proba B). Acestea sunt reprezentate mai ales de alcooli, precum: α -cadinolul (1.7% și 1.3%), (*E*)-muurololul (1.6% și 0.9%) și spatulenolul (0.5% și 0.7%) identificați în ambele probe, în timp ce humulan-1,6-dien-3-olul (0.4%), cubenolul (0.3%) și δ -cadinolul (0.4%) au fost identificați doar în Proba A. Acest lucru ar putea fi explicat prin transformările chimice (de exemplu, oxidările, izomerizările sau altele) ale unor compuși minori în timpul uscării. Au fost, de asemenea, identificați și derivați oxigenați precum oxidul de cariofilen (0.5% și 3.3%) și cetona 9-cedrona (0.4% și 0.6%). De remarcat, că fracția monoterpenică a fost identificată doar în uleiul proaspăt și este reprezentată de camfen (0.2%) și

(*Z*)- β -ocimen (0.9%). Aceasta confirmă ipoteza de mai sus cu privire la modificările pe care le suferă materia primă în timpul procesului de uscare. Trebuie remarcat faptul, că diterpenoidele oxigenate precum (*E*)-fitolul (1.4% și 2.0%) este prezent într-o cantitate mai mare decât monoterpenoidele.

Compușii alifatici reprezintă al doilea grup de compuși constituenți ai uleiului (19.3%, respectiv 23.5%). Alcanii superiori sunt reprezentați de heinecozan (1.0% și 6.9%), heptacozan (0.4% și 2.9%) și octacozan (0.4% și 2.6%), conținutul acestora fiind destul de ridicat, în special în Proba B (12.4%). Alcoolii superiori se evidențiază mai puternic în Proba A (11.3%) și sunt reprezentați de octadecan-1-ol (9.7% și 0.6%), 12-metil-(*E,E*)-2,13-octadecadien-1-ol (0.4%, Proba A) și docozanol-1 (1.2%, Proba A).

Compușii carbonilici se caracterizează printr-un conținut scăzut, după cum urmează, în Proba A: nonanal (0.7%), 4-(*Z*)-4-(2,2-dimetil-6-metilenciclohexiliden)-3-metilbutan-2-ona (0.8%), octadecanal (0.2%) și tetradecanal (în ambele 0.8%). Aceste variații vizibile ale conținutului de alcooli și compuși carbonilici din Probele A și B se datorează probabil proceselor de oxidare menționate, care au loc în timpul uscării și depozitării materialului vegetal.

Acizii grași saturați și nesaturați, și esterii acestora sunt reprezentați de acidul *n*-hexadecanoic (2.2% și 7.1%), acidul linoleic (0.2% și 1.0%), acidul 1,7-octadecinoic (0.2% în Proba A) și esterul metilic al acidului eicozanoic (0.6% în Proba A). Remarca anterioară, privind conținutul este valabilă și pentru constituenții carboxilici din Probele A și B, care crește datorită oxidării claselor inferioare de constituenți, dar și pentru ester, hidroliza căruia este posibilă.

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.

Precum s-a menționat în **Capitolul I**, compușii triterpenici manifestă un spectru larg de activități biologice și sunt benefici pentru sănătatea umană. Din acest motiv, acizii oleanolic **425** și ursolic **426** au fost selectați în calitate de obiect de studiu al prezentei lucrări. Acești compuși au o structură similară și sunt larg răspândiți în lumea vegetală (**Figura 5.1**). Ambii compuși prezintă o gamă largă de activități biologice precum: antibacteriană [390], antifungică [391], antiinflamatoare [392], anti-proliferativă [393], antileucemică [394], diuretică [395], antidiabetogenă [396], hepatoprotectoare [397], citotoxică [398], anti-HIV [399] și efecte apoptotice [400], combinate cu o toxicitate scăzută [182, 183].

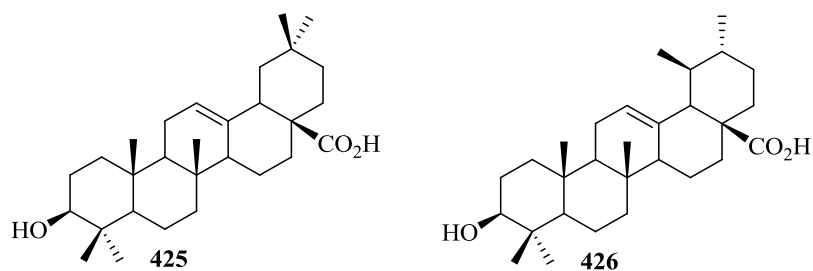


Fig. 5.1. Acizii triterpenici oleanolic **425** și ursolic **426**.

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 [401], fiind disponibil pe piață pe tot parcursul anului și, reprezentând principala sursă de polifenoli în dieta umană [402, 403].

La fel și deșeurile precum tescovina de mere, prin aplicarea unor procedee eficiente de utilizare, poate servi ca sursă de compuși bioactivi. Deși există multe beneficii ale consumului zilnic de mere, ca sursă bogată de compuși bioactivi, contribuția adusă la protecția sănătății umane prin consumul acestora este relativă din cauza conștientizării scăzute. Prin urmare, aportul zilnic de compuși bioactivi în corpul uman poate fi completat prin utilizarea diferitelor suplimente naturale și alimente funcționale bazate pe extracte bioactive din surse naturale, inclusiv mere și subproduse rezultate din prelucrarea lor. Rezultatele prezentate în acest subcapitol pot fi utile pentru prelucrarea industrială selectivă a merelor, astfel încât subprodusele rezultate din producerea sucului de mere să servească în calitate de sursă naturală de compuși bioactivi specifici, care pot fi utilizați în industria cosmetică, farmaceutică și alimentară.

O cantitate semnificativă din recolta de mere este procesată industrial, în principal pentru producerea sucurilor, din ea rezultând un volum mare de deșeuri solide, compuse din coji, semințe și pulpă, și cunoscute sub numele de „tescovina de măr” [404]. Acest produs secundar reprezintă o sursă valoroasă de compuși bioactivi și nutrienți pentru dezvoltarea unor produse noi cu proprietăți nutraceutice. Prin urmare, este important să se aleagă soiurile de măr potrivite din punct de vedere a compușilor bioactivi specifici, astfel încât tescovina rezultată să dețină un potențial ridicat de valorificare.

Conținutul de acizi oleanolic **425** (AO) și ursolic **426** (AU) în extractele obținute din stratul cuticular al diferitor soiuri de măr cultivate în R Moldova și România este prezentat în **Figura 5.2**.

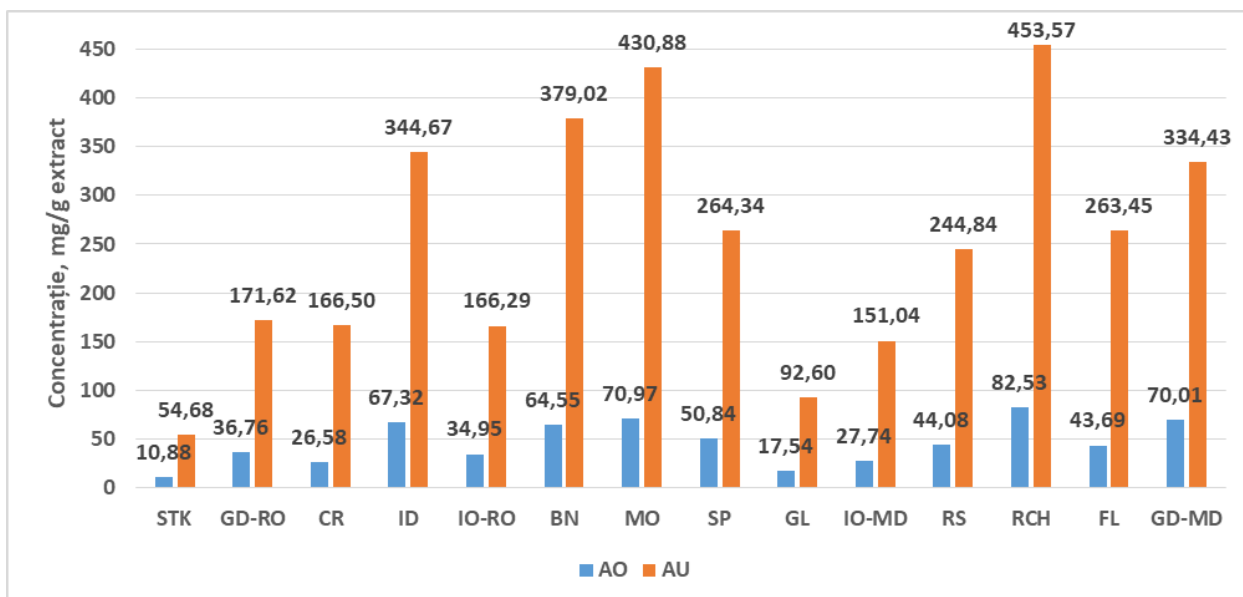


Fig 5.2 Conținutul acizilor oleanolic **425** și ursolic **426** în extractele din soiurile de măr: *România* – STK (Starkrimson), GD-RO (Golden Delicious), CR (Crețesc), ID (Idared), IO-RO (Jonathan); *R Moldova* – BN (Beliy Naliv), MO (Montuan), SP (Spartan), GL (Gloster), IO-MD (Jonathan), RS (Renet Simirenco), RCH (Richard), FL (Florina), GD-MD (Golden Delicious).

În extractele din mere, AU **426** a fost cuantificat în cantități mai mari în comparație cu AO **425**, datele fiind în concordanță cu cele din literatură [165, 405, 406]. Conținutul de AO **425** în extractele obținute din stratul cuticular al merelor a variat între 10.88–82.53 mg/g de extract, fiind mai mare pentru soiurile Richard, Montuan, Golden Delicious (MD) și Idared și mai mic pentru soiurile Starkrimson, Crețesc și Jonathan. Conținutul de AU **426** a variat de la 54.68 la 435.57 mg/g de extract, cu un conținut mai mare pentru Richard, Montuan, soiurile Idared și Beliy Naliv și conținut mai scăzut pentru soiurile Starkrimson și Gloster. Rezultatele ANOVA indică faptul, că conținutul de AO **425** și AU **426** în stratul cuticular al merelor a fost semnificativ diferit în funcție de soiurile de măr.

Acizii **425** și **426** sunt răspândiți în tot regnul vegetal. În cazul nostru a prezentat interes levănțica, care este cea mai cultivată plantă etero-oleaginoasă în R Moldova. Pentru extracția selectivă a acizilor triterpenici oleanolic **425** și ursolic **426** s-au folosit materiale vegetale de levănțică (MVL), randamentele de extracție au variat între 8.83–9.94%, iar conținutul de AO **425** între 13.43–19.09 mg/g(extract) și cel al AU **426** între 33.28–60.82 mg/g(extract). Conținutul AO **425** și AO **426** în MVL uscate a fost cuprins în intervalul 133.11–168.57 mg/100 g(MVL) și, respectiv 329.83–537.00 mg/100 g(MVL) (Tabelul 5.5).

Mai mult, rezultatele experimentale au arătat, că conținutul sumar al AO **425** și AU **426** izomeri în MVL a fost de aproximativ 5.0% din masa uscată, ei aflându-se într-un raport de 1:2.6 și confirmând, că levănțica este o sursă valoroasă de acizi triterpenici naturali.

Acizii ursolic **426** și oleanolic **425** au fost cuantificați, atât în plantele de levănțică proaspăt uscate (MVL), cât și în deșeurile solide uscate (DS) rămase după hidrodistilarea uleiului volatil, prin metoda HPLC-PDA raportată anterior [407].

Curbele de calibrare ale standardelor au acoperit intervalul 1–400 mg/L, atât pentru AO **425**, cât și pentru AU **426**, și a relevat o liniaritate bună, cu coeficienți de corelație mai mari de 0.995 (0.9989 pentru AO și 0.9991 pentru AU) [373]. Precizia metodei (%) a fost evaluată pentru probele cu adaos de standarde la concentrație de 50 mg/L, iar valorile medii obținute au fost de 4.31% pentru AO și 3.65% pentru AU.

Rezultatele au fost exprimate în mg/g pentru extracte și mg/100 g pentru materialul vegetal sau deșeurile solide (Tabelele 5.5 și 5.6). S-a observat, că plantele proaspete au un conținut mult mai mare de AO **425** și AU **426**.

Tabel 5.5. Conținutul de acizi oleanolic **425** și ursolic **426** în plantele de levănțică.

Plante de levănțică	Randament, extract (%)	Concentrație (mg/g extract)		Concentrație (mg/100 g plante de levănțică)	
		AO	AU	AO	AU
MVL 1	9.94	16.19	37.46	160.95	372.36
MVL 2	8.83	19.09	60.82	168.57	537.00
MVL 3	9.91	13.43	33.28	133.11	329.83

Conținutul mai scăzut de AO **425** și AU **426** în deșeurile solide poate fi explicat prin pierderea și derivatizarea/degradarea acestora în timpul hidrodistilării în mediu apos la temperaturi ridicate (Tabelul 5.6). Motivul din urmă pare mai relevant, deoarece nici AO **425**, nici AU **426** nu au fost găsiți în extractele din apa reziduală.

Tabel 5.6 Conținutul de acizi oleanolic **425** și ursolic **426** în deșeurile solide de levănțică.

Deșeurile de levănțică	Randament, extract (%)	Concentrație (mg/g extract)		Concentrație (mg/100 g deșeu solid)	
		AO	AU	AO	AU
DS 1	3.88	29.21	80.82	113.47	313.95
DS 2	3.68	39.37	135.56	144.98	499.15
DS 3	4.15	27.48	87.90	114.07	364.89

În cazul deșeurilor solide (DS), randamentul mediu de extracție a fost de aproximativ 3.91%, cu un conținut de AO **425** între 27.48–39.37 mg/g și de AU **426** între 80.82–135.56 mg/g (Tabelul 5.6). Conținutul AO **425** și AU **426** în DS variază între 113.47–144.98 și 313.95–499.15 mg/100 g, respectiv (Tabelul 5.6), cantitatea acestora fiind de aproximativ 1.0% din masa uscată, ei aflându-se într-un raport de 1:3.1 fapt ce confirmă, că deșeurile de levănțică sunt o sursă promițătoare de acizi triterpenici. Rezultatele noastre sunt în concordanță cu datele din literatură, care raportează pentru masa uscată și deșeurile solide de levănțică valori cuprinse între 136.0–259.7 și 346.3–648.4 mg/100 g [373].

Analiza HPLC ale apelor florale (AF) de levănțică au confirmat, că acestea nu conțin acizii oleanolic **425** și ursolic **426**.

Un alt obiect al studiului fitochimic l-au constituit fructele de pădure și plantele medicinale locale. Analiza HPLC a permis separarea, identificarea și cuantificarea simultană a AO **425** și AU **426** în extractele obținute din aceste obiecte de studiu. Picurile cromatografice au fost identificate prin comparația timpilor de retenție și a datelor mass-spectrale cu cele ale standardelor, care au fost eluate în paralel cu faze mobile optimizate. În plus, adăugarea compușilor de referință în probe nu a arătat picuri suplimentare, ceea ce a confirmat în continuare identitatea picurilor. Acizii ursolic **425** și oleanolic **426** au fost cuantificați prin metoda HPLC-PDA raportată anterior [407].

În general, conținutul de AO **425** și AU **426** în materialele vegetale este exprimat în mg/100 g de plante uscate sau fructe de pădure uscate/proaspete. De asemenea, au fost estimate randamentele extracțiilor din materiile vegetale. Rezultatele experimentale sunt prezentate în [Tabelul 5.7](#).

Tabel 5.7. Cuantificarea acizilor oleanolic **425** și ursolic **426** în extractele din speciile de plante medicinale.

Specie	Randamentul extracției (%)	Concentrația (mg/g extract) (analiza HPLC)	
		Acid oleanolic	Acid ursolic
Plante medicinale			
Gălbenele (<i>Calendula officinalis</i> L.)	(16.6±1.0)	(0.630±0.122)	(4.798± 2.189)
Menta citronată (<i>Mentha piperita</i> var. <i>citrata</i> (Ehrh.) Briq.)	(9.7±1.4)	(28.259±8.179)	(111.381±29.839)
Ginger mint (<i>Mentha x gracilis</i> ‘ <i>Variegata</i> ’)	(11.3±1.2)	(5.343±0.960)	(8.754±1.283)
Cimbrul de stâncă (<i>Thymus comosus</i> Heuff. ex Griseb.)	(9.7±1.9)	(135.008±42.501)	(215.994±65.356)
Fructe de pădure			
Corn (<i>Cornus mas</i> L.)	(15.1±1.5)	(165.857±13.782)	(522.797±41.193)
Măceș (<i>Rosa canina</i> L.)	(2.2±0.8)	(56.745±4.812)	(9.735±0.868)
Mur (<i>Rubus fruticosus</i> L.)	(1.6±0.5)	(4.62±0.635)	(15.675±2.411)
Porumbar (<i>Prunus spinosa</i> L.)	(8.6±0.9)	(15.041±0.451)	(88.058±2.019)
Păducel (<i>Grataegus monogyna</i> Jack.)	(7.1±1.3)	(24.244±2.901)	(152.786±15.113)
Măslin rusesc (<i>Elaeagnus angustifolia</i> Mill.)	(14.7±3.2)	(11.798±4.196)	(3.898±1.413)

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, corn și măslinul rusesc. Un randament ridicat al extracției, nu implică un conținut ridicat de AO **425** și ursolic

426, sursele naturale conținând și alți triterpeni bioactivi precum uvaolul, sterolii, derivații hidroxiilați ai AO **425** și AU **426** și esterii acestora, compuși fenolici, etc.

Conținutul de AO **425** din extractele analizate a variat între 0.630 – 135.008 mg/g de extract în cazul plantelor medicinale și de la 4.62 la 165.857 mg/g de extract în cazul fructelor de pădure. Extractele din cimbrul de stâncă și corn conțin cantități mari de AO **425**, în timp ce gălbenele, menta ghimbir și murele conțin cantități mai mici.

Conținutul de AU **426** în extractele analizate a variat între 4.798-215.994 mg/g de extract în cazul plantelor medicinale și de la 3.898 la 522.797 mg/g de extract în cazul fructelor salbatice. Cornul, păducelul, cimbrul de stâncă și extractele de menta citrată conțin cantități mari de AU **426**, în timp ce fructele de măsline răsărite, măceș, gălbenele și menta ghimbir conțin cantități mai mici.

Extractele din cimbru de stâncă și menta citrată împreună cu extractele de corn, păducel și porumbar conțin cantități importante de AO **425** și AU **426** și ar putea fi considerate surse naturale valoroase de triterpenoide menționate. Disponibilitatea AO **425** și AU **426** în cimbrul de stâncă a fost estimată a fi 1142.95 mg/100g și 1827.28 mg/100g masă uscată, în timp ce menta citrată conține AO (278.05 mg/100g) și AU 1092.00 mg/100g masă uscată. De asemenea, conținutul de triterpeni în fructele de pădure, exprimat în mg/g de fructe proaspete, a fost estimat a fi 78.94 mg/g de AU **426** și 25.04 mg/g de AO **425** în cazul cornului, 6.47 mg/g de AU **426** și 10.25 mg/g de AO **425** pentru păducel și 7.56 mg/g de AU **426** și 1.29 mg/g de AO **425** pentru porumbar [408].

Datele obținute sunt în corespundere cu cele raportate în literatură cu privire la cuantificarea unor compuși triterpenici în diverse surse naturale, cum ar fi partea aeriană a speciilor de cimbru (*Thymus* spp.) [409], florile de gălbenele, rozmarinul [410] și fructele [177, 410]. De menționat, că autorii exprimă în moduri diferite cantitățile de compuși analizați.

Ca și în cazul extractelor din mere, datele randamentelor de extracție și cuantificării AO **425** și AU **426** prin metoda HPLC au fost supuse analizei clusterelor ierarhice (HCA) rezultatele căreia sunt raportate în lucrarea [408]. Conform acesteia, grupul cu conținut de AO **425** și AU **426** mai mic, include măceșul, murele, gălbenelele, menta ghimbir și fructele de măsline răsărite, în timp ce porumbarul, păducelul, menta citrată și cimbrul de stâncă se regăsesc în grupul doi, cu un conținut mai mare de acizi triterpenici menționați.

Analiza componentelor principale (PCA) a rezultatelor cuantificării AO **425** și AU **426** în cele 30 de probe indică prezența a 4 grupe distincte: 1-ul include cornul; 2-lea cimbrul de stâncă; 3-lea murele, măceșul; și a 4-a speciile inseparabile, care au cel mai scăzut conținut de acizi triterpenici [408].

Acizii oleanolic **425** și ursolic **426** au fost prezenți în toate sursele naturale investigate. Totuși, sunt diferențe cantitative semnificative între diferite plante medicinale și fructe de

pădure. Conținutul de AO 425 în extractele obținute a variat de la urme în cazul galbenelelor *C. officinalis*, mentei citrate *M. gracilis* var. 'Variegata' și murelor *R. fruticosus* la 135.01 mg AO/g de extract de cimbrul de stâncă *T. comosus* și 165.86 mg AO/g de extract de corn *C. mas.* Alte specii cu niveluri moderate de AO 425 au fost măceșul *R. canina* cu 56.75 mg de AO/g de extract și menta citrată *M. piperita* var. 'citrata' cu 28.26 mg de AO/g de extract.

Nivelurile de AU 426 în probele testate au fost întotdeauna mai mari decât cele de AO 425, cu excepția măceșului și măslinului rusesc *E. angustifolia*. Conținutul AU 426 a variat între urme la gălbenele, mentă ghimbir, măceș și măslin rusesc până la un conținut moderat în menta citrată cu 111.38 mg AU/g de extract și 152.79 mg AU/g de extract, și cimbrul de stâncă cu 215.99 mg AU/g de extract și un conținut ridicat în corn cu 522.79 mg AU/g de extract.

În premieră, au fost cuantificați AO 425 și AU 426 în extractele obținute din stratul cuticular al soiurilor de măr cultivate în R Moldova și România, plantele de levănțică autohtonă, deșeurile solide din ele și apele florale. De asemenea, a fost determinat conținutul AO 425 și AU 426 în extractele obținute din 4 specii de plante medicinale și 6 specii de fructe de pădure. Analizele au arătat o variație mare de la soi la soi sau specie la specie, dar prin compararea cu datele bibliografice, sursele locale reprezintă surse naturale valoroase de AO 425 și AU 426. Aceste date confirmă beneficiile cultivării acestor specii ca surse de compuși naturali bioactivi pentru sănătatea umană și de materii prime potențiale pentru industria farmaceutică [411]. Datele prezentate pot servi ca bază pentru studiile ulterioare cu privire la indentificarea în sursele naturale a altor acizi triterpenici, precum acizii betulinic și maslinic sau compușii fenolici, sau volatili care pot contribui la lărgirea potențialului terapeutic general.

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 compușilor fenolici în soiurile de măr cultivate în R Moldova și România [412].

Conținutul de compuși fenolici în mere depinde de partea fructului, în special, de epicarp sau mezocarp. În general, conținutul de substanțe fitochimice bioactive este deosebit de înalt în epicarp în comparație cu mezocarpul, ea conține de la două până la șase ori mai mulți compuși fenolici, și deci consumul de mere cu epicarp este foarte recomandat [403, 413]. În consecință, epicarpul de mere este mai bogat în compuși fenolici totali, flavonoide totale și procianidine totale decât mezocarpul [173], iar merele abundente în compușii fenolici au o activitate antioxidantă mai mare [403].

Cuantificarea compușilor fenolici prin metoda UHPLC a fost realizată în conformitate cu protocolul analitic descris în [Subcapitolul 5.5](#). Curbele de calibrare au relevat o bună liniaritate, cu coeficienți R^2 mai mari de 0.995. Limitele de detecție (LOD) au variat între 0.09-0.41 mg/100

g, în timp ce limitele de cuantificare (LOQs) au variat între 0.20-1.32 mg/100 g. Pentru fiecare compus fenolic cuantificat, ratele de recuperare au fost cuprinse între 65-75% pentru acizii fenolici, 67–85% pentru flavonoide și 94% pentru (*E*)-resveratrol **439**, în timp ce valorile de precizie au fost de <5%. Conținutul individual al acizilor fenolici, flavonoidelor și (*E*)-resveratrolului **439** în soiurile de măr investigate sunt prezentate în [Tabelele 5.8 și 5.9](#).

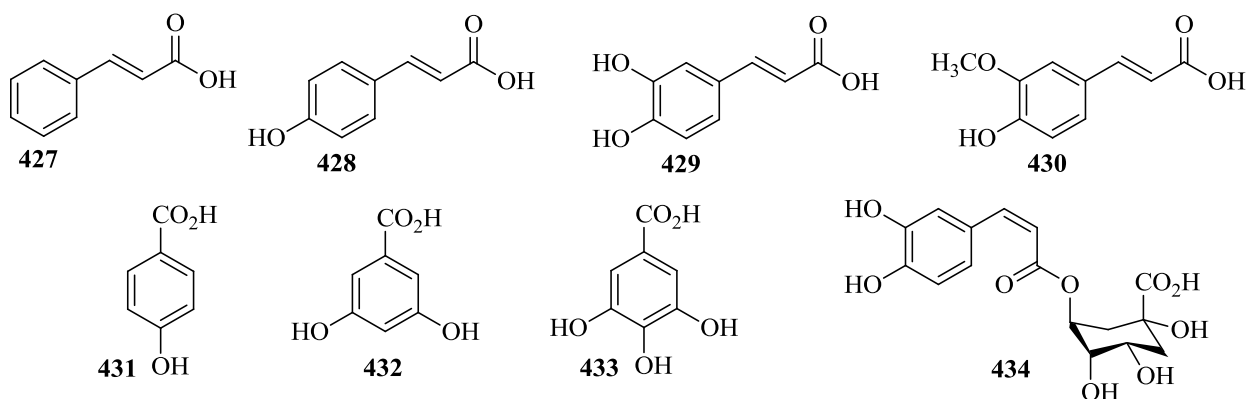


Fig. 5.3. Acizi fenolici **427-434**.

Datele obținute sunt exprimate ca valori medii și abateri standard. În ceea ce privește compoziția polifenolică, rezultatele generate au arătat, că principalele modificări semnificative au fost observate pentru derivații acidului cinamic **427**: acizii *p*-cumaric **428**, cafeic **429** și galic **431**, *epi*-catechină **436**, quercetină **437** și rutină **438** ([Figurile 5.3 și 5.4](#)).

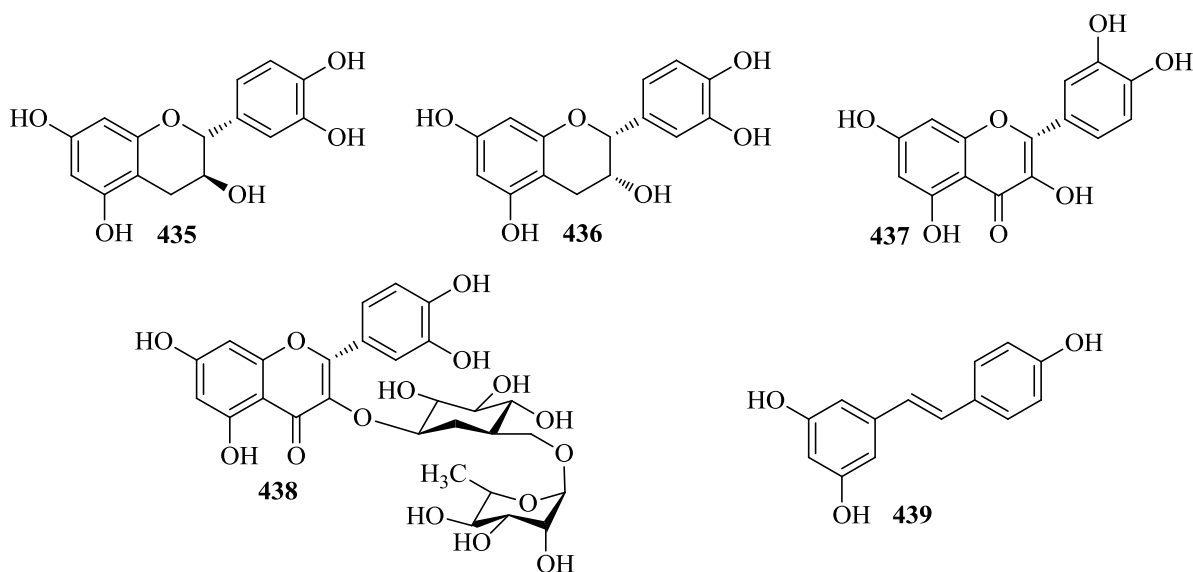


Fig. 5.4. Flavonoide **435-438** și (*E*)-resveratrol **439**.

Acizii *p*-cumaric **428**, cafeic **429**, ferulic **430** și galic **433** sunt acizii majoritari printre acizii fenolici investigați, cu valori recalculat pentru 100 g masă uscată și cuprinse: pentru acidul *p*-cumaric **428** - 1.09–16.31 mg, cafeic **429** - 9.43–47.23 mg; ferulic **430** - 0.39–7.27 mg și acid galic **433** - 0.49–21.74 mg. Chiar dacă acidul clorogenic **434** din mere a fost raportat în cantități mari în diferite studii [167, 402, 403], cantitatea de acid clorogenic **434** în soiurile de

măr investigate a variat de la cantități nedetectate până la 3.77 mg, similar cu constatările anterioare [414, 415].

Tabel 5.8. Concentrația compușilor fenolici **427-434** (mg/100g masă uscată) în diferite soiuri de măr.

Soi	Acizi fenolici (mg/100g masă uscată)							
	Acid (<i>E</i>)-cinnamic 427	<i>p</i> -Cumarinic 428	Cafeic 429	Ferulic 430	4-Hidroxi benzoic 431	3,4-Dihidroxi benzoic 432	Galic 433	Clorogenic 434
Starkrimsonn	n.d.	9.18±3.58	19.40±1.18	1.93±0.6	0.53±0.26	1.38±0.57	4.50±0.03	3.77±0.53
Jonathan RO	0.29±0.07	1.41±0.06	24.19±6.82	1.49±0.5	0.61±0.15	0.72±0.03	2.24±0.76	n.d.
Jonathan MD	0.33±0.04	5.42±0.14	10.41±0.10	0.39±0.1	0.84±0.06	0.86±0.04	13.14±0.10	1.06±0.06
Idared	0.35±0.08	4.21±0.10	9.80±0.85	4.07±0.3	0.60±0.11	1.22±0.30	6.53±1.06	2.30±0.14
Crețesc	0.35±0.04	16.31±0.0	9.94±0.23	2.67±0.1	0.43±0.11	0.84±0.11	14.13±0.27	1.02±0.08
Florina	n.d.	1.33±0.94	13.57±1.25	7.27±0.9	0.73±0.13	0.78±0.13	0.62±0.18	0.82±0.21
Spartan	n.d.	9.45±0.10	9.83±0.07	1.82±0.0	0.46±0.11	0.72±0.06	21.74±0.48	0.96±0.08
Gloster	0.36±0.06	3.53±0.04	9.43±0.13	1.69±0.0	0.78±0.07	1.04±0.06	7.73±0.06	0.86±0.06
Richard	n.d.	2.22±0.42	10.92±1.38	2.02±0.5	0.38±0.01	1.09±0.15	0.49±0.01	0.44±0.21
Montuan	n.d.	1.09±0.06	47.23±0.14	2.23±0.0	0.60±0.06	0.84±0.03	3.04±0.06	n.d.
Golden Delicious RO	0.35±0.01	4.59±0.26	13.99±3.31	2.51±0.6	0.48±0.07	0.73±0.11	2.84±0.33	n.d.
Golden Delicious MD	0.34±0.01	8.14±1.14	18.79±0.73	3.27±0.2	0.46±0.01	0.82±0.10	14.94±0.09	0.78±0.18
Renet Simirenco	0.33±0.01	5.43±1.96	12.29±0.46	4.87±0.8	0.48±0.15	0.62±0.29	9.80±1.43	0.48±0.15
Beliy Naliv	0.35±0.07	5.32±0.11	9.90±0.71	2.28±0.1	0.59±0.06	0.94±0.08	13.44±0.11	0.84±0.11

Literatura de specialitate raportează cantități considerabil mai mici de (+)-catechină **435** în comparație cu (-)-*epi*-catechină **436** [414] și acest lucru este în corespundere cu rezultatele prezentului studiu [412]. Raportul dintre (-)-*epi*-catechină **436** și (+)-catechină **435** în extractele din diferite soiuri de măr a variat de la ~1:2 în cazul soiului Spartan la ~1:13 în cazul Golden Delicious din R Moldova. Datele din **Tabelul 5.9** arată, că cantitatea de flavan-3-oli monomerici identificați a variat de la 0.64 la 4.08 mg/100 g masă uscată pentru (+)-catechină **435** și de la n.d. la 25.03 mg/100 g masă uscată pentru (-)-*epi*-catechină **436**.

Tabel 5.9. Concentrația flavonoidelor **435-438** și (*E*)-resveratrolului **439** (mg/100g masă uscată) în unele soiuri de măr.

Soi	Flavonoide				<i>(E)</i> -Resveratrol 439
	Catechina 435	<i>epi</i> -Catechina 436	Quercetina 347	Rutina 438	
Starkrimson	4.08±0.55	25.03±4.67	4.17±0.35	n.d.	3.43±0.60
Jonathan RO	0.87±0.18	6.75±0.36	1.10±0.11	0.27±0.38	1.90±0.13
Jonathan MD	1.00±0.03	6.75±0.07	9.67±0.04	0.49±0.08	2.76±0.07
Idared	1.24±0.21	6.90±0.62	5.03±0.35	n.d.	1.25±0.42
Crețesc	1.01±0.04	n.d.	3.67±0.16	2.15±0.18	2.05±0.10
Florina	1.89±0.32	19.65±2.40	1.63±0.92	1.48±0.18	2.69±0.38
Spartan	1.04±0.08	1.81±0.06	9.91±0.16	n.d.	1.72±0.07
Gloster	0.64±0.06	4.69±0.13	2.19±0.10	1.04±0.06	1.70±0.06
Richard	2.88±0.59	22.36±1.99	1.54±0.05	n.d.	2.38±0.09
Montuan	0.83±0.01	5.03±0.07	2.06±0.06	2.50±0.06	3.42±0.11
Golden Delicious RO	1.24±0.15	13.46±1.25	1.28±0.57	0.48±0.07	1.90±0.13

Golden Delicious MD	0.90±0.31	12.12±3.63	5.45±1.90	0.38±0.14	2.40±0.12
Renet Simirencu	0.69±0.17	8.22±0.83	1.28±0.36	1.87±0.50	1.60±0.85
Beliy Naliv	0.96±0.07	n.d.	11.61±0.10	3.81±0.07	4.79±0.06

S-a observat un conținut mare de (+)-catechină **433** în soiul Starkrimson, în timp ce (-)-*epi*-catechina **434** a fost cuantificată în cantități mari în soiurile Starkrimson, Florina și Richard, la concentrații de aproximativ 5 ori mai mari decât în celelalte soiuri. Cantitățile de (-)-*epi*-catechină **434** determinate în 14 soiuri vechi de măr din Friuli Venezia Giulia (Italia) și 6 soiuri comerciale de măr au variat de la 9.10 la 85.39 mg/100 g în epicarp (masă proaspătă) și de la 7.12 la 27.06 mg/100 g în mezocarp (masă proaspătă), în timp ce (+)-catechină **433** a variat de la 3.53 la 20.20 mg/100 g în epicarp (masă proaspătă) și de la 4.21 la 16.51 mg/100 g în mezocarp (masă proaspătă) [416]. Bondonno și colab. au raportat 10.93 mg (-)-*epi*-catechină **434**/100 g masă uscată (mere întregi) pentru soiul de măr Golden Delicious recoltat în Australia de Vest în sezonul 2015 [417], în timp ce Preti și colab. au raportat pentru Golden Delicious următoarele valori: 31.00 mg (-)-*epi*-catechină **434**/100 g și 10.27 mg (+)-catechină **433**/100 g în epicarp (masă proaspătă) și respectiv, 7.49 mg (-)-*epi*-catechină **434**/100 g și 4.21 mg/100 g în mezocarp (masă proaspătă) [416].

Concentrația de quercetină **437** cuantificată în mere a variat între 1.10-11.61 mg/100 g masă uscată, cu cantități mai mari pentru soiurile Beliy Naliv și Spartan, și cantități mai mici pentru soiurile Renet Simerenco și Richard. Rutina **438** a fost o componentă minoră printre celelalte flavonoide, cu cea mai mare concentrație în soiurile Beliy Naliv, Montuan și Crețesc, datele fiind în concordanță cu literatura de specialitate [416, 417].

(*E*)-resveratrolul **439** a fost cuantificat într-o cantitate mare în soiurile Beliy Naliv, Starkrimson și Montuan, iar cele mai mici cantități au fost detectate la soiurile Idared și Renet Simirencu. Conținutul de polifenoli individuali (Tabelele 5.8 și 5.9) este similar cu alte date din literatură [403, 417, 418].

Concentrația diferitor grupuri de compuși fenolici a variat foarte mult de la soi la soi. Conform rezultatelor, soiurile de măr studiate sunt dominate de acizi fenolici, cu excepția soiului Richard, care este dominat de flavonoide. Soiurile cu cel mai mare nivel de acizi fenolici (mg/100 g masă uscată) au fost Montuan (55.03 mg), Golden Delicious (MD) (47.53 mg), Crețesc (45.69 mg) și Spartan (44.98 mg), în timp ce soiul cu cel mai scăzut nivel de acizi fenolici a fost Richard (17.55 mg).

O cantitate mare de flavonoide totale (mg/100 g masă uscată) a fost determinată în soiul Starkrimson (33.27 mg), în timp ce o cantitate mai mică a fost determinată în soiul Crețesc (6.83 mg). Soiul Florina prezintă cantități similare de acizi fenolici (25.12 mg) și flavonoide (24.65 mg).

Valorile compușilor fenolici totali obținute prin metoda colorimetrică Folin Ciocalteu au variat de la 240–576 mg GAE/100 g masă uscată, în timp ce cele ale flavonoidelor totale a variat între 65–166 mg RE/100 g masă uscată. Starkrimson, Richard și Idared sunt soiurile de măr cu un conținut ridicat de fenoli totali, în timp ce Montuan, Jonathan și Spartan sunt soiuri de măr cu conținut ridicat de flavonoide totale. Conținutul fenolilor totali în diferite soiuri de măr recoltate în Italia a variat de la 156 la 535 mg GAE/100 g de epicarp (masă uscată) și de la 46 la 175 mg GAE/100 g în mezocarp (masă uscată) [416], în timp ce conținutul de flavonide totale diferit în soiurile de măr recoltate în Coreea au variat între 104 și 192 mg QE/100 g de epicarp (masă uscată) și de la 1.5 la 3.2 mg GAE/100 g de mezocarp (masă uscată), respectiv [419].

Rezultatele capacității antioxidante ale tuturor soiurilor de măr investigate măsurate prin testul DPPH a demonstrat o variabilitate mare, variind de la 1277 la 2794 $\mu\text{mol Trolox}/100\text{ g}$ masă uscată. Extractele din soiurile Starkrimson, Jonathan, Richard și Bely Naliv au arătat cele mai mari capacități antioxidante, în timp ce Gloster, Montuan, Golden Delicious și Spartan au dezvăluit cele mai scăzute capacități antioxidante. Valorile capacități antioxidante în epicarp și mezocarp (masa uscată) în diferite soiuri de măr recoltate în Coreea, măsurate prin testul DPPH, au variat între 280-500 $\mu\text{mol echivalenți Trolox}/100\text{ g}$ de epicarp (masa uscată) și între 12–348 $\mu\text{mol echivalenți Trolox}/100\text{ g}$ de mezocarp (masa uscată) [420]. Prin urmare, soiurile care pot fi evidențiate ca surse cu conținut ridicat de polifenoli sunt Starkrimson, Jonathan, Richard și Bely Naliv.

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 [419] și indicând, că există mai mulți compuși fenolici, inclusiv floretin, floridzin, procianidine polimerice (procianidin B1, procianidin B2), quercetin-glicozide [422] și altele, care au contribuit la conținutul total de polifenoli și care nu au fost cuantificate în acest studiu din lipsa standardelor necesare.

Rezultatele ANOVA aplicate datelor spectrofotometrice indică faptul, că fenolii totali, flavonoidele totale și capacitatea antioxidantă au fost semnificativ diferite în funcție de soiurile de măr. A fost identificat un conținut mai mare de fenoli totali pentru soiurile Starkrimson, Richard și Idared și conținut mai mare de flavonoide totale pentru soiurile Bely Naliv și Montuan.

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 [412]. Conform acesteia, acizii 3,4-dihidroxibenzoic **432**, clorogenic **434**, (+)-catechina **435** și (*E*)-resveratrolul **439**, împreună cu fenolii totali și capacitatea antioxidantă ar putea sugera, că compușii polifenolici sunt markeri ai soiului Starkrimson, în timp ce acidul ferulic **428** și (-)-*epi*-catechina **436** reprezintă markerii polifenolici ai soiurilor Richard, Florina și Idared. Acizii *p*-

cumaric **428** și galic **433**, quercetina **437** și rutina **438**, caracterizează soiurile Belyi Naliv, Spartan și Crețesc, în timp ce acizii (*E*)-cinamic **427**, cafeic **429** și 4-hidroxi benzoic **430** sunt reprezentativi pentru soiurile de măr Renet, Simirenco și Montuan.

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 [412].

Rezultatele acesteia indică faptul, că soiurile cu un potențial mai mare de polifenoli precum Starkrimson, Jonathan și Crețesti reprezintă soiurile cu un potențial mai scăzut de acizi triterpenici. Soiurile cu potențial polifenolic mai scăzut, cum ar fi Montuan și Golden Delicious reprezintă soiurile cu conținut ridicat de acizi triterpenici. Soiurile de mere Belyi Naliv, Golden Delicious și Richard prezintă, atât potențial de acizi polifenolic, cât și triterpenici. Există diverse rapoarte științifice privind activitățile biologice și farmacologice ale compușilor bioactivi din diverse surse naturale cu impact pozitiv asupra sănătății umane, inclusiv ale acizilor cafeic **429** și galic **433**, (-)-*epi*-catechina **436**, quercetina **437**, AO **425** și AU **426**, care au fost identificați ca principalii compuși bioactivi în soiurile de măr studiate. Tabelul 5.10 prezintă principalii compuși bioactivi identificați în soiurile de măr studiate și activitățile biologice și farmacologice asociate care contribuie la sănătatea umană, așa cum este raportat în literatura științifică. Astfel, principalele activități biologice și farmacologice se referă la cele antioxidantă, antimicrobiană, antiinflamatorie, anticancer, efecte cardioprotectoare, gastroprotectoare și neuro-protectoare [423-425]. Acidul cafeic **429** și (-)-*epi*-catechina **436** reduce acumularea de grăsime și crește masa musculară, fiind comercializați ca suplimente pentru evitarea pierderii în greutate și pentru a îmbunătăți performanța athletică și, de asemenea, pentru a contribui la o scădere semnificativă a tensiunii arteriale și a nivelului de zahăr, fiind folosiți pentru protecția diabetică și cardiovasculară [426-428]. De menționat, că nu există suficiente studii clinice ce ar demonstra beneficiile AO **425** și AU **426** asupra sănătății umane, fapt ce motivează concentrarea eforturilor în această direcție.

Tabel 5.10. Compuși bioactivi identificați în soiurile de măr, activitățile biologice, terapeutice și farmacologice ale acestora.

Compus bioactiv	Principalele activități biologice și farmacologice asociate care contribuie la sănătatea umană	Referința
Acid cafeic 429	<i>Activități:</i> antioxidante, anticancerigene, ca parte a unui regim de tratament al cancerului, tratarea unor virusi, inclusiv herpes și HIV.	[426]
	comercializat în compoziția suplimentului pentru creșterea performanței atletice și pentru favorizarea pierderii în greutate sau ca seruri de îngrijire a pielii.	
Acid galic 433	<i>Activități:</i> antioxidantă, antimicrobiană, antiinflamatoare, anticancer, cardio-protectoare, efecte gastro-protectoare și neuroprotectoare, boli metabolice.	[423, 429, 430]

	comercializat ca agent de aromatizare și conservare pentru industria alimentară.	
(-)- <i>epi</i> -Catechina 436	<i>Activități:</i> inhibarea miostatinei, sporirea creșterii mușchilor și puterii, îmbunătățirea tensiunii arteriale și reducerea rezistența la insulină. comercializat în compoziția suplimentului pentru îmbunătățirea performanțelor atletice.	[427, 428, 431]
Quercetina 437	efecte asupra complicațiilor diabetice, bolii Alzheimer, boli cardiovasculare și ale ficatului, artritei, infecțiilor microbiene. mediază activitatea antioxidantă și antiinflamatoare, și sporește potențialul de reducere a masei de grăsime corporală și poate îmbunătăți performanța exercițiilor.	[432, 433]
Acid ursolic 426	<i>Activități:</i> reduce acumularea de grăsime și crește masa musculară - controlul obezității, inhibă proliferarea diferitelor tipuri de celule canceroase; activități cardioprotectivă, antiinflamatoare, antibacteriană, antidiabetică și neuroprotectoare. NOTĂ: nu există suficiente studii clinice pentru a demonstra beneficiile pentru sănătatea umană.	[424]
Acid oleanolic 425	<i>Activități:</i> hepato-protectoare, antitumorală, antidiabetică, antimicrobiană, proprietăți antihipertensivă și antiinflamatoare.	[425]

Astfel, în premieră, au fost cuantificați prin diverse metode de analiză acizii fenolici, flavonoidele și (*E*)-resveratrolul **439** 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 publicațiile savanților din alte țări.

5.4. Compoziția minerală a pantelor 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 este 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) [434, 435].

În plantele de levănțică au fost identificate și cuantificate 36 de elemente majoritare 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 [436].

Din cele 36 de elemente determinate în organele plantelor de levănțică (Tabelul 5.11), 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.

Conținutul de Mg, Na, Ni, Sb, V și Zn a fost cel mai mare în rădăcini (în ordinea Mg>Na>Zn>V>Ni>Sb), iar inflorescențele au avut cea mai mare cantitate de K>Ca>SR>Ba>Br>W>Se.

Tulpinile de levănțică se caracterizează prin cantități relativ mici de aproape toate elementele, cu excepția Cl (2260 mg/kg); dar conținutul acestui element a fost destul de mare și în inflorescențe (2080 mg/kg). Conținutul de Ba, Br, Ca, Sr în tulpini și frunze a fost similar, în timp ce pentru Zn a fost aproape același în toate părțile aeriene ale plantei (31 mg/kg în tulpini, 38 mg/kg în frunze și 38.5 mg/kg în inflorescențe). Conținutul de Tb în rădăcini și tulpini este comparabil.

În comparație cu plantele de referință (PR), levănțica s-a caracterizat printr-un conținut de cel puțin 5 ori mai mare al elementelor: Al (în toate organele investigate, în ordinea frunze>inflorescențe>tulpină>rădăcini), As (toate organele investigate: frunze>inflorescențe>rădăcini>tulpină), Ce (frunze>inflorescențe>tulpină>rădăcini), Cr (frunze>rădăcini), Eu (frunze>rădăcini>inflorescențe), Fe (frunze>inflorescențe>rădăcini>tulpină), Hf (frunze>inflorescențe>tulpină>rădăcini), La (frunze>inflorescențe>tulpină>rădăcini), Na (rădăcini>frunze), Nd (frunze>inflorescențe>tulpină>rădăcini), Sc (frunze>inflorescențe>tulpină>rădăcini), Se (inflorescențe>>rădăcini), Sm (frunze>inflorescențe>tulpină>rădăcini), Ta (frunze>inflorescențe>tulpină>rădăcini), Tb (frunze>inflorescențe>tulpină=rădăcini), Th (frunze>inflorescențe>tulpină>rădăcini), Ti (frunze>inflorescențe>tulpină>rădăcini), U (frunze>rădăcini>inflorescențe>tulpină), V (rădăcini>frunze>inflorescențe>tulpină), Yb (frunze>inflorescențe>tulpină>rădăcini), Zr (frunze>inflorescențe>tulpină>rădăcini).

Tabel 5.11. Conținutul mineral al speciei *Lavandula angustifolia* Mill.: rădăcini, tulpini, frunze și inflorescențe (mg/kg). Valorile plantei de referință după Markert [437].

Elemente	Rădăcini	Tulpini	Frunze	Inflorescențe	PR
Al	2410 ± 121	2730 ± 137	6790 ± 340	3810 ± 191	80
As	0.78 ± 0.05	0.65 ± 0.05	1.3 ± 0.09	1.01 ± 0.07	0.1
Ba	57 ± 6	64 ± 7	66 ± 9	74 ± 10	40
Br	11.5 ± 0.6	14.7 ± 0.7	16.4 ± 0.8	19.2 ± 1	4
Ca	11100 ± 1332	7400 ± 888	7810 ± 937	13200 ± 1584	10000
Ce	3.1 ± 0.2	3.8 ± 0.3	11 ± 0.8	5.9 ± 0.4	0.5
Cl	956 ± 76	2260 ± 158	1470 ± 103	2080 ± 146	2000
Co	0.89 ± 0.04	0.71 ± 0.04	1.63 ± 0.07	1 ± 0.04	0.2
Cr	8.1 ± 0.7	4.95 ± 0.5	12 ± 1.1	7 ± 0.6	1.5
Cs	0.176 ± 0.01	0.21 ± 0.01	0.5 ± 0.02	0.3 ± 0.01	0.2
Eu	0.044 ± 0.009	<0.0204	0.152 ± 0.015	0.051 ± 0.01	0.008
Fe	1890 ± 95	1450 ± 87	3420 ± 171	2060 ± 103	150
Hf	0.39 ± 0.023	0.59 ± 0.03	1.78 ± 0.09	1.13 ± 0.06	0.005
K	14000 ± 1120	23600 ± 1652	29300 ± 2051	29100 ± 2037	19000
La	1.52 ± 0.09	1.87 ± 0.11	4.7 ± 0.2	2.7 ± 0.2	0.2
Mg	8080 ± 566	3130 ± 376	4770 ± 525	4900 ± 343	2000
Mn	58 ± 4	69 ± 4	98 ± 7	85 ± 6	200

Na	2250 ± 180	424 ± 34	941 ± 75	558 ± 45	150
Nd	1.3 ± 0.2	1.82 ± 0.4	4.4 ± 0.6	2.16 ± 0.3	0.2
Ni	7.3 ± 0.6	2.44 ± 0.3	5.4 ± 0.5	2.5 ± 0.3	1.5
Rb	4.3 ± 0.7	6 ± 1	13.2 ± 2	8 ± 1	50
Sb	0.198 ± 0.016	0.07 ± 0.006	0.128 ± 0.012	0.093 ± 0.008	0.1
Sc	0.4 ± 0.01	0.51 ± 0.02	1.27 ± 0.04	0.72 ± 0.02	0.02
Se	0.142 ± 0.024	0.086 ± 0.022	0.095 ± 0.035	0.21 ± 0.032	0.02
Sm	0.283 ± 0.02	0.37 ± 0.03	0.9 ± 0.07	0.5 ± 0.04	0.04
Sr	80 ± 7	67 ± 6	60 ± 5	92 ± 8	50
Ta	0.0295 ± 0.001	0.051 ± 0.002	0.14 ± 0.006	0.076 ± 0.003	0.001
Tb	0.041 ± 0.002	0.042 ± 0.002	0.124 ± 0.005	0.069 ± 0.003	0.008
Th	0.39 ± 0.02	0.65 ± 0.03	1.65 ± 0.08	0.93 ± 0.05	0.005
Ti	228 ± 41	331 ± 50	803 ± 88	447 ± 58	5
U	0.306 ± 0.012	0.14 ± 0.007	0.345 ± 0.014	0.17 ± 0.009	0.01
V	13.3 ± 0.8	4 ± 0.3	10.2 ± 0.6	5.7 ± 0.4	0.5
W	0.197 ± 0.028	0.094 ± 0.017	0.244 ± 0.032	0.324 ± 0.039	0.2
Yb	0.154 ± 0.02	0.193 ± 0.02	0.55 ± 0.04	0.33 ± 0.03	0.02
Zn	96 ± 5	31 ± 2	38 ± 2	38.5 ± 2	50
Zr	12.6 ± 3	20.5 ± 5	65 ± 16	44 ± 11	0.1

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 în materiile prime vegetale la 1.0 mg/kg [438-440]. Acest lucru ar implica, că frunzele și inflorescențele de levănțică (Tabelul 5.11) au avut un conținut de As aproape egal cu valoarea maximă din versiunea veche a ghidului. Conținutul de Cr în rădăcinile, tulpinile, frunzele și inflorescențele de levănțică a depășit valoarea limită de 2 mg/kg. În cazul nostru, aceasta demonstrează, că levănțica fitoacumulează o varietate de elemente majore și microelemente chiar și atunci când este cultivată pe soluri necontaminate și nefertilizate.

Interesul pentru determinarea compoziției elementare a plantelor medicinale este asociat cu utilizarea lor activă pentru producerea medicamentelor în baza lor [441]. Din păcate, compoziția minerală a speciei *T. corymbosum*, spre deosebire de compoziția chimică nu a fost studiată. În rezultatul analizei, au fost determinate concentrațiile a 21 de oligoelemente majore prezente în probele de interes (Tabelul 5.12). Întrucât în literatură nu există date despre compoziția elementală a năpraznicului, rezultatele obținute au fost comparate cu valorile prezentate în sursa [441] care descrie studiul speciei *T. cinerariifolium* (valoarea medie a părților supraterane), datele obținute pentru fam. *Asteraceae* [442] și datele pentru plantele de referință (PR) [437] (Tabelul 5.12).

Tabel 5.12. Compoziția minerală a plantelor de năpraznic *T. corymbosum* și a plantelor de referință.

Element	<i>T. corymbosum</i>	<i>T. cinerariifolium</i> [441]	<i>Asteraceae</i> sp. [442]	RP [437]
Concentrația, μg/g				
Na	57±4	1533	31.1-1160	150
Mg	3240±194	1502	990-9430	200
Al	101±5	60	n.d.	80
Cl	3660±293	n.d.	n.d.	2000
K	21700±1736	13542	2670-39100	19000
Ca	6360±700	7936	2490-48300	10000
Sc	0.028±0.003	n.d.	n.d.	0.02
Mn	42±2	107	n.d.	200
Fe	85±8	57	13.4-307	150
Co	0.099±0.0	n.d.	n.d.	0.2
Zn	18±1	26	12.5-56.9	50
As	0.70±0.03	n.d.	n.d.	0.1
Br	9.6±0.4	n.d.	n.d.	4
Rb	9.2±0.9	n.d.	n.d.	50
SR	29±3	1.25	n.d.	50
Mo	2.3±0.2	n.d.	n.d.	0.5
Sb	0.010±0.001	n.d.	n.d.	0.1
Cs	0.032±0.003	n.d.	n.d.	0.2
La	0.085±0.008	n.d.	n.d.	0.2
Sm	0.010±0.001	n.d.	n.d.	0.02
Th	0.020±0.002	n.d.	n.d.	0.005

Cele mai abundente elemente în specia *T. cinerariifolium* au fost Ca, Cl, K și Mg. Potasiul este cel mai abundent cation în plante. El joacă roluri esențiale în activarea enzimelor, sinteza proteinelor, fotosinteza, osmoreglarea, mișcarea stomatică, transferul de energie, transportul floemului, echilibrul cation-anion și rezistența la stres [443]. Calciul este un element esențial pentru creșterea și dezvoltarea plantelor. El îndeplinește importante funcții structurale în peretele celular și membrane, este un contra-cation pentru anionii anorganici și organici din vacuole [444]. Deficiența de Ca provoacă subdezvoltarea rădăcinilor, necroza și ondularea frunzelor [445]. Funcțiile Cl în creșterea și dezvoltarea plantelor includ reglarea osmotică și stomatică, evoluția oxigenului în procesul de fotosinteză, rezistența și toleranța la boli [446]. Magneziul în plante joacă un rol important în biosinteza clorofilei și fixarea carbonului. El este un cofactor al unei serii de enzime implicate în metabolismul carbonului [447-449]. Abundența macroelementelor în *T. cinerariifolium* se modifică în ordinul K>Ca>Cl>Mg. Sodiul nu este un element esențial în majoritatea plantelor, cu excepția unor halofite. Conținutul său în plante este semnificativ mai mic decât cel al K, la nivel de μg/g [450]. Raportul K/Na este de obicei folosit pentru a caracteriza activitatea diuretică a plantelor medicinale. Pentru *T. cinerariifolium* raportul K/Na a fost 380:1, adică mai mare decât valorile obținute de Haidu și colab. în studiul [450], dar mai mic decât valoarea obținută pentru mușețel (615:1) [451].

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. Fierul este un element esențial pentru aproape toate organismele vii, deoarece participă la o mare varietate de procese metabolice, inclusiv transportul de oxigen, sinteza acidului dezoxiribonucleic (ADN) și transportul electronilor [452]. Conținutul de Fe în *T. corymbosum* ($85 \pm 8,5 \mu\text{g/g}$) este mai mare decât în *T. cinerariifolium*, dar este în corespundere cu datele prezentate în sursa [441]. Manganul activează anumite enzime care joacă un rol important în metabolismul carbohidraților, aminoacizilor și colesterolului și este, de asemenea, implicat în fotosinteză [453]. Spre deosebire de alte oligoelemente esențiale precum Cu, Zn, Fe și Mo care sunt de obicei componente integrale ale enzimelor, Mn acționează de obicei ca un activator al enzimelor și este adesea capabil să fie înlocuit cu alți ioni metalici [455]. 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*. Zincul, este esențial pentru creșterea și reproducerea normală a tuturor plantelor, animalelor superioare și a oamenilor. În plus, el joacă un rol cheie în timpul creșterii fiziologice și îndeplinește funcția imunitară. Zincul este vital pentru funcționalitatea a peste 300 de enzime, pentru stabilizarea ADN-ului, și pentru expresia genelor [456]. Conținutul său în *T. corymbosum* ($42 \pm 1.7 \mu\text{g/g}$) este mai mic decât în *T. cinerariifolium* și scade în intervalul de concentrații determinat de autori [442] pentru plantele din fam. Asteraceae. Bromul este element esențial necesar pentru activitatea multor enzime [457]. Conținutul de Br determinat în năpraznic este semnificativ mai mic decât limita de toleranță raportată în sursa [458]. Elementul de tranziție Mo este de o importanță esențială pentru aproape toate sistemele biologice deoarece este important pentru enzimele care catalizează diverse reacții cheie în metabolismul global al carbonului, sulfului și azotului. Metalul în sine este inactiv din punct de vedere biologic, cu excepția cazului în care este complexat de un cofactor special [459].

Multă vreme s-a considerat, că elementele de pământuri rare (EPR) nu au nici o funcție biologică, totuși, în lucrarea sa Liu și colab. [460] au arătat, că EPR pot regla activitățile clorofilei și rata fotosintezei la plante. EPR sunt capabile să promoveze funcția protectoare a membranei celulare și să sporească capacitatea de rezistență a plantelor la stresul produs de factorii de mediu. Zhang și coautorii [461] au găsit, că EPR au un efect pozitiv asupra creșterii plantelor medicinale la concentrații scăzute și efecte negative la concentrații relativ mari. În plantele analizate au fost determinate trei elemente EPR, și anume La, Sc, Sm la concentrații de $\mu\text{g/g}$. Aluminiul, Cs, Rb, Sb, SR și Th nu au funcții biologice bine definite și sursa lor principală poate fi considerată solul. Organizația Mondială a Sănătății a stabilit cantitățile maxime pentru Pb, Cd și As în plantele medicinale [439]. Conținutul de As în *T. corymbosum* a fost mai mic decât limitele tolerabile ($< 2.0 \mu\text{g/g}$) stabilite de OMS. Consumul de ceai din plante contribuie

semnificativ la aportul și acumularea de urme 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 [462-464]. Aluminiu, As, Cr, Mg, Mn și Zn sunt considerate elemente moderat extractibile [462, 464, 466]. Cesium, K, Na și Rb se caracterizează printr-o capacitate de extracție ridicată [462, 463, 465]. Astfel, năpraznicului poate fi luat în considerare ca sursă importantă de macro- și microelemente. Conținutul elementelor din planta analizată a fost comparat cu valorile corespunzătoare ale plantei de referință (PR) (Figura 5.5).

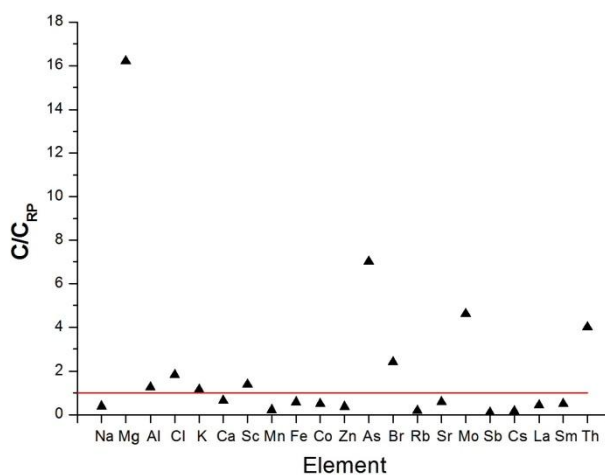


Fig. 5.5. Raportul între rezultatele obținute și valorile pentru PR.

Markert [437] a definit ca „plantă de referință” valorile compoziției care pot fi comparate cu orice analiză a plantelor. Pentru a detecta experimental „amprenta” speciei *T. corymbosum* valorile obținute au fost comparate cu valorile normalizate ale PR. După cum se vede din Figura 5.5 valorile obținute pentru Al, As, Br, Cl, K, Mg, Mo și Sc au fost mai mari în comparație cu PR. În conformitate cu studiul [467], conținutul mai ridicat al elementelor menționate în năpraznic se explică prin compoziția minerală a solurilor locale, bogate în dolomiți, calcar, K-feldspati, 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*.

5.5. Metode de extracție și analiză ale produselor vegetale

Reagenți: Toți solvenții, reagenții și standardele utilizate au fost de puritate analitică sau HPLC. MeOH, CH₃CN, Na₂CO₃ anhidru, AlCl₃, H₃PO₄ (98%) NaOAc, EtOH (96%), MeOH, Et₂O și EP au fost obținute de la Merck (Darmstadt, Germania). Reactivul fenolic Folin–Ciocalteu (2N), 2,2-Difenil-1-picrilhidrazil și acidul 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2-carboxilic (Trolox) utilizați

pentru determinarea activității antioxidante a polifenolilor totali au fost achiziționați de la Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, SUA). Toate standardele fenolice (acizii cafeic, galic, ferulic, *p*-cumarinic, *p*-hidroxibenzoic, 3,4-dihidroxibenzoic, (*E*)-cinamic și clorogenic), flavonoidele (catechina, *epi*-catechina, quercetina, rutina), (*E*)-resveratrolul, acizii ursolic și oleanolic au fost de puritate HPLC și au fost achiziționate de la Sigma-Aldrich (Steinheim, Germania).

Soluțiile stoc ale tuturor standardelor au fost preparate în MeOH. Standardele de lucru au fost realizate prin diluarea soluțiilor stoc în același solvent. Atât stocul, cât și standardele de lucru au fost păstrate la 4°C până la utilizarea ulterioară. Apa deionizată a fost produsă de un sistem Milli-Q Millipore (Bedford, MA, SUA) și utilizată pentru prepararea soluțiilor apoase și a fazelor mobile UHPLC.

Materia primă: Plantele de levănțică, produsele secundare, precum și principalul produs – uleiul volatil de levănțică, au fost furnizate între anii 2016 și 2018 de șapte producători (P 1-7) din diferite locații ale R Moldova (Nord, Centru, și Sud): *P1* - r. Căușeni, s. Pervomaisc (46°42'04"N29°05'21"E); *P2* - r. Donduseni, s. Cernoleuca (48°18'48"N27°33'16"E); *P3* și *P6* - r. Rezina, s. Mincenii de Jos (47°38'08"N28°52'53"E) și s. Țareuca (47°45'02"N28°52'43"E); *P4* - r. Fălești, s. Pârlița (47°44'19"N27°48'09"E); *P5* - r. Dubăsari, s. Goian (47°22'40"N29°09'47"E); și *P7* - r. Ungheni, s. Blindesti (47°18'45"N27°40'17"E). Pentru caracterizarea AO și AU, inflorescențele proaspete de levănțică au fost colectate direct din lanurile din apropierea satului Pervomaisc, raionul Căușeni. Inflorescențele de levănțică au fost uscate în locuri umbrite pentru a obține materialul vegetal (MVL) (n = 3) necesar pentru analizele HPLC. Produsele secundare care au rezultat în urma hidrodistilării (deșeu solid - DS (n = 3) și apă florală - AF (n = 1), au fost colectate la fabrică, uscate și îmbuteliate.

Materialul vegetal, plantele de năpraznic *T. corymbosum* (L.) Sch. Bip. au fost colectate în faza de înflorire în iunie 2018 în Colecția de Plante Medicinale a Grădinii Botanice Naționale (Institut) "A. Cibotaru", R Moldova, situată geografic la N 46°58'25.43", E 28°52'47.16". Clima în zonă este în general continentală cu ierni reci, veri calde și uscate. Diferența de temperaturi dintre iarnă și vară este semnificativă și poate varia de la - 15 °C în ianuarie până la + 35 °C în iulie. Clasa texturală de sol a câmpului experimental este cernoziomul. Plante de acolo se cultivă în condiții ecologice, fără utilizarea fertilizatorilor. Exemplarul voucher a fost depus în Herbarul Grădinii Botanice.

În total, au fost colectate 14 probe de mere corespunzătoare la 12 soiuri în timpul sezonului de recoltare 2015 din *România*: Starkrimson (STK), Idared (ID), Crețesc (CR), Golden Delicious (GD-RO), Jonathan (IO-RO), și *R Moldova*: Florina (FL), Richard (RCH), Renet Simirencu (RS), Spartan (SP), Beliy Naliv (BN), Montuan (MO), Gloster (GL), Golden Delicious (GD-MD), Jonathan (IO-MD). Locațiile eșantionului au fost: județele Vâlcea (44°99' N, 23°82' E) și Argeș (44°79' N, 24°67' E) din România; satul Trușeni - municipiul Chișinău

(47°04' N, 28°69' E), și raioanele Briceni (48°27' N, 26°94' E), Edineț (48°16' N, 27°27' E), Nisporeni (47°08' N, 28°16' E), Ungheni (47°25' N, 27°89' E), Orhei (47°40' N, 28°76' E) din R Moldova. Aproximativ, 2 kg de mere au fost colectate pentru fiecare soi în timpul recoltării în luna octombrie. Probele au fost împărțite în două, jumătate din cantitate pentru determinarea componentelor fenolice, iar cealaltă jumătate pentru determinarea acizilor triterpenici.

De asemenea au fost colectate 4 specii de plante medicinale: gălbenele (*Calendula officinalis* L.), menta citrată (*Mentha piperita* var. *citrata* (Ehrh.) Briq.), menta ghimbir (*Mentha x gracilis* 'Variegata'), cimbrul de stâncă (*Thymus comosus* Heuff. ex Griseb.) și 6 specii de fructe de pădure, cum ar fi cornul (*Cornus mas* L.), măceșul (*Rosa canina* L.), murele (*Rubus fruticosus* L.), porumbarul (*Prunus spinosa* L.), păducelul (*Grataegus monogyna* Jack.) și măslinul rusesc (*Elaeagnus angustifolia* Mill.). Părțile aeriene ale plantelor medicinale au fost colectate în faza de înflorire în masă în sezonul 2013 în Colecția de plante medicinale a GB. Plantele au fost uscate la temperatura (20-23°C) într-o cameră uscată, întunecată și bine ventilată. Probele voucher de fiecare specie au fost depuse în Herbarul GB. Materialul vegetal a fost mărunțit mecanic în fragmente de aproximativ 5-6 mm înainte de extracție.

Fructele de pădure au fost culese din flora spontană în sezonul 2014, în raionul Nisporeni, s. Cristesti și s. Iurceni, R Moldova, situate geografic la 47°30'18"N28°17'10"E și 47°40'43"N28°15'38"E, respectiv.

Extracții și analize:

Analiza GC-MS a uleiului volatil: Probele de ulei volatil de levănțică au fost oferite de producătorii P1-P7. Pentru analiza GC-MS, probele de ulei esențial produse industrial au fost dizolvate în hexan. Apele florale au fost extrase cu Et₂O, iar extractele obținute au fost supuse analizei GC-MS.

Uleiul esențial de năpraznic a fost extras din materialul vegetal proaspăt (Proba A, 421.0 g) și cel uscat (Proba B, 111.0 g), folosind un extractor de tip Neo-Clevenger. Probele de plante proaspete și uscate au fost hidrodistilate separat timp de 3 ore, iar distilatele au fost extrase suplimentar cu Et₂O. După separarea fazelor, extractele eterice au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, concentrate până la sec și utilizate pentru analizele cromatografice.

Analiza GC-MS a fost efectuată pe un cromatograf de gaze de tip Agilent Technologies 7890A cuplat cu un detector selectiv de masă (MSD) 5975C echipat cu un injector split-splitless (1 μL). Analiza a fost efectuată pe o coloană capilară calibrată HP-5MS de silice topită (30 m × 0.25 mm i.d.; grosimea filmului 0.25 μm). Temperatura injectorului și detectorului au fost menținute la 250°C. Heliul a fost utilizat în calitate de gaz purtător la un debit de 1.1 mL/min; Programul de temperatură a cuptorului a fost de 70°C/2 min, care a fost apoi programat la 200°C la o rată de 5°C/min, și în final la 300°C la o rată de 20°C/min. Energia de ionizare a MSD de 70 eV, timpul de scanare 1 s, intervalul de achiziție a masei a fost de la 30 la 450 uam, întârzierea

solventului 3 min. Pentru analiza GC-MS, probele de ulei volatil de levănțică, produse industrial, au fost dizolvate în hexan.

Analiza HPLC a acizilor oleanolic și ursolic: Extracția selectivă a acizilor triterpenici ursolic și oleanolic din stratul cuticular al merelor sa efectuat conform unei metode descrise anterior [407]. Alicote din fiecare extract brut au fost dizolvate în MeOH, folosind ultrasunetele și filtrate prin seringi cu filtre cu membrană din PTFE (politetrafluoretilenă) de 0.45 μm (Merck Millipore, Darmstadt, Germania) înainte de analiză.

Extracția selectivă a AU și AO cu EtOH din materialul vegetal de levănțică și deșeurile uscate a fost efectuată în extractoare de tip Soxhlet după degresare cu EP (p.f. 40 C). Extractele etanolice au fost evaporate până la sec la 35°C la presiune redusă. Pentru analizele HPLC, alicote din fiecare extract brut au fost dizolvate în MeOH la ultrasunere și filtrate printr-un microfiltru de 0.45 m. Extracțiile și analizele HPLC au fost efectuate în duplicat pentru fiecare material vegetal, iar rezultatele au fost exprimate ca valori medii.

AU și AO au fost cuantificați prin metoda HPLC-PDA, folosind un sistem Thermo Finnigan Surveyor Plus (Thermo Fisher Scientific Inc., San Jose, CA, SUA) echipat cu un detector Surveyor Photodiode Array (PDA), autosampler Surveyor, pompă cu gradient cuaternar Surveyor LC și software-ul Chrome Quest Chromatography Workstation, conform procedurii raportate anterior [407]. AO și AU din extracte au fost identificați după timpii lor de retenție și datele mass-pectrale prin comparație cu standardele. Pentru a confirma identitatea picurilor între posibilele picuri de interferență, a fost aplicată tehnica de adăugare a standardului la probă.

Mai mult, puritatea picurilor de interes au fost satisfăcătoare. AO și AU există împreună în plante, sunt inseparabili cromatografic pe fază normală, prin urmare metoda PR-HPLC este cea mai indicată pentru analize [468]. Toate experimentele au fost efectuate în duplicat și valorile obținute au fost exprimate ca medii și abateri standard.

Extractele din plantele medicinale au fost obținute în conformitate cu protocolul de mai sus. La prima etapă, materia primă a fost degresată pentru a ușura analizele prin metoda HPLC. Probele de plante medicinale (10.0 g) au fost extrase în extractoare de tip Soxhlet cu EP în triplicat, după zece cicluri de extracție, în așa fel îndepărtându-se cerurile vegetale, uleiurile volatile și grăsimile (fracții petroleice, FP). În continuare au fost extrase cu EtOH componentele triterpenice, în special AU și AO, obținându-se fracțiile etanolice (FE).

Fructele de pădure întregi și proaspete (10.0 g) au fost degresate consecutiv prin scufundare în EP fierbinte (fracții petroleice, FP), timp de cinci minute, apoi extrase prin imersare în CHCl₃ fierbinte (fracții cloroformice, FC), timp de cinci minute, pentru a extrage AU și AO din stratul cuticular.

Extractele au fost evaporate până la sec la 35°C și presiune redusă, folosind un rotavapor. Alicote din fiecare extract brut din plante medicinale (FE) și fructe de pădure (FC) au fost

dizolvate în metanol la ultrasonare și filtrate printr-un micro-filtru de 0.45 μm înainte de analiza HPLC.

Analiza HPLC a compușilor fenolici: Pentru determinarea compușilor fenolici, merele au fost tăiate în felii de dimensiuni egale (până la 1 cm grosime), iar cozile și semințele au fost îndepărtate, urmând deshidratarea feliilor de măr la 40 °C într-un uscător Biovita (Globus Transport, Cluj Napoca, România) și apoi măcinate până la o pulbere fină prin utilizarea unei mori Retsch 200 (Verder Scientific, Haan, Germania). Pentru determinarea acizilor triterpenici, merele întregi au fost folosite fără un pre-tratament prealabil, în afară de degresarea suprafeței.

Extracția polifenolilor a fost efectuată folosind o baie cu ultrasunete (Elma, Singen, Germania), urmând protocolul lui Jakobek și colab. cu mici modificări [170]. O cantitate de 0.5 g de pulbere de mere a fost cântărită și s-au adăugat 10 mL de MeOH (80%) acidulat, urmat de extracția cu ultrasunete timp de 30 min la 40°C, asigurând o temperatură constantă în baie prin înlocuirea parțială a apei din baie cu cea rece. Extractele obținute au fost centrifugate, urmate de recuperarea cantitativă a analiților, filtrare și determinări analitice.

Polifenolii individuali din extracte au fost determinați, utilizând metoda HPLC-PR-DAD, folosind un sistem Dionex Ultimate UHPLC 3000 (Thermo Fisher Scientific Inc., San Jose, CA, SUA). Separarea compușilor a fost efectuată pe coloană Accuacore PFP (penta-fluorofenil) (100 mm × 2.1 mm, 2.6 μm) la o temperatură constantă de 30°C de termostatare a coloanei. Faza mobilă binară a fost formată din solventul A (H₂O cu 0.1% acid formic) și solventul B (CH₃CN cu 0.1% acid formic), ambii eluați la 0.3 mL/min, conform programului de gradient: 0 min, 2% B; 0–9.1 min, 2–50% B; 9.1–9.2 min, 50–60% B; 9.2–9.5 min, 60–65% B; 9.5–10 min, 65–2% B; 10–15 min, 2% B pentru spălarea finală și echilibrarea coloanei pentru analiza următoare. Curbele de calibrare ale standardelor acoperă intervalul de 1–50 mg/L pentru fiecare compus fenolic. Identificarea picurilor cromatografice a fost realizată prin compararea timpilor de retenție și a caracteristicilor spectrale cu cele ale standardelor autentice. În plus, în extracte au fost adăugate standarde de polifenoli care oferă informații suplimentare pentru identificarea polifenolilor. Curbele de calibrare ale standardelor au fost realizate prin pregătirea soluției standard stoc (100 mg/L în MeOH de 100%) și soluții de lucru care acoperă interval 1–50 mg/L pentru fiecare compus fenolic. Toate soluțiile stoc și de lucru au fost depozitate la întuneric la 4°C și au fost stabile timp de cel puțin trei luni. Studiile de recuperare au fost realizate prin adăugarea la pulberea de mere câte 500 μL de soluție de 100 mg/L de fiecare compus fenolic standard, urmat de protocolul de extracție și analiza instrumentală.

Analiza UV-vis a polifenolilor totali și flavonoidelor totale: Determinările spectrofotometrice colorimetrice ale extractelor de mere (polifenoli totali, flavonoide totale și capacitate antioxidantă) au fost efectuate folosind spectrofotometrul UV-Vis Specord 250 Plus (Analytic Jena, Germania) echipat cu celule de cuarț de 1 cm lungime. Polifenolii totali (FT) au fost

determinați prin metoda Folin-Ciocalteu [469], măsurând absorbanta maximă la 675 nm. În eprubete s-au adăugat 100 μL de extract de mere care s-a amestecat cu 5 mL de H_2O ultrapură și 200 μL reactiv Folin Ciocalteu. După 5 minute de reacție, s-au adăugat 300 μL de soluție de Na_2CO_3 (de 20%) pentru a opri reacția și forma o culoare albastră caracteristică timp de 2 ore, la temperatura camerei și întuneric. Cuantificarea totală a compușilor fenolici s-a bazat pe curba standard, generată prin diluarea în serie a standardului de acid galic ce acoperă intervalul 50-1000 mg/L. Valorile au fost exprimate ca mg/echivalenți de acid galic (GAE) per 100 g de mere, masă uscată (MU).

Flavonoidele totale (FT) au fost determinate prin metoda descrisă de Hosu și colab. (2016) [470], cu unele adaptări. S-au tratat 0.5 mL de extract de mere cu 0.4 mL soluție de AlCl_3 de 25 g/L, 0.5 mL de soluție de NaOAc de 100 g/L și 4 mL H_2O distilată. După 15 minute, absorbanta maximă a fost măsurată la 430 nm. Conținutul total de flavonoide a fost exprimat ca mg/echivalent rutină la 100 g de mere pe baza curbei de calibrare obținute pentru rutina în intervalul de concentrație 0–125 $\mu\text{g/mL}$.

Analiza compoziției minerale prin metoda activării cu neutroni (NAA): Plantele de levănțică, aproximativ 100 g, au fost colectate în stadiul de înflorire completă. După uscare, plantele au fost separate în părți: rădăcini, frunze, tulpini și inflorescențe. Părțile de plante sortate au fost folosite pentru a prepara probele de analizat.

Materialul vegetal de levănțică și năpraznic uscat în aer liber la temperatura camerei (20-23°C) la umbră a fost măcinat într-o pulbere fină. Pentru analiza NAA, probele omogenizate au fost uscate la 40°C până la masă constantă și apoi probe de aproximativ 0.3 g au fost ambalate în pungi din folie de polietilenă pentru iradiere pe termen scurt și în cupe de aluminiu pentru iradiere pe termen lung [471]. Compoziția elementală a plantelor de năpraznic a fost determinată prin metoda NAA într-un reactor de tip IBR-2, Dubna, Rusia. Procedura de iradiere și măsurare a plantelor medicinale poate fi găsită în sursele [472, 473]. Iradierea a fost efectuată în două condiții experimentale; de iradiere scurtă de 3 min la un flux termic de neutron de aproximativ $1.6 \times 10^{13} \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ pentru determinarea Al, Ca, Cl, Mg și Mn. Iradierea îndelungată de 3 zile la un flux de neutroni de $1.8 \times 10^{11} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ a fost folosită pentru determinarea părții principale a elementelor: As, Br, Co, Cs, Fe, K, La, Mo, Na, Rb, Sb, Sc, Sm, SR, Th și Zn. După timpii de dezintegrare corespunzători, au fost obținute spectre gamma de activitate indusă, folosind trei spectrometre bazate pe detectoare HPGe cu o eficiență de 40–55% și rezoluție de 1.8-2.0 keV pentru picul de absorbție totală 1332 keV ale izotopului ^{60}Co și electronica spectrometrică Canberra. Analiza spectrelor a fost efectuată folosind Software Genie2000 din Canberra, cu verificarea picului potrivit într-un mod interactiv. Calculul concentrației a fost efectuat folosind software-ul „Concentration” dezvoltat în FLNP [474]. Software-ul automat propune crearea așa-numitului eșantion standard de grup (calibrator) din toate materialele de referință iradiate într-un

container pentru calculul conținutului de elemente în mostrele analizate. Acest standard de grup include valorile activității radionuclidice determinate cu cea mai mică incertitudine. Apoi, folosind standardul de grup obținut, programul permite verificarea calității analizei prin calculul concentrațiilor pentru fiecare din materialele de referință iradiate și compară automat valorile obținute cu cele certificate. Materialele de referință certificate: NIST SRM 1573 - frunze de tomate, NIST SRM 1575a - ace de pin, NIST SRM 1633b – praf din cenușă de cărbune, IRMM BCR-667 - sedimentul estuar și NIST SRM 2710 – sol de Montana au fost iradiate în aceleași condiții experimentale ca și mostrele.

Obținerea extractelor pentru testările in vitro: Pulberea din plantele mărunțite de năpraznic (10.0 g) a fost extrasă într-un extractor de tip Soxhlet cu EtOH timp de 4 ore. Extractul hidroalcoolic a fost filtrat și distilat sub presiune redusă până la sec. Extractul brut (1.61 g, 16.1%) a fost utilizat pentru prepararea soluțiilor pentru studiul proprietăților antimicrobiene (**Capitolul VI**).

Analiza statistică: Datele analitice obținute au fost prelucrate statistic prin analiza varianței (ANOVA) și utilizate pentru evaluarea diferențelor semnificative dintre diferite soiuri de măr. Analiza componentelor principale (PCA) și analiza clusterelor ierarhice (HCA) au fost efectuate, de asemenea, pentru a face discriminare între diferitele soiuri de măr. Toate analizele matematice și statistice au fost efectuate folosind Microsoft Excel 2010 și XLSTAT Add în versiunea soft 15.5.03.3707.

5.6. Concluzii la Capitolul 5

1. În rezultatul studiului au fost identificați 41 de *constituenți terpenici*, preponderent *monoterpene oxigenate*, în 7 probe de ulei volatil de levănțică produs în diferite zone geografice ale R Moldova; și în premieră 38 și 22 de constituenți, preponderent *hidrocarburi sesquiterpenice* în probele de ulei volatil obținute din plantele proaspete și uscate de năpraznic local. A fost scoasă în evidență *relația* dintre *compoziția chimică* și *condițiile de producere* a uleiului de levănțică, dar și de *condițiile de procesare* a plantelor de năpraznic. S-a stabilit, că uleiul de năpraznic de origine moldovenească aparține *chemotipului germacren D*;
2. Au fost cuantificați în premieră *acizii triterpenici oleanolic și ursolic* în stratul cuticular al unei serii din 12 *soiuri de măr* cultivate în diferite zone geografice ale R Moldova și României, în *plantele de levănțică* și *deșeurii*, în specii de *plante medicinale* și *fructe de pădure* locale. Datele obținute confirmă ipoteza, că conținutul de acizi triterpenici depinde de zona de origine, de soi, și faptul, că merele, plantele medicinale și fructele de pădure din acest areal reprezintă surse importante de compuși bioactivi, utilizate în alimentație și tratamente terapeutice. A fost argumentată utilizarea plantelor de levănțică și a deșeurilor sale, în calitate de materii prime pentru obținerea acizilor oleanolic și ursolic;

3. Împreună cu compușii triterpenici au fost cuantificați, de asemenea, *acizii fenolici*, *flavonoidele* și *(E)-resveratrolul* 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;
4. În premieră a fost determinată *compoziția minerală* a plantelor de levănțică pe părți (rădăcini, tulpini, frunze și inflorescențe), fiind indentificate 36 de elemente, și a plantelor de năpraznic, fiind identificate 23 de elemente, pentru ambele specii stabilindu-se ”*amprenta chimică*”. Datele confirmă faptul, că *compoziția minerală* a plantelor de levănțică depășește de 5 ori valorile ”*plantelor de referință*”, iar în cazul năpraznicului 9 elemente depășesc aceste valori. Rezultatele corespund, cu unele excepții, normelor admise de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), confirmă specificul solurilor din R. Moldova și 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 inaintate față de plantele medicinale.

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

După cum s-a menționat în partea introductivă, compușii penta- și tetranorlabdanici naturali, și cei de sinteză manifestă multiple activități biologice, există însă mai puține date referitoare la activitatea antifungică și/sau antibacteriană a acestora [87, 201, 202].

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, unele preparate antibacteriene cunoscute nu mai sunt la fel de sigure și eficiente împotriva infecțiilor cauzate de tulpinile de bacterii rezistente, ceea ce conduce la cazuri tot mai grave, inclusiv ca urmare a complicațiilor postoperatorii. O soluție pentru rezolvarea acestei probleme, ar fi elaborarea unor clase noi de antibiotice, optimizarea sau combinarea lor cu compuși bioactivi cunoscuți. Nu se exclude faptul, că microorganismele vor dezvolta rezistența în timp, fapt ce va pune presiune pe cercetarea și dezvoltarea susținută de companiile farmaceutice, dar și studiile efectuate în prezent pot oferi remedii eficiente împotriva tulpinilor multirezistente la medicamente.

Probleme asemănătoare sunt semnalate și în lumea vegetală, unde bacteriile fitopatogene provoacă diverse boli (bacterioze), care afectează grav plantele agricole, de exemplu, provoacă arsuri bacteriene, diverse putregaiuri sau cazuri de albire. În special se evidențiază speciile din genurile *Erwinia* și *Xanthomonas*, de exemplu, *Erwinia amylovora*, bacterie Gram-negativă din familia *Enterobacteriaceae*, care este agentul cauzator al arsurilor bacteriene, o boală devastatoare a plantelor care afectează un șir de specii din familia *Rosaceae* și reprezintă o amenințare globală majoră pentru producția comercială de mere și pere [475]. O altă specie, *E. carotovora*, provoacă putregaiul moale bacterian la culturile importante din punct de vedere economic, cum ar fi cartofii, arsurile bacteriene ale frunzelor la roșii sau castraveți, și albirea bacteriană moale la ardei. În cazul cartofilor se produce putregaiul moale al tulpinii și tuberculilor chiar și după recoltare, astfel reducând considerabil recolta [476]. Specia *Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria* este o bacterie biotrofică Gram-negativă și este un agent care, provoacă la nivel mondial, în special arsuri bacteriene ale frunzelor la roșii și ardei. Simptomele infecțiilor bacteriene includ defolierea și leziunile necrotice sau petele clorotice ale frunzelor, tulpinilor, fructelor și florilor, care ulterior diminuează recolta [477].

Speciile *Bacillus subtilis* și *Pseudomonas fluorescens* nu provoacă boli la plante, dar au fost selectate în calitate de bacterii de referință din grupele Gram-pozitive și Gram-negative. De asemenea, aceste specii sunt obiecte de testare foarte potrivite pentru evaluarea activității antibacteriene a extractelor din plante. Speciile *Candida utilis* și *Saccharomyces cerevisiae* sunt, de asemenea, nepatogene, dar au fost utilizate ca reprezentanți ai grupului drojdie-fungi pentru evaluarea activității antifunghi a extractelor.

Atât terpenoidele, compușii norlabdanici cu funcționalizare avansată, cât și hibridii moleculari sunt considerați tolerabili de către organismele superioare datorită originii naturale și a faptului, că au o toxicitate scăzută sau ea lipsește în totalitate, la fel ca și efectele secundare. Seriile de hibridi moleculari testați includ compuși cu unități semicarbazonice și fragmente diazinice, oxadiazolice, tiadiazolice și triazolice.

Extractele și produsele din plante sunt cunoscute și utilizate încă din antichitate în diverse scopuri terapeutice. Levănțica este una dintre cele mai valoroase plante medicinale și aromatice utilizate în mod tradițional pentru tratarea durerii, infecțiilor parazitare, arsurilor, înțepăturilor de insecte, crampelor și spasmelor musculare [478]. Pe lângă utilizarea în tratamentul cu plante medicinale, levănțica este cultivată și pentru uleiul volatil folosit în aromoterapie și industriile cosmetică, alimentară și odorantelor [479-483]. Acest lucru este posibil datorită prezenței unui set de substanțe biologice active, în special în uleiul volatil, care posedă o activitate terapeutică multidirecțională, acesta fiind utilizat în tratamentul infecțiilor gastrointestinale, cardiovasculare, respiratorii și urinare [482].

Speciile din genul *Tanacetum*, de asemenea, fac parte din această serie și sunt folosite în mod tradițional ca insecticide, iar în medicina populară la vindecarea rănilor externe, bolilor respiratorii, aparatelor excretor și reproductiv, sistemelor nervos central și locomotor, precum, și datorită proprietăților antiinflamatorie, antihistaminică, antialergică, antifidantă, imunomodulatorie, citotoxică și stomachică [325, 380, 483-488].

Mai mult, în cazul speciei *Tanacetum corymbosum*, întreaga plantă sau părți din ea sunt folosite la tratarea tulburărilor digestive, în particular a gastritei [195]. Se menționează, că frunzele și florile sale posedă activități antiprotozoare și antibacteriană, iar părțile aeriene au efect antioxidant [489, 490, 491-494]. În regiunile mediteraniene, infuzia din inflorescențele de năpraznic este utilizată la tratarea infestărilor helmintice [377]. De asemenea, au fost raportate activitatea antimicrobiană a uleiurilor esențiale, activitățile anticoagulante și antifibrinolitice ale extractelor apoase și cloroformice din plantele acestui gen [195].

În acest Capitol sunt descrise rezultatele testărilor prin metode omologate, accesibile și relevante ale activităților antifungice, antibacteriene și citotoxice ale compușilor norlabdanici de sinteză și ale hibridilor terpeno-heterociclici obținuți în bază de (-)-sclareol **16**, (+)-larixol **17** și acetat de larixil **18**, 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 și de bacterii Gram-negative și Gram-pozitive menționate

în [Subcapitolul 6.4](#), și în [Tabelele 6.1-6.4](#), care prezintă și valorile concentrațiilor minime inhibitorii (CMI). 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 **295**, **300**, **305** și **306** care conțin grupări acetat, iar în cazul compusului **296** combinația ei cu gruparea peroxidică ([Figura 6.1](#)).

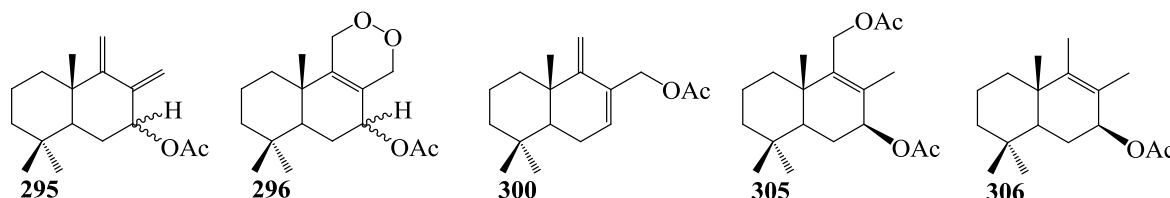


Fig. 6.1. Acetați pentanorlabdanici cu proprietăți antimicrobiene.

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 acetaților **305** și **306** mai bun, iar pentru compusul **295** unul excelent, în comparație cu compusul de referință. Acetatul **296** manifestă activitate antifungică selectivă, iar activitatea antimicrobiană a acetatului **300** este comparabilă cu cea a standardului ([Tabelul 6.1](#)).

Tabel 6.1. Rezultatele testării *in vitro* a activității antimicrobiene a compușilor **295**, **296**, **300**, **305** și **306**.

Compus	CMI ($\mu\text{g/mL}$)				
	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Penicillium frequentans</i>	<i>Alternaria alternata</i>	<i>Bacillus polymyxa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
295	0.06	0.06	0.06	0.125	0.125
296	2.0	2.0	2.0	4.0	4.0
300	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
305	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
306	2.0	2.0	2.0	2.5	2.5
Control	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0

Conform acestor date, compusul **295** prezintă activitate antibacteriană de 66 de ori și antifungică de 32 de ori mai mare decât standardul [[209](#), [210](#)]. Activitatea compușilor din această serie și relația ei cu structura moleculară este discutată în [Subcapitolul 6.3](#).

Următorul grup include cetobromurile pentanorlabdanice nesaturate **302**, **308** și **310**, hidroxi eurifuranul **298** și compusul polifuncțional **370** ([Figura 6.2](#)).

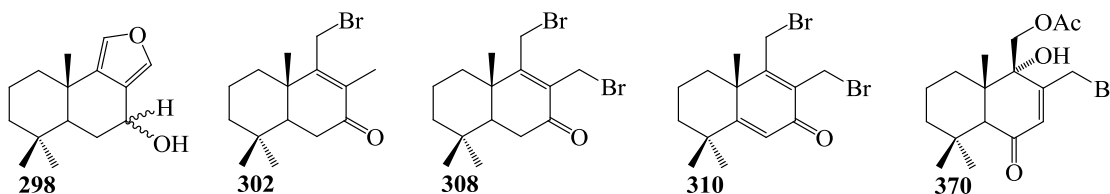


Fig. 6.2. Bromuri și compuși polifuncționali pentanorlabdanici cu proprietăți antimicrobiene.

Activitatea antimicrobiană a acestora a fost testată conform metodelor descrise în sursele [209, 210, 259].

Tabel 6.2. Rezultatele testării *in vitro* a activității antimicrobiene a compușilor **298**, **302**, **308**, **310** și **370**.

Compus	CMI ($\mu\text{g/mL}$)				
	<i>Aspergillus Niger</i>	<i>Penicillium frequentans</i>	<i>Alternaria alternata</i>	<i>Bacillus polymyxa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
298	0.9	0.9	0.9	1.0	1.0
302	15.0	15.0	15.0	16.0	16.0
308	12.0	12.0	12.0	12.5	12.5
310	10.0	10.0	10.0	11.0	11.0
370*	0.85	0.85	0.85	0.90	0.90
Control	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0

* Activitatea a fost determinată la concentrația standardului de 0.42 și 0.5 $\mu\text{g/mL}$

Cel mai activ compus din acest grup s-a dovedit a fi 7-hidroxiurifuranul **298**, 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. Ceilalți compuși din grup prezintă activitate antimicrobiană moderată în comparație cu compusul de referință.

Conform acestor teste, bromura **370** a prezentat o activitate antifungică bună, la o valoare a 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 remarcă, că activitatea antifungică a bromurii **370** este mai mare decât cea raportată pentru cinnamosmolida **127** [294]. Bromurile **302**, **308** și **310**, manifestă activitate antibacteriană moderată la valori ale CMI de la 10 până la 16 $\mu\text{g/mL}$.

Compușii de sinteză bioactivi din seria tetranorlabdanică **282**, **283**, **284**, **288d**, și **317/318** sunt mai puțin numeroși și includ derivați ai cetoesterului **27**, care în afară de grupările esterice și carbonil, mai poartă halogen, grupări acetat sau lactonice (Figura 6.3) [214].

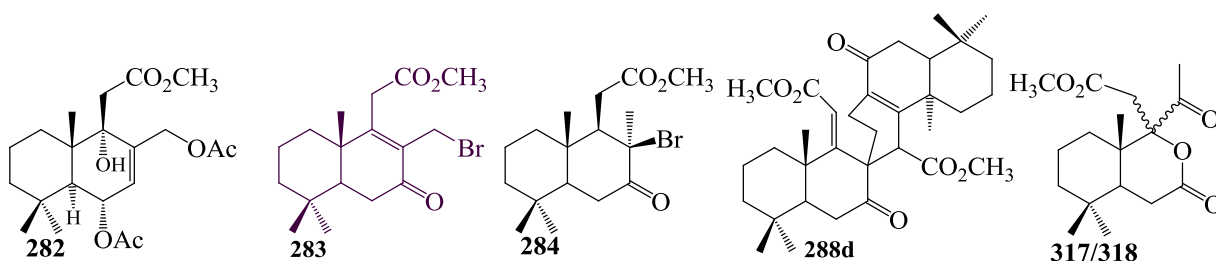


Fig. 6.3. Compuși tetranorlabdanici cu proprietăți antimicrobiene.

Bromurile tetranorlabdanice **283** și **284** manifestă activitate antifungică (CMI= 1.8 și 2.0 $\mu\text{g/mL}$) și antibacteriană (CMI= 2.0 și 2.5 $\mu\text{g/mL}$) bună, și sunt urmate de compușii **282** și **288d** care la acest capitol manifestă activitate antifungică selectivă. Cea mai înaltă activitate antifungică au manifestat lactonii tetranorlabdanici **317/318** la CMI= 0.064 $\mu\text{g/mL}$, care o depășește de ~ 62 de ori pe cea a compusului de referință, iar cea antibacteriană (CMI= 2.0 $\mu\text{g/mL}$) de 2 ori (Tabelul 6.3).

Tabel 6.3. Rezultatele testării *in vitro* a activității antimicrobiene a compușilor **282**, **283**, **284**, **288d**, și **317/318**.

Compus	CMI ($\mu\text{g/mL}$)				
	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Penicillium frequentans</i>	<i>Alternaria alternata</i>	<i>Bacillus polymyxa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
282	3.5	3.5	3.5	4.0	4.0
283	2.0	2.0	2.0	2.5	2.5
284	1.8	1.8	1.8	2.0	2.0
288d	3.5	3.5	3.5	4.0	4.0
317/318*	0.064	0.064	0.064	2.0	2.0
Control	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0

* Activitatea a fost determinată la concentrația standardului de 0.38 și 2.0 $\mu\text{g/mL}$

În continuare vor fi prezentate rezultatele evaluării activității antimicrobiene a compușilor dinorlabdanici **385a,b**, trinorlabdanici **392a,b** și tetranorlabdanici **404** cu unități tiosemicarbazonice nesubstituite și substituite, și hidrazincarbotioamidele **381c** și **381d** (Figura 6.4) [333, 339].

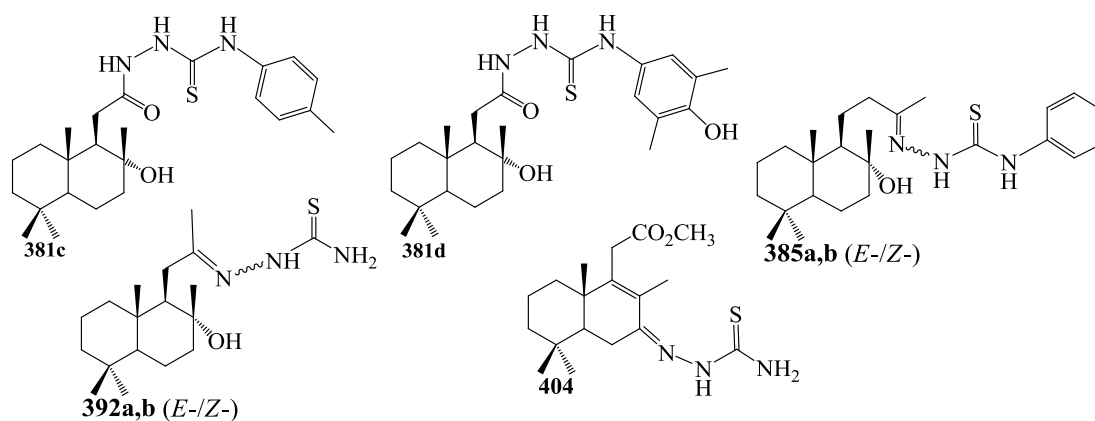


Fig. 6.4. Compuși norlabdanici biologic activi cu unități tiosemicarbazonice.

Compusul **392a,b** manifestă activitate antimicrobiană bună, iar compusul **385a,b** comparabilă cu standardul, la valori CMI antifungice de 0.19-0.25 $\mu\text{g/mL}$ și antibacteriene de 3.0-4.0 $\mu\text{g/mL}$. Activitatea antifungică a tiosemicarbazonelor trinorlabdanice **392a,b** a fost brevetată [494].

Compusul **404** 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. Cea mai ridicată activitate antimicrobiană a manifestat compusul **381c** 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 (Tabel 6.4).

Tabel 6.4. Rezultatele testării *in vitro* a activității antimicrobiene a compușilor **381c**, **385a,b**, **392a,b** și **404**.

Compus	CMI ($\mu\text{g/mL}$)				
	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Penicillium frequentans</i>	<i>Alternaria alternata</i>	<i>Bacillus polymyxa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
381c	0.125	0.125	0.125	0.064	0.064
385a,b	0.25	0.25	0.25	4.0	4.0
392a,b	0.19	0.19	0.19	3.0	3.0
404*	1.5	1.5	1.5	0.125	0.125
Control	0.25	0.25	0.25	4.0	4.0

* Activitatea a fost determinată la concentrația standardului de 0.2 și 3.0 $\mu\text{g/mL}$

În plus, hidrazincarbotioamidele tetranorlabdanice **381c,d** au fost supuse testului de citotoxicitate pe liniile de celule ale carcinomului ovarian uman A2780 și A2780cis, precum și pe linia de celule embrionare renale umane necanceroase HEK293 [333]. Ambii compuși **381c,d** demonstrează activitate în interval IC_{50} micromolar. În orice caz, citotoxicitatea homodrimanilor **381c,d** față de linia celulară A2780 este de cca. 15 ori mai mică decât citotoxicitatea Cisplatinei. Activitatea hidrazincarbotioamidelor **381c,d** pe celulele A2780cis rezistente la Cisplatină este aproape la fel ca în cazul liniei celulare A2780, indicând astfel o rezistență limitată sau mai mică decât Cisplatina. Mai mult, compușii **381c,d** prezintă valori IC_{50} de 1.5-2 ori mai mari pentru linia celulară HEK293 și, prin urmare, o anumită selectivitate față de cele două linii de celule canceroase în comparație cu celule HEK293 necanceroase (Tabelul 6.5, Figura 6.5).

Tabel 6.5. Rezultatele testării *in vitro* a activității citotoxice a compușilor **381c** și **381d** în comparație cu Cisplatina

Compus	IC_{50} [μ M]		
	A2780	A2780cis	HEK293
381c	11 \pm 2	15 \pm 1	17 \pm 4
381d	9 \pm 2	14 \pm 1	18 \pm 2
Cisplatina	0.6 \pm 0.1	11 \pm 2	4.3 \pm 1.0

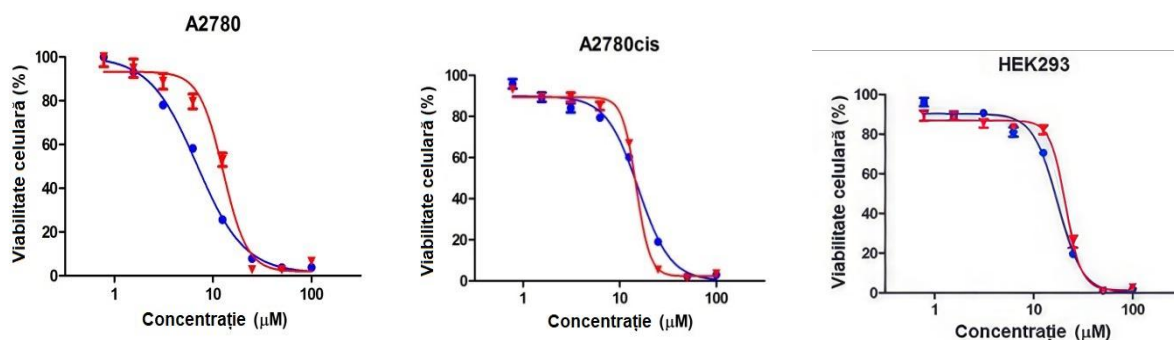


Fig. 6.5 Curbele concentrație-efect ale compușilor **381c** și **381d** pe liniile celulare de carcinom ovarian uman A2780 și A2780cis și linia de celule embrionare renale umane necanceroase HEK293. Valorile au fost obținute prin testul MMT, utilizând timpul de expunere de 72 ore.

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 **375** și **377** [215], și cei cu fragmente structurale oxadiazolice nesubstituite **412** și substituite **415**, **416** și **424b** (Figura 6.6 și 6.7) [350].

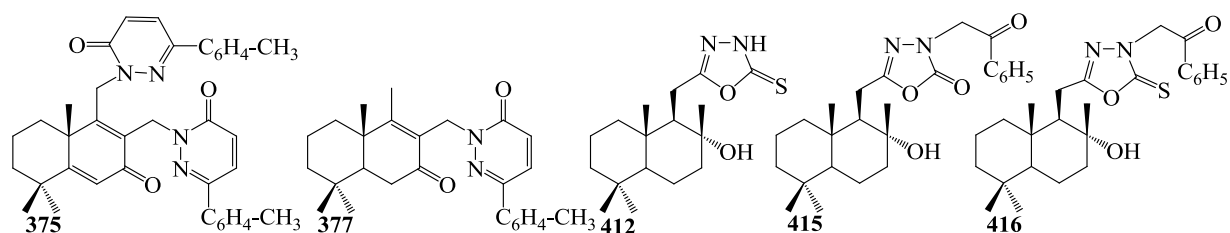


Fig. 6.6. Hibrizi diazinici și oxadiazolici cu proprietăți antimicrobiene.

Valorile concentrațiilor minime inhibitorii (CMI) ale acestor compuși sunt prezentate în **Tabelul 6.6**. Diazina **375** manifestă activitate antifungică la valoarea CMI= 5×10^{-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= 3.2×10^{-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 **377**, ce poartă o unitate diazinică în poziția C₁₂, dar nu posedă fragment chinonic, prezintă activitate moderată (CMI= 15×10^{-1} $\mu\text{g/mL}$), dar care este mult mai mică decât cea a compusului de referință Caspofungina (CMI= $0.25 \mu\text{g/mL}$) [215]. Proprietățile antifungică și antibacteriană a compusului pentanorlabdanic piridazinonic disubstituit **375** au fost brevetate [213].

Tabel 6.6. Rezultatele testării *in vitro* a activității antifungice și antibacteriene a hibrizilor moleculari **375, 377, 412, 415, 416** și **424b**

Compus	CMI ($\mu\text{g/mL}$)						
	A. <i>flavus</i>	F. <i>solani</i>	P. <i>chrysogenum</i>	P. <i>frequentans</i>	A. <i>alternata</i>	B. <i>polymyxa</i>	P. <i>aeruginosa</i>
375*	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.032	0.032
377*	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	48	48
412**	1.3	1.3	1.4	1.4	1.3	11	11
415	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	0.50	0.50
416**	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	40.0	40.0
424b**	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	4.0	4.0
Caspofungina	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	-	-
Kanamicina	-	-	-	-	-	3.5	3.5

* Activitatea a fost determinată la concentrația standardului de 0.25 și 3.0 $\mu\text{g/mL}$

** Activitatea probei a fost determinată la concentrația de 1%; SD ± 0.001

Oxadiazolul **415** manifestă activitate antibacteriană selectivă la CMI= 0.5 $\mu\text{g/mL}$, iar ceilalți compuși din această serie **412, 416** și **424b** activitate antimicrobiană moderată la CMI de la 0.75 până la 11.0 $\mu\text{g/mL}$. O altă serie de hibrizi moleculari care au manifestat activitate antimicrobiană include triazolul **382d**, tiadiazolii **413** și **422a** din **Figura 6.7**.

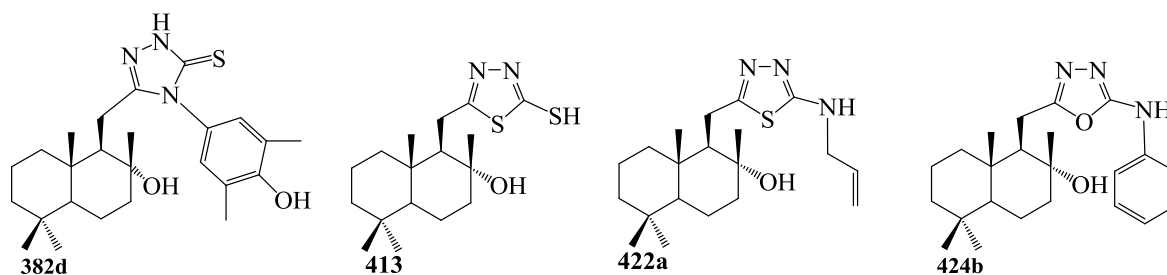


Fig. 6.7. Hibrizi oxadiazolici, tiadiazolici și triazolici cu proprietăți antimicrobiene.

Valorile concentrațiilor minime inhibitorii obținute arată, că compușii **382d** și **413** 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) (Tabelul 6.7), adică de 2.6 și 64 ori, și respectiv, de 7.8 și 32 ori mai mare decât standardele.

Tabel 6.7. Rezultatele testării *in vitro* a activității antifungice și antibacteriene a compușilor **413**, **422a** și **382d**.

Compus	CMI (μg/mL)						
	A. <i>flavus</i>	F. <i>solani</i>	P. <i>chrysogenum</i>	P. <i>frequentans</i>	A. <i>alternata</i>	B. <i>polymyxa</i>	P. <i>aeruginosa</i>
382d	0.094	0.094	0.094	0.094	0.094	0.047	0.047
413*	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032	0.094	0.094
422a**	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	0.5
Caspofungina	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	-	-
Kanamicina	-	-	-	-	-	3.0	3.0

* SD ±0.001; ** SD ±0.002

Valorile concentrației minime inhibitorii relevă faptul, că compusul **422a** posedă activitate antibacteriană selectivă la CMI= 0.5 μg/mL, respectiv (Tabelul 6.7), adică de 6 de ori mai pronunțată decât compusul de referință Kanamicina. Proprietățile antifungică și antibacteriană a 1,3,4-tiadiazolului tetranorlabdanic **413** au fost brevetate [495].

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 regăsesc și uleiurile volatile [496], inclusiv cel de levănțică [497], sau combinarea acestor produse cu antibioticele [498].

Numeroase studii științifice au raportat proprietăți antiinflamatoare [499], antioxidante [359, 500], sedative [501], citotoxice [360, 502], analgezice [499], antimicrobiene [361, 362, 482] și anticonvulsante [503] ale uleiului esențial de levănțică.

Efectele terapeutice ale *L. angustifolia* sunt determinate și de alți metaboliții secundari precum acizii oleanolic **425** și ursolic **426**, împreună cu alte triterpene pentaciclice. [504, 505]. S-a dovedit experimental, că ambii compuși în forme pure, precum și derivații lor sintetici, prezintă activități biologice multiple [390, 394, 396, 398-400, 506].

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 [505].

Republica Moldova revine în clubul producătorilor de uleiuri volatile și a cultivatorilor de plante aromatice și medicinale. Recoltele cresc, ceea ce este un fapt îmbucurător, dar odată cu ele cresc și cantitățile de deșeuri, care din păcate, cu mici excepții, nu sunt valorificate. Printre acestea se numără apele florale [507] și deșeurile solide, care nu și-au epuizat potențialul și pot fi folosite ca surse de compuși naturali biologic activi.

În acest Subcapitol sunt prezentate datele testărilor activității antimicrobiene *in vitro* ale probelor de ulei volatil, ale apelor florale, extractelor din deșeurile solide și plantele de levănțică, care au fost efectuate pe speciile de fungi și tulpinile de bacterii menționate în **Tabelele 6.8-6.10**, utilizând metodele raportate anterior [333, 508] și compușii Caspofungina și Kanamicina în calitate de standarde. Cele două tehnici de testare prin difuzie pe disc și prin metoda diluției duble au fost aplicate pentru realizarea măsurărilor precise ale activității antibacteriene și antifungice ale probelor menționate și sunt descrise în **Subcapitolul 6.4**.

De menționat, că în literatura de specialitate lipsește informația despre orice efecte antimicrobiene ale uleiului volatil de levănțică asupra speciilor *E. carotovora*, *E. amylovora* și *C. 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 (*B. subtilis* și *P. fluorescens*) la CMI= 300 μg/mL, cât și activitate antifungică bună împotriva bacteriilor fitopatogene (*X. campestris*, *E. amylovora*, *E. carotovora*) și fungi *C. utilis* la CMI= 150–300 μg /mL (**Tabelul 6.8**). 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 [373].

Tabel 6.8. Activitatea antimicrobiană a uleiului volatil de levănțică.

Proba	CMI, μg/mL					
	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	<i>Xanthomonas campestris</i>	<i>Erwinia amylovora</i>	<i>Erwinia carotovora</i>	<i>Candida utilis</i>
Ulei volatil	300	300	300	150	300	150

Aceeași metodă a fost aplicată și pentru testarea activității biologice a apelor florale, extractelor etanolice din deșeurile solide de levănțică și din plantele de levănțică proaspăt uscate (**Tabelul 6.9**).

Tabel 6.9. Activitatea antimicrobiană a apei florale și a extractelor etanolice din plante și deșeuri solide de levănțică.

Proba	CMI (μg/mL)				
	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Alternaria alternata</i>	<i>Penicillium chrysogenum</i>	<i>Bacillus</i> sp.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Apă florală	0.08	0.08	0.08	0.125	0.125
Extract din DS	0.50	0.50	0.50	4.0	4.0
Extract din MVL	0.75	0.75	0.75	6.0	6.0
Caspofungina	0.24	0.24	0.24	-	-
Kanamicina	-	-	-	3.5	3.5

Cea mai pronunțată activitate antifungică și antibacteriană a fost observată pentru apa florală la 0.08 și, respectiv, 0.125 μg/mL. Activități bune antifungice și antibacteriene au fost constatate și pentru extractele din deșeuri solide (0.50 și 4.0 μg/mL). Extractele din plantele de levănțică au prezentat activitate antifungică și antibacteriană moderată (0.75 și 6.0 μg/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 [194, 509].

Anterior, a fost raportată activitatea antimicrobiană moderată a extractului metanolic obținut din plante de năpraznic (*T. corymbosum*), împotriva bacteriilor Gram-pozitive (CMI= 3.12 mg/mL), activitate antioxidantă moderată determinată prin ambele metode, cea de captare a radicalilor DPPH și capacitatea de reducere a radicalilor EC₅₀ de 344±2.6 μg/mL și 116.80±0.94 μg/mL, și activitate citotoxică înaltă împotriva liniei de celule canceroase de col uterin uman HeLa (93.71%, la 200 μg/mL) și a liniei de celule epiteliale de rinichi de maimuță verde africană (Vero) normală (96.98%, la 200 μg/mL) [489].

Evaluarea *in vitro* a extractului etanolic din plantele uscate de năpraznic (Tabelul 6.10) 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 de concentrații de 300-600 μg/mL.

Table 6.10. Activitatea antimicrobiană a extractului etanolic din plantele uscate de năpraznic.

Proba	CMI, μg/mL						
	<i>B. subtilis</i>	<i>P. fluorescens</i>	<i>X. campestris</i>	<i>E. amylovora</i>	<i>E. carotovora</i>	<i>C. utilis</i>	<i>S. cerevisiae</i>
Extract	300	600	300	600	300	150	300

Proprietățile sale antifungice împotriva tulpinilor de *Candida utilis* și *Saccharomyces cerevisiae* se află în intervalul de concentrații de 150-300 μg/mL (Tabelul 6.10).

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 **126** și **292** sunt inactivi. Prin comparație cu compuşii **295**, **296**, **298**, **300**, **305** și **306**, se poate deduce, că atât fragmentul furanic, cât și cel

endoperoxidic nu determină acest tip de activitate biologică [209, 210]. În acest caz, activitatea compușilor testați **126**, **300**, **305**, **306**, **292**, **295**, **296** și **298** este puternic influențată de grupările funcționale legate de atomul C₇, în cazul compusului **298** de gruparea hidroxil (Figura 6.8 și 6.9).

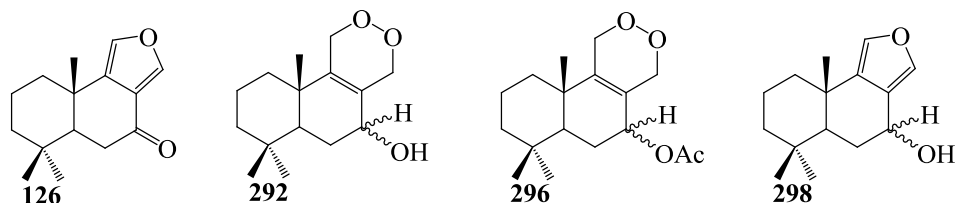


Fig. 6.8. Compuși pentanorlabdanici inactivi **126** și **292** versus cei activi **296** și **298**.

Prezența grupărilor hidroxil C₇ donoare de legături de hidrogen, sau a grupărilor acetat C₇ acceptoare a legăturilor de hidrogen nu este foarte selectivă (Figura 6.8 și 6.9). În schimb, prezența unui grup carbonil în poziția C₇ are un efect negativ puternic asupra activității antimicrobiene. De fapt, hibridizarea sp² la C₇ aplatizează inelul B așa cum este prezentat în proiecția cu raze X a compusului **126** (Figura 2.17 și 6.8).

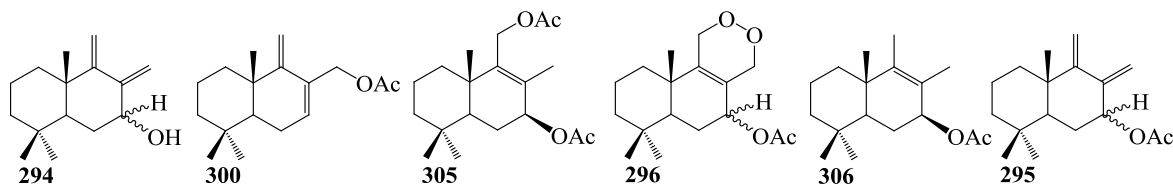


Fig. 6.9. Amplificarea activității antimicrobiene în șirul acetatilor pentanorlabdanici.

Compusul **294** nu a prezentat niciun efect asupra fungilor și bacteriilor testate, deoarece nici fragmentul dienic, nici gruparea hidroxil nu contribuie la dezvoltarea unei astfel de activități biologice. Compusul **300**, pe lângă importanța sa sintetică [20] a arătat activitate antifungică și antimicrobiană bună la CMI= 4.0 μg/mL (Tabelul 6.1). În schimb, prezența grupării C₇-OAc îmbunătățește bioactivitatea compusului **305** la CMI= 3.0 μg/mL. Acest fapt îl confirmă și valorile CMI= 2.0 și 4.0 μg/mL determinate pentru compusul **296**, și în special a compusului **306** nesubstituit în poziția C₁₁, care a manifestat activitate biologică mai bună la valori ale CMI de 2.0 μg/mL pentru speciile de funghi și 2.5 μg/mL pentru bacterii (Tabelul 6.1). Conform datelor obținute, se poate deduce, că prezența simultană a unui schelet drimanic oxidat la C₇ și a unei conformații tip scaun a inelului B conferă compusului **295** cea mai pronunțată activitate biologică potențială (CMI = 0.06 și 0.125 μg/mL).

Drimenona **29**, care conține un fragment enonic în moleculă, nu a prezentat activitate biologică ca urmare a suprimării sale de către gruparea C₇-carbonil. Această presupunere este dovedită prin valorile CMI ale bromurilor sesquiterpenice **302**, **308** și **310**, care posedă atât activități antifungice, cât și antibacteriene moderate.

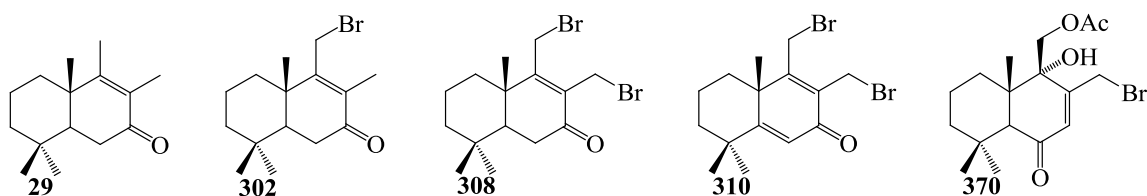


Fig. 6.10. Amplificarea activității antimicrobiene a derivaților bromurați ai drimenonei **29**.

Substituția suplimentară în poziția C₁₁ face compusul **302** activ (CMI= 15.0 și 16.0 μg/mL), iar substituția dublă în C₁₁ și C₁₂ crește activitatea compusului **308** la CMI= 12.0 și 12.5 μg/mL (Tabelul 6.2). Funcționalizarea completă a ciclului B în molecula compusului **310**, 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) (Tabelul 6.3). Compusul **370** derivă din larixol **17** și are anumite asemănări cu acetatii **300** și **305**, și cu bromura **310**, dar se deosebește de bromurile **302**, **308** și **310** prin localizarea grupei carbonil în poziția C₆, iar acest fapt determină activitatea sa înaltă la valorile CMI= 0.85 și 0.90 μg/mL.

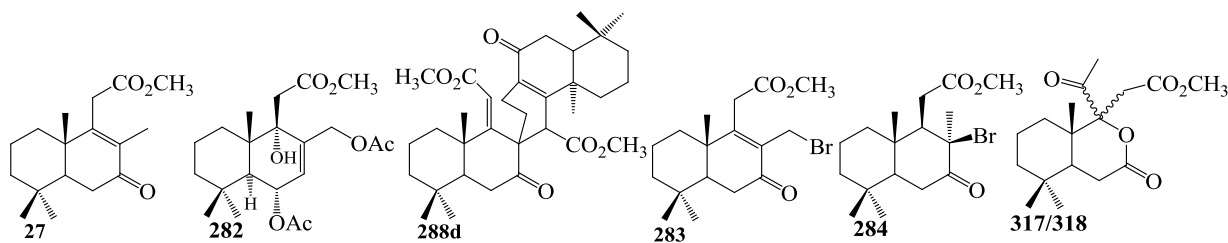


Fig. 6.11. Amplificarea activității antimicrobiene în șirul derivaților cetoesterului **27**.

Conform datelor de evaluare a activității antimicrobiene, lactonii **317** și **318** au prezentat o activitate antifungică mai mare decât compusul de referință Caspofungina la CMI= $6.4 \cdot 10^{-2}$ 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 **317** și **318** se datorează coexistenței grupărilor lactonice, >C=O și celei esterice.

Cel mai probabil, activitățile antifungice și antibacteriene îmbunătățite ale compușilor **381c** și **382d** sunt determinate de prezența grupărilor amidică, tioamidică și tiocarbonil (Figura 6.11 și Tabelul 6.4). În consecință, homodrimanii **383a-d** S-substituiți sunt inactivi, confirmând astfel contribuția importantă a grupării tiocarbonil liberă în activitatea biologică a compușilor investigați.

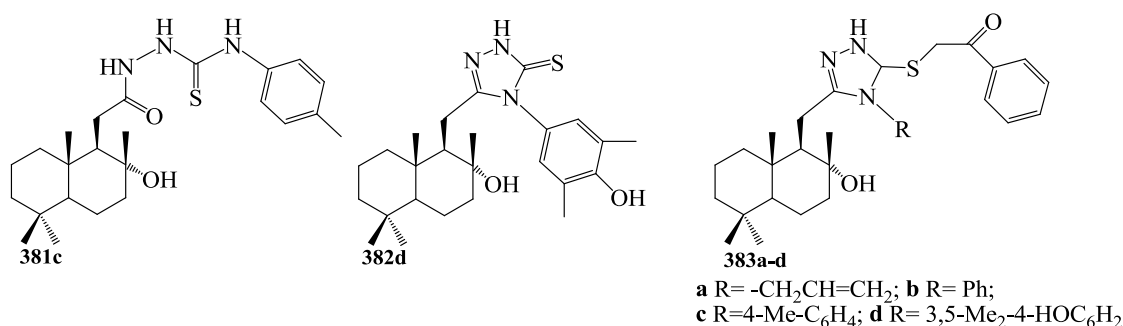


Fig. 6.12. Hibridi tetranorlabdanici cu sulf **381c**, **382d** activi și inactivi **383a-d**.

Datele din **Tabelul 6.6**, ale compușilor **375** și **377** (**Figura 6.6**) dezvăluie următoarele concluzii și corelații structură-activitate (SAR) (**Figura 6.13**). Remarcabil, compusul **375**, 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 $\mu\text{g/mL}$).

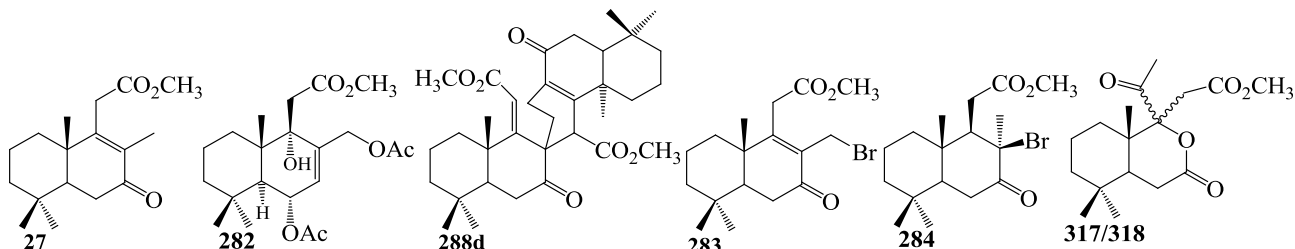


Fig. 6.13. Compuși hibridi terpeno-azaheterociclici biologic activi **375**, **377** și oxadiazolici **412**, **415** și **416**.

Datele de mai sus sugerează, că prezența unității chinonice în schelet și substituția atomilor de brom în molecula compusului **377** (vezi **Tabelul 6.6**) prin unități diazinice, pe exemplul compusului **375** favorizează activitatea antibacteriană și antifungică. Aceste date sugerează, de asemenea, că poziția unei unități diazinice în scheletul drimanic este crucială, în special în poziția C₁₂, deoarece compusul **377** este încă activ și fără o unitate diazinică.

Având în vedere rezultatele prezentate în **Tabelele 6.6 și 6.7**, unele corelații SAR interesante cu privire la activitățile antibacteriană și antifungică ale produselor sintetizate (**Figurile 6.13 și 6.14**) ar putea fi realizate. Pe baza acestor date, putem observa, că compușii **413** și **422a**, care posedă în moleculă fragmentul 1,3,4-tiadiazolic sunt mai activi în comparație cu compușii **412**, **415**, **416** și **424b**, care posedă un fragment 1,3,4-oxadiazolic. Din seria sesquiterpenoidelor homodrimanice cu unități 1,3,4-tiadiazolice raportate, compusul **413** care posedă o grupare mercapto (-SH) în poziția 2-, este mult mai activ în comparație cu ceilalți.

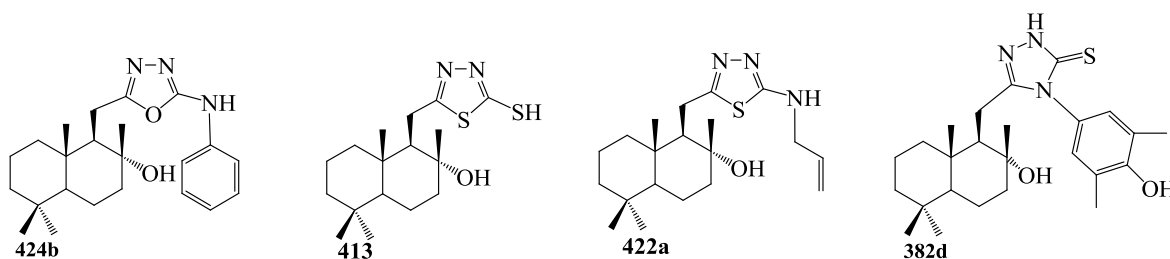


Fig. 6.14. Compuși hibridi oxadiazolici **424b**, tiadiazolici **413** și **422a**, și triazolici **382d**.

Prezența fragmentului triazolic în molecula **382d** face ca acest compus să manifeste o activitate comparabilă cu cea a tiadiazolului **413**.

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. Este bine cunoscut faptul, că această clasă de terpenoide se caracterizează printr-o activitate antimicrobiană ridicată [279, 389, 510]. Principalul mecanism

de acțiune al extractului include ruperea membranei celulare care provoacă scurgerea unor cantități considerabile de constituenți celulari, de ex. proteine și zaharuri. De asemenea, acestea pot provoca o scădere a greutatei celulare cu modificări semnificative ale permeabilității membranei, așa cum este confirmat de testele microscopice [511].

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 *E. 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 6.11) 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 **375** și Caspofungina au arătat cea mai mare afinitate de legare de structura 3QLS, în timp ce **298** și **413** 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 6.11. 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 tabelor 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	
298	-7.5	-7.7	-7.3	-8.1	0.9-1.0
295	-6.8	-7.7	-6.9	-6.7	0.06-0.125
317	-6.6	-7.7	-6.7	-7.1	0.064-2.0
318	-6.2	-7.7	-6.4	-6.4	0.064-2.0
375	-8.9	-8.8	-10.2	-8.4	0.005-0.032
382d	-8.0	-10.0	-8.5	-7.7	0.047-0.094
381c	-7.6	-9.7	-8.7	-7.4	0.064-0.125
413	-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: **375** > **382d** > **381c** \approx **298** > **295** = Kanamicina > **317** > **318** \approx **413** = 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 6.15).

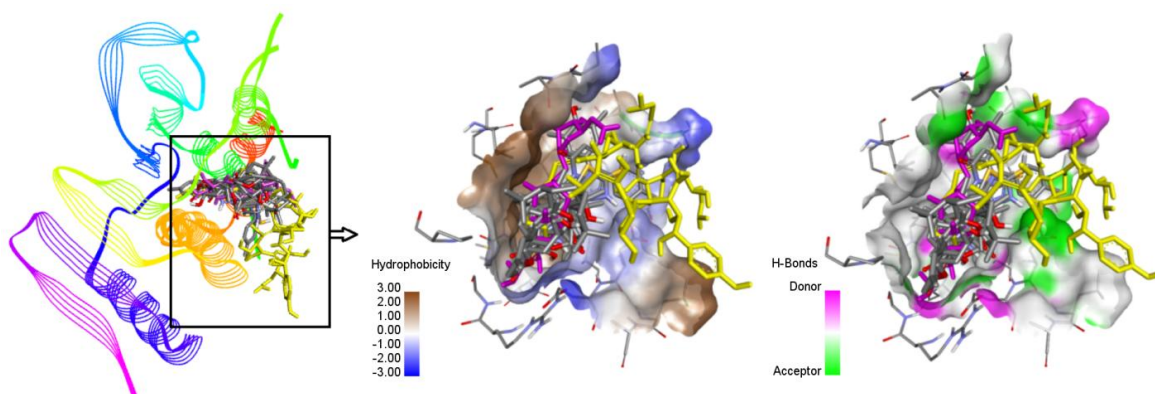


Fig. 6.15. Pozițiile conformațiilor cu cel mai mare scor ale tuturor compușilor cercetați în situsul proteic al 1KZN (Caspofungina - galben, Kanamicina - violet).

Pentru *P. aeruginosa* FabZ (1U1Z), șirul activității compușilor cercetați conform energiei de legare cu structura bacteriei este următorul: **382d** > **381c** > **375** > Kanamicina > **298** = **295** = **317/318** > Caspofungina > **413**. Vizualizarea detaliată a rezultatelor obținute arată, că majoritatea compușilor cercetați ocupă situsul proteic în același mod ca și Kanamicina (Figura 6.16). Compușul **375** se plasează în același situs cu Caspofungina, iar compușul **413** se leagă în apropiere de caspofungină, însă în alt situs, cele două locații având proprietăți fizico-chimice diferite (Figura 6.16).

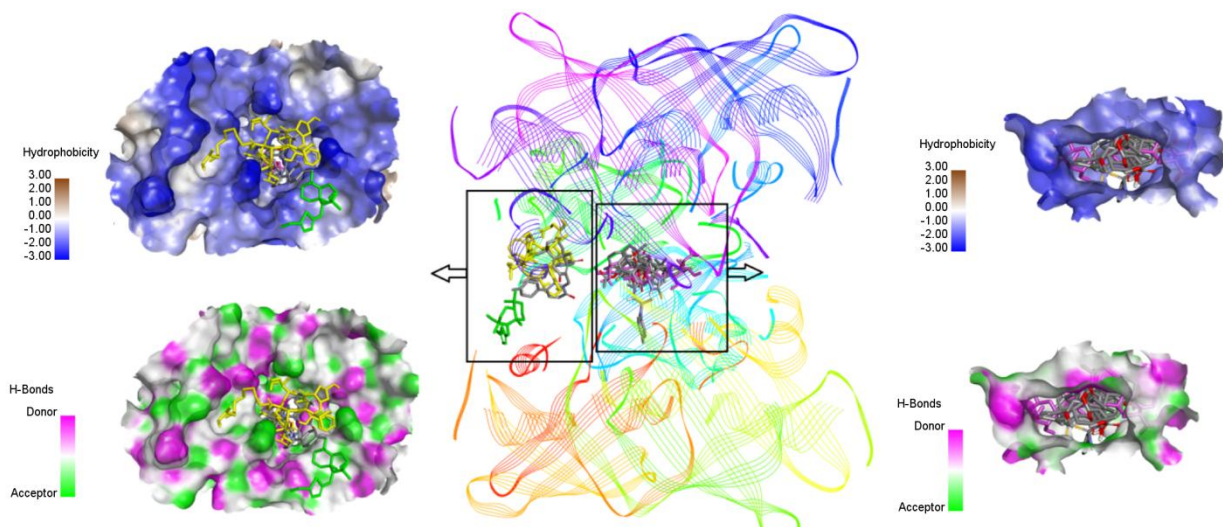


Fig. 6.16. Pozițiile conformațiilor cu cel mai mare scor ale tuturor compușilor cercetați în situsul proteic al 1U1Z (Caspofungina - galben, Kanamicina - violet, **375** - sur, **413** - verde).

Pentru *C. albicans* dihidrofolat reductaza (3QLS), șirul activității compușilor cercetați conform energiei de legare cu structura bacteriei este următorul: **317** > Kanamicina > **318** > **381c** \approx **382d** > **413** > Caspofungina = **375** > **298** > **295**. Vizualizarea detaliată a rezultatelor obținute arată, că structurile **317** și **318** ocupă situsul proteic în același mod ca și Caspofungina, structurile **298**, **295** și **382d** se leagă în situsul de legare a Kanamicinei, iar structurile **375**, **381c** și **413** ocupă un alt situs proteic (Figura 6.17).

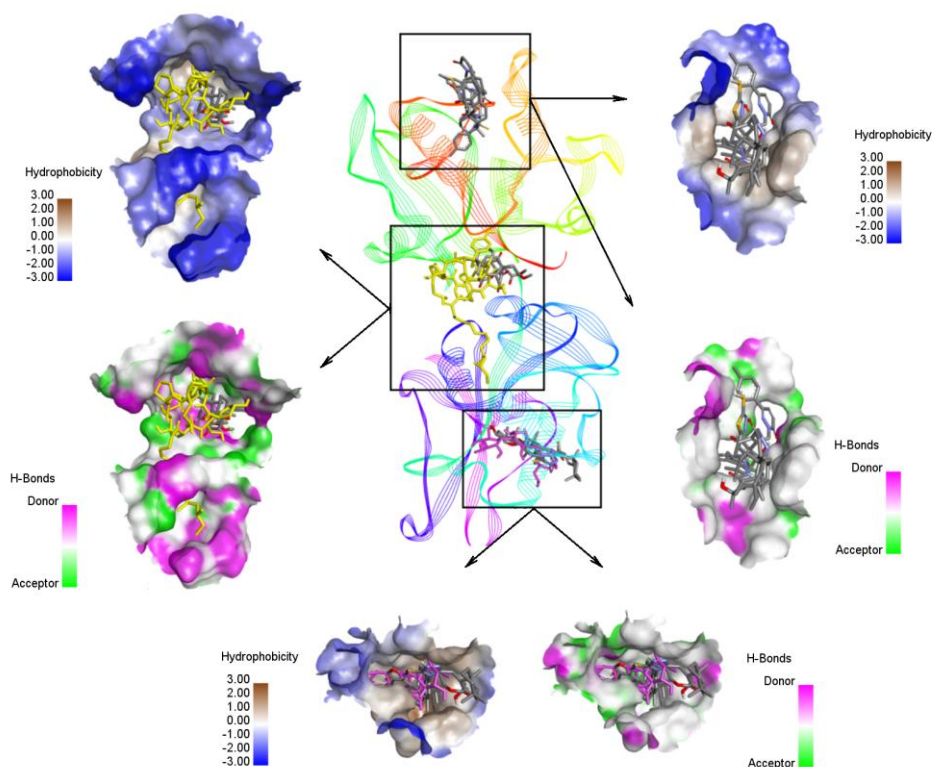


Fig. 6.17. Pozițiile conformațiilor cu cel mai mare scor ale tuturor compușilor cercetați în situsul proteic al 3QLS (Caspofungina - galben, Kanamicina - violet).

Pentru *E. coli* MurB (2Q85), șirul activității compușilor cercetați conform energiei de legare cu structura bacteriei este următorul: **375** > **298** = Kanamicină > **382d** > **381c** \approx **413** > **317** > Caspofungina \approx **295** > **318**. Vizualizarea detaliată a rezultatelor obținute arată, că toate structurile compușilor sintetizați în afară de **298** se plasează în situsul proteic în același mod ca și Caspofungina, iar Kanamicina și compusul **298** ocupă două situsuri distincte (Figura 6.18).

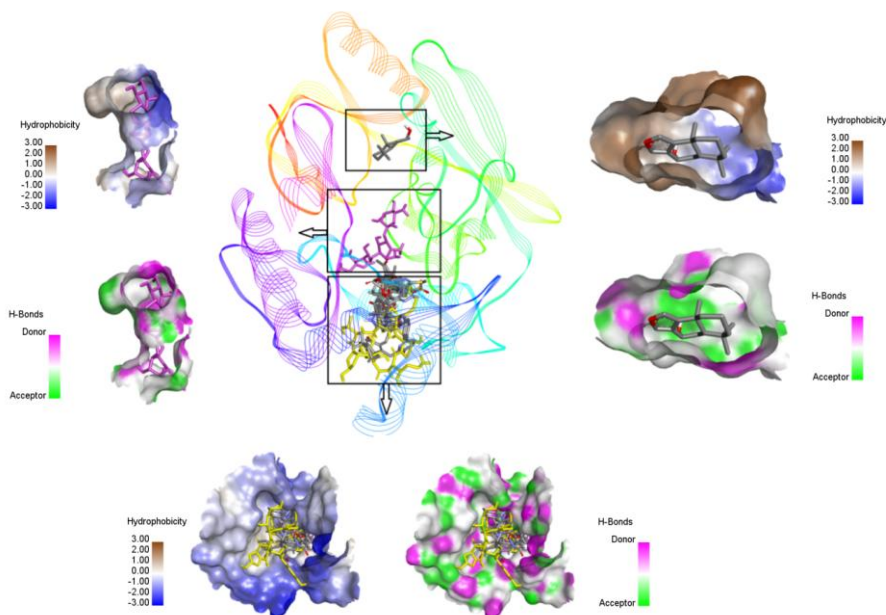


Fig. 6.18. Pozițiile conformațiilor cu cel mai mare scor ale tuturor compușilor cercetați în situsul proteic al 2Q85 (Caspofungina - galben, Kanamicina - violet, **298** - sur).

Interacțiunile ce au loc la interfața proteină-ligand sunt prezentate în [Tabelul 6.12](#). Rezultatele obținute demonstrează formarea legăturilor de hidrogen și a interacțiunilor hidrofobe care stabilizează liganzii în situsurile de legare cu substratul.

Tabelul 6.12. Interacțiunile proteină-ligand pentru compușii cercetați.

Compus testat	Legături de hidrogen convenționale		Legături hidrofobe		Legături electrostatice	
<i>E. coli</i> DNA giraza (1KZN)						
298	ASP73		ILE78 (2)	VAL120	-	
295	-		-		-	
317	ARG76 ARG136	THR165	ILE78	ILE90	-	
318	ASN46 THR165	ILE78 PRO79				
375	-		PRO79		ARG76 GLU42	GLU50
382d	ASP49	VAL118	ILE78	ILE90	-	
381c	ASN46		THR165 VAL43 VAL71	VAL167 (2) ALA47	ASP49 GLU50(2)	ASP73
413	ASN46		ILE78			
Caspofungina	ASN46 ASP49	GLY117	LEU52 ALA47(2) ILE78(4) ILE90	VAL120 VAL167 VAL71	ASP49 (2)	
Kanamycină	GLY77 ALA96	ASP73 VAL118	-		-	
<i>P. aeruginosa</i> FabZ (1U1Z)						
298	TYR15 (3)		TYR15(2)	PRO44	-	
295	ASN47		PRO44		-	
317	-		TYR15		-	
318	TYR15(3)		PRO44		-	
375	ASN47(2)		PRO51	ARG14	-	
382d	TYR15(2)	ASN47	PRO44		-	
381c	TYR15(2)		LEU60 PHE17(2)	PRO16(2) PRO44(2)	-	
413	ARG8		PRO51	PRO81	ARG14	
Caspofungină	ARG8 (2) ASN47	GLU52(4)	PRO51(2)	HIS53	-	
Kanamycină	ASN47(2) PRO44	TYR15	-		-	
<i>C. albicans</i> dihidrofolat reductaza (3QLS)						
298	SER61		MET25 (2) THR28	PHE36	-	
295	-		ILE62		-	
317	ASN5 ASN83 PRO4	SER95 (2) SER98	ARG108		-	
318	ASN5 (2) ASN83 GLU82	SER94 SER98	-		-	
375	-		MET25(3) PHE66	ARG28 (2) ILE62	-	

			SER61		
382d	-		MET25 ILE62 PHE36(2)	PHE66 ILE112	-
381c	-		PHE36 (3) ILE9	ALA11 PRO63	-
413	-		PHE36 MET25	ARG28 ILE33	-
Caspofungină	ASN5 VAL109	SER94 GLU97	ARG108 ARG79 ILE96	LEU77 ARG56 LYS57	-
Kanamycină	THR157 GLN159 SER128 THR190	GLU97 GLU120(2) LYS192(2)	-	-	-
<i>E. coli</i> MurB (2Q85)					
298	GLN168	PHE171	ILE119(2) ILE173	ILE45	-
295	TYR125 GLY126	TYR190	-	-	-
317	ARG159(2) SER229	ASN233	ALA124	-	-
318	ARG159 SER229	PHE231 GLU325	LEU218	-	-
375	LYS217(2) GLN288	GLY191	TYR190 TYR254	ALA264	-
382d	TYR125	TYR190(2)	TYR190	-	-
381c	GLN288	-	ALA264(2)	LYS262	-
413	ASN233	-	LEU218	ARG159	-
Caspofungină	ALA289 GLN288	TYR254	ALA124 LYS262 TYR190	TYR254 LYS217	LYS217
Kanamycină	SER50 ARG214 GLY228 (2)	PRO219 ASN226 SER116	-	-	-

Astfel, rezultatele simulărilor computaționale prezentate în [Tabelul 6.12](#) corelează foarte bine cu cele experimentale, fiind identificați corect cei mai activi trei compuși, și anume **375**, **382d** și **381c**. 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 a începe sinteza lor experimentală, 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.

6.4. Metode de evaluare a activității biologice

Activitatea biologică a compușilor de sinteză, a probelor de ulei volatil și a extractelor din materiile vegetale, descrise în [Capitolele 2, 3, 4 și 5](#) a fost testată pe tulpini de fungi nepatogeni

și fitopatogeni: *Xanthomonas campestris* (ATCC 53196; NCNM BX-01), *Erwinia amylovora* (ATCC 29780; NCNM BE-01), *Erwinia carotovora* (ATCC 53196): *Aspergillus niger* (ATCC 53346), *Aspergillus flavus* (ATCC 20046), *Fusarium solani* (ATCC 20327), *Penicillium chrysogenum* (ATCC 20044), *Penicillium frequentans* (ATCC 10110), *Alternaria alternata* (ATCC 8741), *Candida utilis* (ATCC 44638; NCNM Y-22) și *Saccharomyces cerevisiae* (ATCC 4117; NCNM Y-20), și specii de bacterii nepatogene: Gram-negative - *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27813), *Pseudomonas fluorescens* (ATCC 25323; NCNM PFB 01) și Gram-positive *Bacillus polymyxa* (ATCC 15970), *Bacillus subtilis* (ATCC 33608; NCNM BB 01), *Bacillus* sp. (ATCC 27859).

Culturile pure de microorganisme au fost furnizate de American Type Culture Collection (ATCC, SUA) și de Colecția Națională de Microorganisme Nepatogene (CNMN, R Moldova).

În calitate de compuși de referință pentru testarea activității antifungice și antibacteriene s-au folosit Caspofungina (strip test) și Kanamicina (strip test), ambele furnizate de firma Liofilchem (Roseto degli Abruzzi, Italia).

Soluțiile compușilor de testat (de 2.0, 1.0 și 0.5%) au fost pregătite prin dizolvare în volume fixe de DMSO anhidru sau EtOH (de 96%). Determinările au fost realizate pe plăci Petri cu mediu de cultivare de tip agar Sabouraud cu dextroză (4%, SDA) pentru fungi și mediu agar nutritiv Standard I pentru bacterii, toate de la firma Merck (Schwalbach Hesse, Germania).

Pentru testarea activității antifungice și antibacteriene a compușilor de sinteză s-a aplicat metoda diluțiilor succesive de agar pentru pregătirea suspensiilor de microorganisme conform standardului CMI, iar cultivarea acestora s-a realizat în conformitate cu procedurile standard [512]. Inoculul final cu stoc de încărcare a fost preparat la concentrația de 1×10^{-4} $\mu\text{g/mL}$ și plăcile inoculate au fost incubate la 31°C timp de 7 zile.

Primele observații au fost făcute după 48 de ore de incubare, când s-a format o elipsă de inhibiție simetric centrată de-a lungul benzii, iar analiza finală după 7 zile, stabilindu-se concentrațiile minime inhibitorii (CMI) și densitățile viabile ale microorganismelor prezente. Valorile CMI s-au citit direct de pe scară, în termeni $\mu\text{g/mL}$, în punctul în care marginea elipsei de inhibiție se intersectează cu banda de testare CMI pentru fiecare tip de microorganisme.

Observațiile asupra rezultatelor au fost făcute prin analiză vizuală, microscopie și fotografie, folosind un stereomicroscop Novex Ap-8 Euromex (Olimpus Europa Holding G.m.b.H., Hamburg, Germania) și microscopul Olympus SZY 160 (Olympus Corporation, Shinjuku, Tokyo, Japonia).

Metoda diluției duble succesive s-a aplicat și în cazul probelor de ulei volatil și extractelor din materia vegetală. Conform acestei metode, după prima zi se determină concentrația minimă inhibitorie (CMI) a probelor testate. Pentru estimarea concentrației bactericide minime (CBM) și concentrației fungicide minime (CFM), conținutul eprubetelor cu

CMI și cu concentrații mai mari a fost însămânțat pe mediu format din peptonă și agar Sabouraud în cești Petri. Concentrațiile extractului, care inhibă creșterea coloniilor de microorganisme, au fost considerate concentrații minime bactericide și fungicide.

În studiu de andocare moleculară au fost utilizate patru modele proteice: ADN-girază din *E. coli* (cod PDB: 1KZN), FabZ din *P. aeruginosa* (cod PDB: 1U1Z), dihidrofolat reductază din *C. albicans* (cod PDB: 3QLS) și MurB din *E. coli* (cod PDB: 2Q85).

Structurile au fost pregătite conform protocolului, utilizând programul AutoDockTools 1.5.7 [513]: au fost îndepărtate moleculele de apă și liganzii nativi din structurile proteinelor, au fost adăugați hidrogeni polari și sarcinile Gasteiger.

În protocolul de andocare, liganzii au fost tratați ca molecule flexibile și software-ul de andocare a fost lăsat să rotească toate legăturile rotabile ale liganzilor pentru a obține conformerul ligandului cu poziția optimă în situsul activ al enzimei. În fiecare caz, grila a fost construită și centrată corespunzător pentru a acoperi întreaga enzimă. Andocarea a fost efectuată utilizând procedura de rutină și parametrii impliciți ai programului de andocare moleculară Autodock Vina [514].

Din setul de conformații ale liganzilor obținuți prin procedura de andocare, pentru analiza ulterioară a fost selectată conformația cu cea mai mică energie de legare. Programul Discovery Studio Visualizer a fost utilizat pentru a cerceta interacțiunile hidrofobe și legăturile de hidrogen dintre liganzi și enzimele cercetate. Structurile în format 3D ale standardelor kanamicină și caspofungină au fost preluate din baza de date The Human Metabolome Database (hmdb.ca).

6.5. Concluzii la Capitolul 6

1. În rezultatul testărilor *in vitro* a activității antimicrobiene pe cinci tulpini de fungi și două specii de bacterii Gram-pozitive și Gram-negative, au fost selectați 29 de compuși de sinteză, care au manifestat activitate antifungică și antibacteriană, dintre care 8 excelentă, iar ceilalți bună sau comparabilă cu cea a compușilor de referință;
2. Două hidrazincarbotioamide tetranorlabdanice au manifestat activitate citotoxică moderată pe liniile de celule ale carcinomului ovarian uman A2780 și A2780cis, precum și pe linia de celule embrionare renale umane necanceroase HEK293, la valori IC_{50} micromolar, dar mai mică decât preparatul Cisplatina. Activitatea citotoxică a acestor compuși a fost de 1.5-2 ori mai mare pentru linia de celule necanceroase HEK293 și, prin urmare, cu o anumită selectivitate față de celelalte două linii canceroase;
3. Apele florale, uleiul volatil de levănțică, extractele etanolice din deșeuri, din plantele de levănțică (*L. angustifolia* Mill.) și năpraznic (*T. corymbosum* L. Sch. Bip.), în rezultatul testărilor *in vitro* a activității antimicrobiene, realizată în premieră pe tulpini de fungi fitopatogeni și bacterii, au manifestat activitate antifungică și antibacteriană de la bună până la moderată în comparație cu compușii de referință;

4. Datele privind activitatea antimicrobiană a compușilor de sinteză, uleiurilor volatile și extractelor din levănțică și năpraznic sunt utile pentru cercetătorii din domeniul chimiei organice și chimiei compușilor naturali, pentru producătorii locali de plante medicinale cu potențial terapeutic sporit, dar și pentru specialiștii din domeniul ocrotirii sănătății pentru utilizări practice ale acestora.
5. În baza datelor obținute, pentru compușii cei mai activi, au fost emise ipoteze privind relația structură-activitate, care au fost confirmate de andocarea moleculară pe patru ținte proteice.
6. Au fost obținute 3 brevete de invenție prin care au fost protejate proprietățile antimicrobiene ale compușilor de sinteză cu proprietăți antifungice și antibacteriene.

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 hibrizilor 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 și Vlad-Vorobiova din chimia (-)-sclareolului, *realizate numeroase sinteze scurte și eficiente* ale compușilor țintă, ale hibrizilor 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 hidrazincarbotoamidelor 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 hidrazincarbotoamidelor intermediare în prezență de *N,N'*-d ciclohexilcarbodiimidă (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 fungi și 7 specii de bacterii nepatogene și fitopatogene, compușii noi de sinteză, probele de ulei volatil de levănțică, apele florale, extractele etanolice din deșeuri de levănțică, din plantele de levănțică și năpraznic, stabiliduse, 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 hibridi 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 hibridilor 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 [371] și a năpraznicului local, care are o compoziție chimică specifică și aparține chemotipului Germacren D.

BIBLIOGRAFIE

1. GAO, K., ZHA, W., ZHU J., ZHENG C., ZI J. A review: biosynthesis of plant-derived labdane-related diterpenoids. In: *Chinese Journal of Natural Medicines*. 2021, nr. 19, 9, pp. 666-674. ISSN 2095-6975.
2. HU, Z., LIU, X., TIAN, M., Ma, Y., JIN, B., GAO, W., CUI, G., GUO, J., HUANG, L. Recent progress and new perspectives for diterpenoid biosynthesis in medicinal plants. In: *Medicinal Research Reviews*. 2021, nr. 41, 6, pp. 2971-2997. ISSN 0198-6325.
3. PAL, M., MISHRA, T., KUMAR, A., TEWARI, S. Biological evaluation of terrestrial and marine plant originated labdane diterpenes. In: *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2016, nr. 50, 8, pp. 558-567. ISSN 0091-150X.
4. BARRERO, A., HERRADOR M., ARTEAGA, P., ARTEAGA, J., ARTEAGA, A., Communic acids: occurrence, properties and use as chirons for the synthesis of bioactive compounds. In: *Molecules*. 2012, nr. 17, 2, pp. 1448-1467. ISSN 1420-3049.
5. WANG, V., LI, Y., DANG, P., ZHAO, S., LAI, D., ZHOU, L. Rice secondary metabolites: structures, roles, biosynthesis, and metabolic regulation. In: *Molecules*. 2018, nr. 23, 12, p. 3098. ISSN 1420-3049.
6. TRAN, Q., WONG, W., CHAI, C. Labdane diterpenoids as potential anti-inflammatory agents. In: *Pharmacological Research*. 2017, nr. 124, pp. 43-63. ISSN 1043-6618.
7. NINKUU, V., ZHANG, L., YAN, J., FU, Z., YANG, T., ZENG, H. Biochemistry of terpenes and recent advances in plant protection. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2021, nr. 22, 11, pp. 5710. ISSN 1661-6596.
8. WANG, V., LI, Y., DANG, P., ZHAO, S., LAI, D., ZHOU, L. Rice secondary metabolites: structures, roles, biosynthesis, and metabolic regulation. In: *Molecules*. 2018, nr. 23, 12, p. 3098. ISSN 1420-3049.
9. BAZZOCCHI, I., NÚÑEZ, M., REYES, C. Bioactive diterpenoids from *Celastraceae* species. In: *Phytochemistry Reviews*. 2017, nr. 16, 5, pp. 861-881. ISSN-1568-7767.
10. OLIVEIRA, L., OLIVEIRA, G., BORGES, L., BARA, M.T. SILVEIRA, D. Vouacapane diterpenoids isolated from *Pterodon* and their biological activities. In: *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2017, nr. 27, 5, pp. 663-672. ISSN 0102695X.
11. PAL, M., MISHRA, T., KUMAR, A., TEWARI, S. Biological evaluation of terrestrial and marine plant originated labdane diterpenes. In: *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2016, nr. 50, 8, pp. 558-567. ISSN 0091-150X.
12. NOEL, P., VON, HOFF D., SALUJA, K., VELAGAPUDI, M., BORAZANCI, E., HAN, H. Triptolide and its derivatives as cancer therapies. In: *Trends in Pharmacological Science*. 2019, nr. 40, 5, pp. 327-341. ISSN 01656147.
13. FU, L., HAN, B., ZHOU, Y., REN, J., CAO, W., PATEL, G., KAI, G., ZHANG, J. The anticancer properties of tanshinones and the pharmacological effects of their active ingredients. In: *Frontiers in Pharmacology*. 2020, nr. 11. p. 193. ISSN 1663-9812.
14. ASAKAWA, I., TAKEMOTO, T. New norsesquiterpene aldehyde and sesquiterpene hemiacetal from the seed of *Polygonum hydropiper* L. In: *Experientia*. 1979, nr. 35, 11, pp. 1420-1421. ISSN 0014-4754.
15. FUCUYAMA, Y., SATO, T., MIURA, I., ASAKAWA, Y. Drimane-type sesqui- and norsesquiterpenoids from *Polygonum hydropiper*. In: *Phytochemistry*. 1985, nr. 24, 7, pp. 1521-1524. ISSN 0031-9422.
16. BANTHORPE, D., BROOKS, C., BROWN, J., LAPPIN, G., MORRIS, G. Synthesis and accumulation of polygodial by tissue cultures of *Polygonum hydropiper*. In: *Phytochemistry*. 1989, nr. 28, 6, pp. 1631-1633. ISSN 0031-9422.
17. KUBO, I., LEE, Y.M., PETTEI, M., PILKIEWICZ, F., NAKANISHI, K. Potent army worm antifeedants from the East African *Warburgia* plants. In: *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. 1976, nr. 24, pp. 1013-1014. ISSN 1359-7345.
18. NAKANISHI, K., KUBO, I. Investigation of warburganal, muzigadial and related compounds. In: *Israel Journal of Chemistry*. 1977, nr. 16, 1, pp. 28-31. ISSN 0021-2148.

19. KIDA, T., SHIBA, H., SETO, H. Structure of new antibiotics, pereniporins A and B, from a basiomycete. In: *The Journal of Antibiotics*. 1986, nr 39, pp. 613–615. ISSN 0021-8820.
20. URONES, J., DIEZ, D., GOMEZ, P., MARCOS, I., BASABE, P., MORO, R. Chemistry of zamoranic acid. Part 10. Homochiral hemisynthesis of pereniporin A. In: *Journal of the Chemical Society, Perkin Transaction I*. 1997, nr. 12, pp. 1815-1818. ISSN 1364-5463.
21. URONES, J., DIEZ, D., GOMEZ, P., MARCOS, I., BASABE, P., MORO, R. Drimane homochiral semisynthesis: pereniporin A, 9-*epi*-warburganal and C-9 nitrogenated drimanes. In: *Natural Product Letters*. 1998, nr. 11, 2, pp. 145–152. ISSN 1478-6419.
22. ARICU, A. Synthesis of nitrogen-containing compounds from higher terpenoids. In: *Chemistry Journal of Moldova*. 2011, nr. 6, 1, pp. 10–28. ISSN 1857-1727.
23. BARRERO, A., ALVAREZ-MANZANEDA, E., CHAHBOUN, R., DIAZ, C. New routes toward drimanes and *nor*-drimanes from (-)-sclareol. In: *Synlett*. 2000, nr. 2000, 11, pp. 1561–1564. ISSN 0936-5214.
24. ZARRAGA, M., ZARRAGA, A., RODRIGUES, B., PEREZ, C., PAZ, C., PAZ, P., SANHUEZA, C. Synthesis of a new nitrogenated drimane derivative with antifungal activity. In: *Tetrahedron Letters*. 2008, nr. 49, 32, pp. 4775–4776. ISSN 0040-4039.
25. KUCHKOVA, K., ARYCU, A., VLAD, P. Synthesis of 11-aminodrim-7-ene from drimenol. In: *Chemistry of Natural Compounds*. 2009, nr. 45, 3, pp. 367–370. ISSN 0009-3130.
26. KUCHKOVA, K., ARYCU, A., VLAD, P., DELEANU, K., NIKOLESCU, A. Synthesis of *N*-containing drimane sesquiterpenoids from 11-dihomodriman-8 α -ol-12-one. In: *Chemistry of Natural Compounds*. 2010, nr. 46, 4, pp. 539–544. ISSN 0009-3130.
27. KUCHKOVA, K., ARYCU, A., BARBA, A., VLAD, P., LIPKOVSKII, Y.A. SIMONOV, Yu., KRAVTSOV, V. Synthesis of nitrogen-containing drimane sesquiterpenoids from 11-dihomodriman-8(9)-en-12-one. In: *Chemistry of Natural Compounds*. 2011, nr. 47, 2, pp. 223–228. ISSN 0009-3130.
28. KUCHKOVA, K., ARICU, A., BARBA, A., SECARA, E., VLAD, P., UNGUR, N. Synthesis of 12-amino-11-dihomodrimane sesquiterpenoids from norambreinolide. In: *Chemistry of Natural Compounds*. 2014, nr. 50, 3, pp. 458–461. ISSN 0009-3130.
29. KUCHKOVA, K., ARYCU, A., SECARA, E., BARBA, A., DRAGALIN, I., VLAD, P., UNGUR, N. Synthesis of 13-amino-14,15-dinorlabd-8(9)-ene from sclareol. In: *Russian Chemical Bulletin*. 2014, nr. 63, 9, pp. 2074–2076. ISSN 1066-5285.
30. DE LA TORRE, M., GARCIA, I., SIERRA, M. Straightforward synthesis of the strong ambergris odorant γ -bicyclohomofarnesal and its *endo*-isomer from *R*-(+)-sclareolide. In: *Tetrahedron Letters*. 2002, nr. 43, 36, pp. 6351–6353. ISSN 0040-4039.
31. BOUKOUVALAS, J., WANG, J., MARION, O., NZDI, B. Synthesis and stereochemistry of the antitumor diterpenoid (+)-zerumin B. In: *The Journal of Organic Chemistry*. 2006, nr. 71, 17, pp. 6670–6673. ISSN 0022-3263.
32. BOUKOUVALAS, J., WANG, J. Structure revision and synthesis of a novel labdane diterpenoid from *Zingiber ottensii*. In: *Organic Letters*. 2008, nr. 10, 16, pp. 3397–3399. ISSN 1523-7060.
33. LUNGU, L. Synthesis of new nitrogen-containing drimane and homodrimane sesquiterpenoids from sclareolide. In: *Chemistry Journal of Moldova*, 2015, nr. 10, 2, pp. 58–61. ISSN 1857-1727.
34. 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. ISSN 0009-2665.
35. BASABE, P., BLANCO, A., BODERO, O., MARTIN, M., MARCOS, I., DIEZ, D., MOLLINEDO, F., URONES, J. Expedient synthesis of nitrogenated spongianes: 4-methyldecarboxyspongolactams. In: *Tetrahedron*. 2010, nr. 66, 13, pp. 2422–2426. ISSN 0040-4020.

36. BUTNARIU, R., MANGALAGIU, I.I. New pyridazine derivatives: synthesis, chemistry and biological activity. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2009, nr. 17, 7, pp. 2823–2829. ISSN 0968-0896.
37. MANGALAGIU, I.I. Recent achievements in the chemistry of 1,2-diazines. In: *Current Organic Chemistry*. 2011, nr. 15, 5, pp. 730–752. ISSN 1385-2728
38. DONDONI, A., MARRA, A. Thiazole-mediated synthetic methodology. In: *Chemical Reviews*. 2004, nr. 104, 5, pp. 2557–2600. ISSN 0009-2665.
39. OTHMAN, A., KIHIL, M., AMARA, S. 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-tiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antibacterial agents. In: *Arabian Journal of Chemistry*. 2019, nr. 12, 7, pp. 1660–1675. ISSN 1878-5352.
40. HU, Y., LI, C., WANG, X., YANG, Y., ZHU, H. 1,3,4-Tiadiazole: synthesis, reactions, and applications in medicinal, agricultural, and materials chemistry. In: *Chemical Reviews*. 2014, nr. 114, 10, pp. 5572–5610. ISSN 0009-2665.
41. NEUHAUS, W., MOURA-LETTES, G. Alumina-promoted synthesis of *N*-aryl-1,2,4-triazoles from substituted hydrazines and imides. In: *Tetrahedron Letters*. 2016, nr. 57, 45, pp. 4974–4977. ISSN 0040-4039.
42. GAO, X., LIU, J., ZUO, X., FENG, X., GAO, Y. Recent advances in synthesis of benzothiazole compounds related to green chemistry. In: *Molecules*. 2020, nr. 25, 7, pp. 1675–1690. ISSN 1420-3049.
43. RAJASEKARAN, A., MURUGESAN, S. Synthesis and antimicrobial evaluation of thiosemicarbazones (I). In: *ChemInform*. 2003, nr. 34, 7, pp. 544–545. ISSN 0931-7597.
44. BERALDO, H., GAMBINO, D. The wide pharmacological versatility of semicarbazones, thiosemicarbazones and their metal complexes. In: *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2004, nr. 4, 1, pp. 31–39. ISSN 1389-5575.
45. MATESANZ, A., LEITAO, I., SOUZA, P. Palladium(II) and platinum(II) bis(thiosemicarbazone) complexes of the 2,6-diacetylpyridine series with high cytotoxic activity in Cisplatin resistant A2780cisR tumor cells and reduced toxicity. In: *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2013, nr. 125, pp. 26–31. ISSN 1620134.
46. DA SILVA, A., MARTINI, M., DE OLIVEIRA, C., CUNHA, S., DE CARVALHO, J., RUIZ, A., DA SILVA, C. Antitumor activity of (-)- α -bisabolol-based thiosemicarbazones against human tumor cell lines. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010, nr. 45, 7, pp. 2987–2993. ISSN 0009-4374.
47. HARAGUCHI, S., SILVA, A., VIDOTTI, G., DOS SANTOS, P., GARCIA, F., PEDROSO, R., NAKAMURA, C., DE OLIVERIA, C., DA SILVA, C. Antitrypanosomal activity of novel benzaldehyde-thiosemicarbazone derivatives from kaurenoic acid. In: *Molecules*. 2011, nr. 16, 2, pp. 1166–1180. ISSN 0040-4020.
48. VANDRESEN, F., FALZIROLLI, H., ALMEIDA BATISTA, S., DA SILVA-GIARDINI, A., DE OLIVEIRA, D., CATHARINO, R., RUIZ, A., DE CARVALHO, J., FOGLIO, M., DA SILVA, C. Novel *R*(+)-limonene-based thiosemicarbazones and their antitumor activity against human tumor cell lines. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014, nr. 79, pp. 110–116. ISSN 0009-4374.
49. HUA, S., WANG, J., CHEN, X., XU, Z., ZENG, B. Scalable synthesis of methyl *ent*-isocopalate and its derivatives. In: *Tetrahedron*. 2011, nr. 67, 6, pp. 1142–1144. ISSN 0040-4020.
50. 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.
51. KUCHKOVA, K., CHIUMAKOV, Yu., SIMONOV, Yu., BOCELLI, G., PANASENKO, A., VLAD, P. A short efficient synthesis of 11-monoacetate of drimane-8 α -11-diol from norambreinoloide. In: *Synthesis*. 1997, nr. 1997, 9, pp. 1045–1048. ISSN 0039-7881.
52. STOLL, M., HINDER, M. Odor and composition XI. Study of transesterification-dehydration of lactone of 1,1,6,10-tetramethyl-6-hydroxy-decalyl-5-acetic acid. In: *Helvetica Chimica Acta*. 1954, nr. 37, 6, pp. 1859–1866. ISSN 0018-019X.

53. VLAD, P., VOROB'EVA, E. Synthesis of drim-8-en-7-one. In: *Chemistry of Natural Compounds*. 1983, nr. 19, 2, pp. 139–141. ISSN 0009-3130.
54. 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. ISSN 1066-5285.
55. 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. ISSN 0936-5214.
56. 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. ISSN 1054-2523.
57. 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. ISSN 1573-8388
58. 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. DOI: [10.19261/cjm.2017.458](https://doi.org/10.19261/cjm.2017.458)
59. ARICU, A., KUCHKOVA, K., SECARA, E., BARBA, A., DRAGALIN, I., UNGUR, N., MEL'NIK, E., KRAVTSOV, V. Synthesis and structure of drimane sesquiterpenoids containing pyrimidine, pyrazine, 1,2,4-triazole, and carbazole rings. In: *Chemistry of Natural Compounds*. 2018, nr. 54, 3, pp. 455–460. ISSN 0009-3130.
60. BLAJA, S. Synthesis of new di- and trinorlabdane compounds with 2-amino-1,3-thiazole units. In: *Chemistry Journal of Moldova*. 2019, nr. 14, 2, pp. 72–78. ISSN 1857-1727.
61. TSAI, C., KAPOOR, M., HUANG, Y., LIN, H., LIANG, Y., LIN, Y., HUANG, S., LIAO, W., CHEN, J., HUANG, J., HSU, M. Synthesis and evaluation of aminothiazole-paeonol derivatives as potential anticancer agents. In: *Molecules*. 2016, nr. 21, 2, pp. 145–153. ISSN 1420-3049.
62. ARICU, A., KUCHKOVA, K., SECARA-CUSHNIR, E., BARBA, A., UNGUR, N., VORNICU, N. Synthesis and antimicrobial activity of new drimane and homodrimane sesquiterpenoids with oxadiazole and tiadiazole fragments. In: *Chemistry of Natural Compounds*. 2020, nr. 56, 4, pp. 656–662. ISSN 0009-3130.
63. CUCICOVA, C., RUDIC, V., ARICU, A., CEPOI, L., RUDI, L., SECARA, E., VALUTA, A., BARBA, A., MISCU, V., VLAD, P., CHIRIAC, T. *N-($\Delta^{8,13}$ -Bicyclohomofarnesenoylamino)carbazole compound and process for cultivation of Nostoc linckia cyanobacterium with its use*. MD Patent 2013, No 4326.
64. 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.
65. WIENHAUS, H. A new crystallized substance made from larch turpentine. In: *Angewandte Chemie*. 1947, nr. 59, pp. 248. ISSN 1433-7851.
66. WIENHAUS, H., PILZ, W., SEIBT, H., DASSLER, H. Information about the larch resin the diterpene larixyl acetate and larixol. In: *Chemische Berichte*. 1960, nr. 93, 11, pp. 2625–2630. ISSN 0365-9496.
67. HAEUSER, J. Results on the structure of larixol. In: *Bulletin de la Societe Chimique de France*. 1961, nr. 28, 8-9, pp. 1490. ISSN 0955-2863.

68. HAEUSER, J. Structure of larixol. In: *Bulletin de la Societe Chimique de France*. 1965, nr. 32, 5, pp. 2645-2648. ISSN 0955-2863.
69. NORIN, T., OHLOFF, G., WILLHALM, B. The structure and configurations of larixol and larixyl acetate. In: *Tetrahedron Letters*. 1965, nr. 6, 39, pp. 3523-3528. ISSN 0040-4039.
70. SANDERMANN, W., BRUNS, K. About the conformation of the larixol. In: *Tetrahedron Letters*. 1965, nr. 6, 42, pp. 3757-3760. ISSN 0040-4039.
71. SANDERMANN, W., BRUNS, K. Contributions to the chemistry and configuration of larixol from the resin of *Larix europaea* D.C. In: *Chemische Berichte*. 1966, nr. 99, 9, pp. 2835-2841. ISSN 0365-9496.
72. CARMAN, R. Larixol. In: *Tetrahedron Letters*. 1967, nr. 8, 3, pp. 219-220. ISSN 0040-4039.
73. SHMIDT, E., LISINA, A., PENTEGOVA, V. Neutral substances of Siberian larch turpentine. In: *Izvestiya Sibirskogo Otdeleniya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskikh Nauk*. 1964, nr. 3, 1, pp. 52-60. ISSN 0233-7606.
74. MILLS, J. Diterpenes of *Larix* oleoresins. In: *Phytochemistry*. 1973, nr. 12, 10, pp. 2407-2412. ISSN 0031-9422.
75. BOL'SHAKOVA, V., DEMENKOVA, L., SHMIDT, E., PENTEGOVA, V., Neutral diterpenoids of oleoresins of five species of conifers of Transcarpathia. In: *Chemistry of Natural Compounds*. 1988, nr. 24, 6, pp. 691-694. ISSN 0009-3130.
76. ROMANCHENKO, T., MAMATYUK, V., GATILOV, Yu., BAGRYANSKAYA, I., SHMIDT, E., PENTEGOVA, V. Oxidative conversions of labdane diols. Part 1. Formation of 1,5,5-trimethyl-7,9-dioxo-10-(3-oxo-*n*-butyl)-8-oxabicyclo-[4,4,0]-decane from larixol. In: *Izvestiya Sibirskogo Otdeleniya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskikh Nauk*. 1985, nr. 6, 17, pp. 128-131. ISSN 0233-7606.
77. ROMANCHENKO, T., SHMIDT, E., PENTEGOVA, V. Oxidative conversions of labdane diols. II. Neutral products of oxidation of larixol by chromic acid. In: *Izvestiya Sibirskogo Otdeleniya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskikh Nauk*. 1986, 5, 2, pp. 120-123. ISSN 0233-7606.
78. ROMANCHENKO, T., SHMIDT, E., PENTEGOVA, V., MAMATYUK, V., GATILOV, YU., TURDYBEKOV, K., RYBALOVA, T. Oxidative transformations of labdane diols. III. Preparation of acids with a strobane skeleton from larixol. In: *Chemistry of Natural Compounds*. 1986, nr. 22, 6, pp. 652-657. ISSN 0009-3130.
79. SHMIDT, E., ROMANCHENKO, T., PENTEGOVA, V., GATILOV, Yu., RYBALOVA, T., ODINOKOV, V., KUKOVINETS, O. Structure of 8,13-dihydroxy-14,15,17-trinorlabd-6(7)-ene the product of ozonation and reduction of larixol. In: *Izvestia Sibirskogo Otdelenia Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskikh Nauk*. 1988, nr. 2, pp. 119-122. ISSN 0233-7606.
80. VLAD, P. Ozonolytic reactions of the available labdane diterpenoids. In: *Russian Journal of Physical Chemistry*. 1992, nr. 66, 4, pp. 467-468. ISSN 0036-0244.
81. CHERNENKO, G., SHMIDT, E., RADBIL, B. Reactions of diterpenoids on solid supports. II. Behavior of di- and tricyclic diterpenoids on alumina containing oxidants. In: *Chemistry of Natural Compounds*. 1995, nr. 31, 2, pp. 187-191. ISSN 0009-3130.
82. MORIN, C., NEDJAR, N. Oxidative degradation of larixol and larixyl acetate. In: *Tetrahedron Letters*. 1996, nr. 37, 27, pp. 4705-4706. ISSN 0040-4039.
83. VLAD, P., KYLCHIK, A., SHMIDT, E., KOLTSA, M., ODINOKOV, V., PENTEGOVA, V. Investigation of the products of the ozonolysis of larixol. In: *Chemistry of Natural Compounds*. 1986, nr. 22, 5, pp. 541-547. ISSN 0009-3130.
84. HERLEM, D., OUAZZANI, J., KHUONG-HUU, F. Chemistry of larixol I- degradation of the side-chain and microbial hydroxylation. In: *Tetrahedron Letters*. 1996, nr. 37, 8, pp. 1241-1244. ISSN 0040-4039.
85. VLAD, P., KOLTSA, M., MIRONOV, G. Synthesis of sesquiterpenoids of the drimane group from labdane diterpenoids. In: *Russian Chemical Bulletin*. 1997, nr. 46, 5, pp. 855-873. ISSN 1066-5285.

86. HANSON, J.R. Diterpenoids. In: *Natural Products Reports*. 2002, nr. 19, 2, pp. 125-133. ISSN 1478-6419.
87. JANSEN, B.J.M., DE GROOT, A. Occurrence, biological activity and synthesis of drimane sesquiterpenoids. In: *Natural Product Reports*. 2004, nr. 21, 4, pp. 449-477. ISSN 1478-6419.
88. ALVAREZ-MANZANEDA, E., CHAHBOUN, R., CANO, M., CABRERA TORRES, E., ALVAREZ, E., ALVAREZ-MANZANEDA, R., HAIDOUR, A., RAMOS LOPEZ, J. O₃/Pb(OAc)₄: a new and efficient system for the oxidative cleavage of allyl alcohols. In: *Tetrahedron Letters*. 2006, nr. 47, 37, pp. 6619-6622. ISSN 0040-4039.
89. 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. ISSN 0040-4020.
90. APPEL, H., BROOKS, C., OVERTON, K. The constitution and stereochemistry of drimenol, a novel bicyclic sesquiterpenoid. In: *Journal of the Chemical Society*. 1959, nr. 11, pp. 3322-3332. ISSN 03681769.
91. LOPEZ, J., SIERRA, J., CORTÉS, M. Synthesis of natural uvidin C. In: *Chemistry Letters*. 1986, nr. 15, 12, pp. 2073-2074. ISSN 0366-7022.
92. AYER, W., PENA-RODRIGUEZ, L. Metabolites produced by *Alternaria brassicae*, the black spot pathogen of Canola. Part 2, sesquiterpenoid methabolites. In: *Journal of Natural Products*. 1987, nr. 50, 3, pp. 408-417. ISSN 0163-3864.
93. GRABLEY, S., THIERICKE, R., ZERLIN, M., GOHRT, A., PHILIPPS, S., ZEECK, A. New albrassitriols from *Aspergillus* sp. (FH-A 6357). In: *The Journal of Antibiotics*. 1996, nr. 49, pp. 593-595. ISSN 0021-8820.
94. WHITE, J., BURTON, P. Synthesis of the insect antifeedant (±)-cinnamodial and the drimane sesquiterpenoids (±)-isodrimenin and (±)-fragrolide. In: *The Journal of Organic Chemistry*. 1985, nr. 50, 3, pp. 357-364. ISSN 0022-3263.
95. NAKANO, T., VILLAMIZAR, J., MAILO, M. Highly efficient synthesis of optically active drimanic sesquiterpenoids (+)-fuegin, (+)-epifutroneolide (7β-hydroxyisodrimenin) and (+)-7-ketoisodrimenin In: *Tetrahedron*. 1999, nr. 55, 6, pp. 1561-1568. ISSN 0040-4020.
96. HARINANTENAINA, L., MATSUNAMI, K., OTSUKA, H., KAWAHATA, M., YAMAGUCHI, K., ASAKAWA, Y. Secondary metabolites of *Cinnamosma madagascariensis* and their α-glucosidase inhibitory properties. In: *Journal of Natural Products*. 2008, nr. 71, pp. 123-126. ISSN 0163-3864.
97. BOLSTER, M., JANSEN, B., DE GROOT, A. The synthesis of Ambrox®-like compounds starting from (+)-larixol. In: *Tetrahedron*. 2001, nr. 57, 26, pp. 5663-5679. ISSN 0040-4020.
98. BOLSTER, M., JANSEN, B., DE GROOT, A. The synthesis of Ambra oxide related compounds starting from (+)-larixol. Part 3. In: *Tetrahedron*. 2002, nr. 58, 26, pp. 5275-5285. ISSN 0040-4020.
99. ASLAOUI, J., LI, H., MORIN, C. Synthesis of hedychenone yunnancoronarins and aframodial derivatives. In: *Tetrahedron Letters*. 2005, nr. 46, 10, pp. 1713-1716. ISSN 0040-4039.
100. MAHJI, S. Diterpenoids: natural distribution, semisynthesis at room temperature and pharmacological aspects – a decade update. In: *Chemistry Select*. 2020, nr. 5, 40, pp. 12450-12464. ISSN 2365-6549.
101. AWEN, B., NOZAWA, M., HAGIWARA, H. Recent progress in the synthesis of labdane diterpenoids. A review. In: *Organic Preparations and Procedures International: The New Journal for Organic Synthesis*. 2008, nr. 40, 4, pp. 317-363. ISSN 0078-6209.
102. HERLEM, D., KHUONG-HUU, F. Chemistry of Larixol. II - Hemisynthesis of (-)-borjatriol. In: *Tetrahedron*. 1997, nr. 53, 2, pp. 673-680. ISSN 0040-4020.
103. VILLAR, A., SALOM, R., ALCARAZ, M. An approach to the antiinflammatory activity of borjatriol. In: *Planta Medica*. 1984, nr. 50, 1, pp. 90-92. ISSN 0032-0943.

104. JOOST, H., HABBERFIELD, A., SIMPSON, I., LAURENZA, A., SEAMON, K. Activation of adenylate cyclase and inhibition of glucose transport in rat adipocytes by forskolin analogues: structural determinants for distinct sites of action. In: *Molecular Pharmacology*. 1988, nr. 33, 4, pp. 449-453. ISSN 0026-895X.
105. LAGNEL, B., DE GROOT, A., MORIN, C. Synthesis of B-ring functionalised intermediates for the preparation of 1,9-dideoxy-forskolin derivatives. In: *Tetrahedron Letters*. 2001, nr. 42, 41, pp. 7225-7227. ISSN 0040-4039.
106. RICE, S. An anti-predator chemical defence of the marine pulmonate gastropod *Trimusculus reticulatus* (Sowerby). In: *Journal of Experimental Marine Biology and Ecology*. 1985, nr. 93, 1-2, pp. 83-89. ISSN 0022-0981.
107. PATHAK, A., ASLAOUI, J., MORIN, C. Synthesis of (+)-6 β -isovaleryloxy λ 8,13-diene-7 α ,15-diol, a metabolite from *Trismusculus reticulatus*. In: *The Journal of Organic Chemistry*. 2005, nr. 70, 10, pp. 4184-4187. ISSN 0022-3263.
108. SALEM, M., ZEIDLER, A., BOHM, M., MOHAMED, M., ALI, H. GC/MS Analysis of oil extractives from wood and bark of *Pinus sylvestris*, *Abies alba*, *Picea abies*, and *Larix decidua*. In: *BioResources*. 2015, nr. 10, 4, pp. 7725-7737. ISSN 1930-2126.
109. SALEM, M., ELANSARY, H., ELKELISH, A., ZEIDLER, A., ALI, H., EL-HEFNY, M., YESSOUFOU, K. *In vitro* bioactivity and antimicrobial activity of *Picea abies* and *Larix decidua* wood and bark extracts. In: *BioResources*. 2016, nr. 11, 4, pp. 9421-9437. ISSN 1930-2126.
110. MULHOLLAND, D., THUERIG, B., LANGAT, M., TAMM, L., NAWROT, D., JAMES, E., QAYYUM, M., SHEN, D., ENNIS, K., JONES, A., HOKKANEN, H., DEMIDOVA, N., IZOTOV, D., SCHARER H. Efficacy of extracts from eight economically important forestry species against grapevine downy mildew (*Plasmopara viticola*) and identification of active constituents. In: *Crop Protection*. 2017, nr. 102, pp. 104-109. ISSN 0261-2194.
111. THUERIG, B., JAMES, E., SCHARER, H., LANGAT, M., MULHOLLAND, D., TREUTWEIN, J., KLEEBERG, I., LUDWIG, M., JAYARAJAH, P., GIOVANNINI, O., MARKELLOU, E., TAMM, L. Reducing copper use in the environment: the use of larixol and larixyl acetate to treat downy mildew caused by *Plasmopara viticola* in viticulture. In: *Pest Management Science*. 2018, nr. 74, 2, pp. 477-488. ISSN 1526-498X.
112. SEKI, K., ORIHASHI, K., SAITO, N., KITA, K., NAKATA, K. Relationship between the composition and distribution of nutritional substances, secondary metabolites, and internal secretory structures in the bark tissues of *Larix gmelinii* var. *japonica*, *L. kaempferi*, and their F₁ hybrid and susceptibility to vole herbivory. In: *Journal of Forest Research*. 2019, nr. 24, 5, pp. 292-302. ISSN 1341-6979.
113. WALDEMAR, A., BOSIO, S., GRIESBECK, A., BARTOSCHEK, A., Photooxygenation of 1,3-Dienes. In: CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, 2nd ed.; Horspool, W.M., Lenci, F. Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, 2004; 25, pp 1-19.
114. VASUDEVA, P., VASUDEVA, N. Comparative study of volatile oil of stem and aerial parts of *Origanum majorana* Linn. In: *Journal of Essential Oil-Bearing Plants*. 2016, nr. 19, 8, pp. 2091-2099. ISSN 0972-060X.
115. RAVI, S., SHANMUGAM, B., SUBBAIAH, G., PRASAD, S., REDDY, K. Identification of food preservative, stress relief compounds by GC-MS and HR-LC/Q-TOF/MS; evaluation of antioxidant activity of *Acalypha indica* leaves methanolic extract (*in vitro*) and polyphenolic fraction (*in vivo*). In: *Journal of Food Science and Technology*. 2017, nr. 54, 6, pp. 1585-1596. ISSN 0022-1155.
116. SHARMA, V., SHARMA, A., SETH, R. A study on antidermatophytic potential of *Ocimum tenuiflorum* essential oil and chemical composition evaluation. In: *International Journal of PharmTech Research*. 2016, nr. 9, 11, pp. 151-160. ISSN 0974-4304.
117. SULEIMEN, Y., MYRZAGALIYEVA, A., IBATAYEV, Z., ISKAKOVA, Z., SAMARKHANOV, T., MEDEUBAYEVA, B. Component composition and biological activity of essential oils of genus *Dracocephalum* L. In: *Khimija Rastitel'nogo Syr'ya (Chemistry of plant raw material)*. 2016, nr. 4, pp. 83-88. ISSN 1029-5151.

118. FARIAS, W., FERREIRA, H., SA, S., CUNHA, L., NETO, J., BORGES, L., PAULA, J., FIUZA, T. Evaluation of the chemical composition and variability of the volatile oils from *Trembleya parviflora* leaves. In: *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2018, nr. 28, 4, pp. 414-420. ISSN 0102-695X.
119. MAO, L., XIE, X., GAO, Y., LAI, P., MA, Q. Chemical composition, antibacterial and antioxidant activities of essential oil from *Leonurus pseudomacranthus* Kitag. In: *Records of Natural Products*. 2019, nr. 13, 1, pp. 91-95. ISSN 1307-6167.
120. LI, X., LIU, S., ZHAI, Y., CAO, X., GAO, S., HUANG, M., GUO, Y., XIE, C., ZHOU, H. *In vitro* screening for compounds from *Hypericum longistylum* with anti-pulmonary fibrosis activity. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2019, nr. 29, 22, pp. 126695. ISSN 0960-894X.
121. LIU, H., HUANG, J., YANG, S., LI, J., ZHOU, L. Chemical composition, algicidal, antimicrobial, and antioxidant activities of the essential oils of *Taiwania flousiana* Gaussen. In: *Molecules*. 2020, nr. 25, 4, pp. 967-982. ISSN 1420-3049.
122. BEZERRA, F., SALAZAR, M., FREITAS, L., SANTANA DE OLIVEIRA, M., DOS SANTOS, I., DIAS, M., GOMES-LEAL, W., ANDRADE, E., FERREIRA, G., CARVALHO, J.R. Chemical composition, antioxidant activity, anti-inflammatory and neuroprotective effect of *Croton matourensis* Aubl. leaves extracts obtained by supercritical CO₂. In: *The Journal of Supercritical Fluids*. 2020, nr. 165, p. 104992. ISSN 0896-8446.
123. URBAN, N., WANG, L., KWIEK, S., RADEMANN, J., KUEBLER, W., SCHAEFER, M. Identification and validation of larixyl acetate as a potent TRPC6 inhibitor. In: *Molecular Pharmacology*. 2016, nr. 89, 1, pp. 197-213. ISSN 0026-895X.
124. URBAN, N., NEUSER, S., HENTSCHEL, A., KOHLING, S., RADEMANN, J., SCHAEFER, M. Pharmacological inhibition of focal segmental glomerulosclerosis-related, gain of function mutants of TRPC6 channels by semi-synthetic derivatives of larixol. In: *British Journal of Pharmacology*. 2017, nr. 174, 22, pp. 4099-4122. ISSN 0007-1188.
125. HAFNER, S., BURG, F., KANNLER, M., URBAN, N., MAYER, P., DIETRICH, A., TRAUNER, D., BROICHHAGEN, J., SCHAEFER, M. A (+)-larixol congener with high affinity and subtype selectivity toward TRPC6. In: *ChemMedChem*. 2018, nr. 13, 10, pp. 1028-1035. ISSN 1860-7179.
126. CHEN, X., TAYLOR-NGUYEN, N., RILEY, A., HERRING, B., WHITE, F., OBUKHOV, A. The TRPC6 inhibitor, larixyl acetate, is effective in protecting against traumatic brain injury-induced systemic endothelial dysfunction. In: *Journal of Neuroinflammation*. 2019, nr. 16, pp. 1-13. ISSN 1742-2094.
127. MEYER, I., KNUPFER, M., JOPPE, H., KOHLER, A., HOLSCHER, B., MANSFELD, M. *A cosmetic composition for lightening skin and/or hair*. EP Patent 2015, No 2853254 A1.
128. MEYER, I., KNUPFER, M., JOPPE, H., KOEHLER, A., HOELCHER, B., MANSFELD, M. *A cosmetic composition comprising larixol and antioxidants for lightening skin and/or hair*. WO Patent 2015, No 2015044390 A1.
129. MULHOLLAND, D., MOSES, L., TAMM, L., SCHAEFER, H., MENZLER-HOKKANEN, I. *Pathogenic infections. Larix spp. Extract for treating an oomycete pathogen infection*. GB Patent 2015, No 2524268 A.
130. SCHRADER, J., BUCHHAUPT, M., SONNTAG, F., KRONER, C., BRUESER, H., SCHROEDER, H., PELZER, R. *Process for de novo microbial synthesis of terpenes*. WO Patent 2016, No 2016142503 A1.
131. SCHRADER, J., BUCHHAUPT, M., SONNTAG, F., KRONER, C. *Fermentation of terpenes using methylotrophic bacteria without the use of carbohydrates as primary carbon source. Process for de novo microbial synthesis of terpenes*. DE Patent 2016, No 102015103608 A1.

132. KHARISSOVA, O.V., KHARISOV, B.I., OLIVA GONZÁLEZ, C.M., PEÑA MÉNDEZ, Y.; LÓPEZ, I. Greener synthesis of chemical compounds and materials. In: *Royal Society Open Science*, 2019, nr. 6, 191378, pp. 1-41. ISSN 2054-5703
133. ALBERTO. C., ADE M. Environmental sustainability: implications and limitations to green chemistry. In: *Foundations of Chemistry*, 2013, nr. 16, pp. 125-147. ISSN 1572-8463.
134. RIBEIRO, M.G.T.C., COSTA, D.A., MACHADO, A.A.S.C. 'Green Star': a holistic Green Chemistry metric for evaluation of teaching laboratory experiments. In: *Green Chemistry Letters and Reviews*, 2010, nr. 3, pp. 149-159. ISSN 1751-7192
135. ANASTAS, P.T., WARNER, J.C. Principles of green chemistry. In *Green chemistry: theory and practice*. Oxford, UK: Oxford University Press. Anastas P., Warner J. (eds.), 1998, pp. 29-56.
136. HANG, W., CUE, B.W., WILEY, J. Green techniques for organic synthesis and medicinal chemistry. Chapter: Green solvents. 2012, Hoboken, N.J.; John, Wiley & Sons. Zhang W., Cue B.W. (eds.)
137. TURRO, N.J., RAMAMURTHY, V., SCAIANO, J.C. Principles of Molecular Photochemistry - an introduction. University Science Books, Sausalito, California, 2009.
138. TRIGOS, A., ORTEGA-REGULES, A. Selective destruction of microscopic fungi through photo-oxidation of ergosterol. In: *Mycologia*. 2002, nr. 94, 4, pp. 563-568. ISSN 0027-5514.
139. BU, M., LI, H., WANG, H., WANG, J., LIN, Y., MA, Y. Synthesis of ergosterol peroxide conjugates as mitochondria targeting probes for enhanced anticancer activity. In: *Molecules*. 2019, nr. 24, pp. 3307. ISSN 1420-3049.
140. NAKANO, T., MAILLO, M. A novel, short synthesis of confertifolin. In: *Synthetic Communications*. 1981, nr. 11, 6, pp. 463-473. ISSN 0039-7911.
141. VLAD, P., ARYKU, A., CHOKYRLAN, A. Synthesis of (+)-drim-9(11)-en-8 α -ol from sclareol. In: *Russian Chemical Bulletin*. 2004, nr. 53, 2, pp. 443-446. ISSN 1066-5285.
142. KIM, Y., PARK, S., LEE, E., CERBO, R., LEE, S., RYU, C., KIM, G., KIM, J., HA, Y. Antibacterial compounds from Rose Bengal-sensitized photooxidation of β -caryophyllene. In: *Journal of Food Science*. 2008, nr. 73, 7, pp. 540-545. ISSN 0022-1147.
143. VLAD P., COLTSA, M., ARICU, A., CIOCARLAN, A., GORINCIOI, E., EDU, C., DELEANU, C. Photooxidative dehydrogenation of Δ^8 -drimen- and Δ^8 -11-homodrimen-7-ones into α,α' -dienones. In: *Russian Chemical Bulletin*. 2006, nr. 55, 4, pp. 703-707. ISSN 1066-5285. DOI: [10.1007/s11172-006-0316-x](https://doi.org/10.1007/s11172-006-0316-x)
144. TAJIMA, T., FUCHIGAMI, T. Development of an electrolytic system using solid-supported bases for in situ generation of a supporting electrolyte from methanol as a solvent. In: *Journal of American Chemical Society*. 2005, nr. 127, pp. 2848-2849. ISSN 0002-7863
145. MONTIEL V., LOPEZ-SEGLJRA M., ALDAZ A., GRANDE M., BARBA F. Electrooxidation of terpenes-I. Synthesis of dihydrocarvone and 1-hydroxyneodihydrocarveol by anodic oxidation of limonene. In: *Electrochimica acta*. 1984, nr. 29, 8, pp. 1123-1126. ISSN 0013-4686.
146. SHONO, T., IKEDA A. Electroorganic chemistry. X. Anodic allylic substitution. In: *Journal of the American Chemical Society*. 1972, nr. 94, 22, pp. 7892-7898. ISSN 0002-7863.
147. MACAEV, F., VLAD, L., GUDIMA A. Selective synthesis of carvone and cryptomerlone from α -pinene. *Chemistry of Natural Compounds*. 2006, nr. 42, 3, pp. 301-303. ISSN 1573-8388.
148. NIETO-MENDOZA, E., GUEVARA-SALAZAR, J., RAMI'REZ-APAN, M., FRONTANA-URIBE, B., COGORDAN, J.A., CA'RDENAS, J. Electro-oxidation of hispanolone and anti-inflammatory properties of the obtained derivatives. In: *Journal of Organic Chemistry*. 2005, nr. 70, pp. 4538-4541. ISSN 0022-3263.

149. YOSHIKAWA, M., MURAKAMI, N., TANIYAMA, T. Intramolecular carbonyl-mediated electrochemical oxidation: skeletal rearrangement of an oleanene triterpene and its oligoside. In: *Tetrahedron Letters*. 1987, nr. 28, 18, pp. 2029-2032. ISSN 0040-4039.
150. RAVICHANDRAN, S., KARTHIKEYAN, E. Microwave synthesis-a potential tool for Green chemistry. In: *Research Journal Chemistry*. 2011, nr. 3, 1, pp. 466-470. ISSN 0974-4290.
151. KITCHEN, H., VALLANCE, S., KENNEDY, J., TAPIA-RUIZ, N., CARASSITI, L., HARRISON, A., GAVIN WHITTAKER, A., DRYSDALE, T., KINGMAN, S., GREGORY, D. Modern microwave methods in solid-state inorganic materials chemistry: from fundamentals to manufacturing. In: *Chemical Reviews*. 2013, nr. 114, pp. 1170-1206. ISSN 0009-2665.
152. CHUDOBA, T., WOJNAROWICZ, J. Current trends in the development of microwave reactors for the synthesis of nanomaterials in laboratories and industries: a review. In: *Crystals*. 2018, nr. 8, p. 379. ISSN 2073-4352.
153. AGAFONCEV, A., SHUMILOVA, T., TKACHEV, A. Microwave assisted syntheses of 4-amino-carane-3-ols from 3,4-epoxycarane and heterocyclic amines. In: *Current microwave chemistry*. 2018, nr. 5, pp. 54-61. ISSN 2213-3356.
154. AMARIUCAI-MANTU, D., MANGALAGIU, V., DANAC, R., MANGALAGIU, I.I. Microwave assisted reactions of azaheterocycles for medicinal chemistry applications. In: *Molecules*. 2020, nr. 25, pp. 716-736. ISSN 1420-3049.
155. KOVAC, D., MOTYAN, G., WOLFLING, J., ZUPKO, I., FRANK, E. A facile access to novel steroidal 17-2'-(1',3',4')-oxadiazoles, and an evaluation of their cytotoxic activity *in vitro*. In: *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2014, nr. 24, pp. 1265-1268. ISSN 0960-894X.
156. ALCAZAR, J., OEHLRICH, D. Recent applications of microwave irradiation to medicinal chemistry. In: *Future Medicinal Chemistry*. 2010, nr. 2, 2, pp. 169-176. ISSN 1936-9751.
157. GUO, K., MUTTER, R., HEAL W. REDDY, T.R.K., COPE, H., PRATT, S., THOMPSON, M.J., CHEN, B. Synthesis and evaluation of a focused library of pyridine dicarbonitriles against prior disease. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2008, nr. 43, 1, pp. 93-106. ISSN 0009-4374.
158. SUPURAN, C., MASTROLORENZO, A., BARBARO, G., SCOZZAFAVA, A. Phosphodiesterase 5 inhibitors – drug design and differentiation based on selectivity, pharmacokinetics and efficacy profiles. In: *Current Pharmaceutical design*. 2006, nr. 12, 27, pp. 3459-3465. ISSN 1381-6128.
159. SAUZEM, P., MACHADO, P., RUBIN, M., DAS SANT'ANNA, G., FABER, H., DE SOUZA, A., MELLO, C., BECK, P., BURROW, R., BONACORSO, H., ZANATTA, N., MARTINS, M. Design and microwave-assisted synthesis of 5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1H-pyrazoles: Novel agents with analgesic and anti-inflammatory properties. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2008, nr. 43, 6, pp. 1237-1247. ISSN 0009-4374.
160. CONEJO-GARCIA, A., NUÑEZ, M., MARCHAL, J., RODRÍGUEZ-SERRANO, F., ARÁNEGA, A., GALLO, M., ESPINOSA, A., CAMPOS J. Regiospecific microwave-assisted synthesis and cytotoxic activity against human breast cancer cells of (RS)-6-substituted-7- or 9-(2,3-dihydro-5H-1,4-benzodioxepin-3-yl)-7H-or-9H-purines. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2008, nr. 43, 8, pp. 1742-1748. ISSN 0009-4374.
161. SINHA, D., ESTELLA ODOH, U., GANGULY, S., MUHAMMAD, M., CHATTERJEE, M., CHIKEOKWU, I., EGBUNA, C. Chapter 1. Phytochemistry, history, and progress in drug discovery. In: *Phytochemistry, Computational Tools and Databases in Drug Discovery*. EGBUNA, C., RUDRAPAL, M., TIJJANI, H. (eds.). San Diego, Elsevier, 1st Editon, 2023, pp. 1-26 10.1016/B978-0-323-90593-0.00001-0
162. MARY, I., EJIORFOR, I. Chapter 3. Computational phytochemistry, databases, and tools. In: *Phytochemistry, Computational Tools and Databases in Drug Discovery*. Editors:

- EGBUNA, C., RUDRAPAL, M., TIJJANI, H. (eds.). San Diego, Elsevier, 1st Editon, 2023, pp. 39-55 ISBN: 9780323905930
163. SLAVIN, J., LLOYD, B. Health benefits of fruits and vegetables. In: *Advances in Nutrition*. 2012, nr. 3, 4, pp. 506–516. ISSN 2161-8313.
 164. HYSON, D.A. A comprehensive review of apples and apple components and their relationship to human health. In: *Advances in Nutrition*. 2011, nr. 2, pp. 408–420. ISSN 2161-8313.
 165. ANDRE, C., GREENWOOD, J., WALKER, E.G., RASSAM, M., SULLIVAN, M., EVERS, D., PERRY, N., LAING, W. Anti-inflammatory procyanidins and triterpenes in 109 apple varieties. In: *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2012, nr. 60, pp. 10546–10554. ISSN 0021-8561.
 166. BABIC, D., BABIC, T., MISSONI, S. Apples and their products effect on neurodegeneration and Alzheimer’s disease. In: *Collegium Antropologicum*. 2017, nr. 41, pp. 181–187. ISSN 0350-6134.
 167. KALINOWSKA, M., BIELAWSKA, A., LEWANDOWSKA-SIWKIEWICZ, H., PRIEBE, W., LEWANDOWSKI, W. Apples: Content of phenolic compounds vs. variety, part of apple and cultivation model, extraction of phenolic compounds, biological properties. In: *Plant Physiology and Biochemistry*. 2014, nr. 84, p. e188. ISSN 09819428.
 168. GAJĘCKA, M., PRZYBYLSKA-GORNOWICZ, B., ZAKŁOS-SZYDA, M., DĄBROWSKI, M., MICHALCZUK, L., KOZIOŁKIEWICZ, M., BABUCHOWSKI, A., ZIELONKA, Ł. LEWCZUK, B., GAJĘCKI, M.T. The influence of a natural triterpene preparation on the gastrointestinal tract of gilts with streptozocin-induced diabetes and on cell metabolic activity. In: *Journal of Functional Foods*. 2017, nr. 33, pp. 11–20. ISSN 17564646.
 169. FRANCINI, A., SEBASTIANI, L. Phenolic compounds in apple (*Malus x domestica* borkh.): Compounds characterization and stability during postharvest and after processing. In: *Antioxidants*. 2013, nr. 2, pp. 181–193. ISSN 2076-3921.
 170. JAKOBEK, L., BOC, M., BARRON, A. Optimization of ultrasonic-assisted extraction of phenolic compounds from apples. In: *Food Analytical Methods*. 2015, nr. 8, pp. 2612–2625. ISSN 1936-9751.
 171. CARBONE, K., GIANNINI, B., PICCHI, V., LO, SCALZO, R., CECCHINI, F. Phenolic composition and free radical scavenging activity of different apple varieties in relation to the cultivar, tissue type and storage. In: *Food Chemistry*. 2011, nr. 127, pp. 493–500. ISSN 0308-8146.
 172. SUT, S., ZENGIN, G., MAGGI, F., MALAGOLI, M., DALL’ACQUA, S. Triterpene acid and phenolics from ancient apples of Friuli Venezia Giulia as nutraceutical ingredients: LC-MS study and *in vitro* activities. In: *Molecules*. 2019, nr. 24, 6, p. 1109. ISSN 1420-3049.
 173. JÄGER, S., TROJAN, H., KOPP, T., LASZCZYK, M., SCHEFFLER, A. Pentacyclic triterpene distribution in various plants-rich sources for a new group of multi-potent plant extracts. In: *Molecules*, 2009, nr. 14, pp. 2016–2031. ISSN 1420-3049.
 174. JAKOBEK, L., GARCÍA-VILLALBA, R., TOMÁS-BARBERÁN, F.A. Polyphenolic characterisation of old local apple varieties from Southeastern European region. In: *Journal of Food Composition and Analysis*. 2013, nr. 31, pp. 199–211. ISSN 0889-1575.
 175. SZAKIEL, A., PĄCZKOWSKI, C., PENSEC, F., BERTSCH, C. Fruit cuticular waxes as a source of biologically active triterpenoids. In: *Phytochemistry Reviews*. 2012, nr. 11, pp. 263–284. ISSN 1568-7767.
 176. HECK, C., DE MEJIA, E. Yerba Mate Tea (*Ilex araguariensis*): A comprehensive review on chemistry, health implications, and technological considerations. In: *Journal of Food Science*. 2007, nr. 72, 9, pp. R138-R151. ISSN 0022-1147.
 177. KONDO, M., MACKINNON, S.L., CRAFT, C.C., MATCHETT, M.D., HURTA, R.A.R., NETO, C.C. Ursolic acid and its esters: occurrence in cranberries and other *Vaccinium* fruit and effects on matrix metalloproteinase activity in DU145 prostate tumor cells. In:

- Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2011, nr. 91, 5, pp. 789-796. ISSN 0022-5142.
178. AKIHISA, T., KAMO, S., UCHIYAMA, T., AKAZAWA, H., BANNO, N., TAGUCHI, Y., YASUKAWA, K. Cytotoxic activity of *Perilla frutescens* var. *japonica* leaf extract is due to high concentrations of oleanolic and ursolic acids. In: *Journal of Natural Medicines*. 2006, nr. 60, 4, pp. 331-333. ISSN 13403443.
 179. EKOR, M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. In: *Frontiers in Pharmacology*. 2014, nr. 4, p. 177. ISSN 1663-9812.
 180. URITU, C., MIHAI, C., STANCIU, G., DODI, G., ALEXA-STRATULAT, T., LUCA, A., LEON-CONSTANTIN, M.-M., STEFANESCU, R., BILD, V., MELNIC, S., TAMBA, B. Medicinal plants of the family *Lamiaceae* in pain therapy: A review. In: *Pain Research and Management*. 2018, 7801543, pp. 1-44. ISSN 1203-6765.
 181. CINDRIĆ, J.I., ZEINER, M., GLAMUZINA, E., STINGEDER, G. Elemental characterisation of the medical herbs *Salvia officinalis* L. and *Teucrium montanum* L. grown in Croatia. In: *Microchemical Journal*. 2013, nr. 107, pp. 185-89. ISSN 0026-265X.
 182. KHALID, K., TEIXEIRA DA SILVA, J. Biology of *Calendula officinalis* L.: Focus on pharmacology, biological activities and agronomic practices. In: *Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology*. 2012, nr. 6, 1, pp. 12-27. ISSN 1752-3389.
 183. CHRUBASIK, C., ROUFOGALIS, B., MULLER-LADNER, U., CHRUBASIK, S. A systematic review on the *Rosa canina* effect and efficacy profiles. In: *Phytotherapy Research*. 2008, nr. 22, 6, pp. 725-733. ISSN 0951-418X.
 184. APROTOSOAIE, A., GILLE, E., TRIFAN, A., LUCA, V., MIRON, A. Essential oil of *Lavandula* genus: A systematic review of their chemistry. In: *Phytochemistry Reviews*. 2017, nr. 16, pp. 761-799. ISSN 1568-7767.
 185. KOWALSKI, R. Studies of selected plant raw materials as alternative sources of triterpenes of oleanolic and ursolic acid types. In: *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2007, nr. 55, pp. 656-662. ISSN 0021-8561.
 186. ZHELJAZKOV, V., ASTATKIE, T. Effect of residual distillation water of 15 plants and three plant hormones on Scotch spearmint (*Mentha - gracilis* Sole). In: *Industrial Crops and Products*. 2011, nr. 33, pp. 704-709. ISSN 0926-6690.
 187. TILIACOS, C., GAYDOU, E., BESSIERE, J., AGNEL, R. Distilled lavandin (*Lavandula intermedia* Emeric ex. Loise l) wastes: A rich source of coumarin and herniarin. In: *Journal of Essential Oil Research*. 2008, nr. 20, pp. 412-413. ISSN 1041-2905.
 188. TORRAS-CLAVERIA, L., JAUREGUI, O., BASTIDA, J., CODINA, C., VILADOMAT, F. Antioxidant activity and phenolic composition of Lavandin (*Lavandula x intermedia* Emeric ex. Loiseleur). In: *Journal of Agricultural and Chemistry*. 2007, nr. 55, pp. 8436-8443. ISSN 0021-8561.
 189. KHADZHIEVA, P., ALEKSIEV, K., TOPALOVA, I. Di- and triterpenoids in essential oil waste-from pinus, lavender, and salvia. Int. Conf. Chem. Biotechnol. In: *Journal of Biologically Active Products from Nature*. 1987, nr. 5, pp. 519-524. ISSN 2231-1866.
 190. HEYWOOD, V.H. *Tanacetum* L. In: TUTIN, T.G., HEYWOOD, V.H., BURGESS, N.A., MOORE, D.M., VALENTINE, D.H., WALTERS, S.M., WEBB, D.A. (eds) *Flora Europaea, Plantaginaceae to Compositae (and Rubiaceae)*, vol 4. Cambridge University Press, Cambridge, 1976, pp 169-171.
 191. KUMAR, V., SHARMA, Y. Chemical composition and antibacterial activity of essential oils of *Tanacetum longifolium*. In: *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*. 2016, nr. 5, 10, pp. 836-841. ISSN 2319-7692.
 192. TODOROVA, M., EVSTATIEVA, L. Comparative study of *Tanacetum* species growing in Bulgaria. In: *Zeitschrift fur Naturforschung C*. 2001, nr. 56, 7-8, pp. 506-512. ISSN 0939-5075.

193. PAREEK, A., SUTHAR, M., RATHORE, G., BANSAL, V. Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): a systematic review. In: *Pharmacognosy Reviews*. 2011, nr. 5, 9, pp. 103–110. ISSN 0973-7847.
194. KUMAR, V., TYAGI, D. Chemical composition and biological activities of essential oils of genus *Tanacetum* – a review. In: *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2013, nr. 2, 3, pp. 159-163. ISSN 2349-8234.
195. IVĂNESCU, B., TUCHILUȘ, C., COCIORVĂ, A., LUNGU, C., MIHAI, C., GHELDIU, A. VLASE, L. Antioxidant, antimicrobial and cytotoxic activity of *Tanacetum vulgare*, *Tanacetum corymbosum* and *Tanacetum macrophyllum* extracts. In: *Farmacia*. 2018, nr. 66, 2, pp. 282-288. ISSN 0014-8237.
196. GOULAS, V., MANGANARIS, G. Towards an efficient protocol for the determination of triterpenic acids in olive fruit: A comparative study of drying and extraction methods. In: *Phytochemical Analysis*. 2012, nr. 23, 5, pp. 444-449. ISSN 0958-0344.
197. ZHANG, Q., LIN, L., YE, W. Techniques for extraction and isolation of natural products: A comprehensive review. In: *Chinese Medicine*. 2018, nr. 13, 1, pp. 20-20. ISSN 0366-6999.
198. XIA, E., WANG, B., XU, X., ZHU, L., SONG, Y., LI, H. Microwave-assisted extraction of oleanolic acid and ursolic acid from *Ligustrum lucidum* Ait. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2011, nr. 12, 8, pp. 5319-5329. ISSN 1422-0067.
199. SCHNEIDER, P., HOSSEINY, S., SZCZOTKA, M., JORDAN, V., SCHLITTER, K. Rapid solubility determination of the triterpenes oleanolic acid and ursolic acid by UV-spectroscopy in different solvents. In: *Phytochemistry Letters*. 2009, nr. 2, pp. 85–87. ISSN 1874-3900.
200. LI, G., YOU, J., SONG, C., XIA, L., ZHENG, J., SUO, Y. Development of a new HPLC method with precolumn fluorescent derivatization for rapid, selective and sensitive detection of triterpenic acids in fruits. In: *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2011, nr. 59, 7, pp. 2972-2979. ISSN 0021-8561.
201. FRAGA, B. Natural sesquiterpenoids. In: *Natural Product Reports*. 2013, nr. 30, pp. 1226-1264. ISSN 1478-6419.
202. BARRERO, A., MANZANEDA, E., ALTAREJOS, J., SALIDO, S., RAMOS, J., SIMMONDS, M., BLANEY, W. Synthesis of biologically active drimanes and homodrimanes from (–)-sclareol. In: *Tetrahedron*. 1995, nr. 51, 27, pp. 7435-7450. ISSN 0040-4020.
203. D'AMBROSIO, M., GUERRIERO, A., DEHARO, E., DEBITUS, C., MUNOZ, V., PIETRA, F. New types of potentially antimalarial agents: epidioxy-substituted norditerpene and norsesterpenes from the marine sponge *Diacarnus levii*. In: *Helvetica Chimica Acta*. 1998, nr. 81, 5-8, pp. 1285-1292. ISSN 0018-019X.
204. VLAD, P., POPA, D., GORINCIOI, E., COLTSA, M., MIRONOV, G. Synthesis of 11-hydroxydrim-8(9)-en-7-one, 11,12-dihydroxydrim-8(9)-en-7-one from drim-8(9)-en-7-one. In: *Russian Chemical Bulletin*. 2000, nr. 49, 1, pp. 98-101. ISSN 1066-5285.
205. VLAD, P., GORINCIOI, E., COLTSA, M. Synthesis of 5,6-dehydro-7-oxoisodrimenin from drim-8-en-7-one. In: *Russian Chemical Bulletin*. 2003, nr. 52, 2, pp. 502-504. ISSN 1066-5285.
206. VLAD, P., CIOCARLAN, A., MIRONOV, G., COLTSA, M., SIMONOV, YU., KRAVTSOV, V., LIPKOWSKI, J. Synthesis of 7 α - and 17-bromonorambreinolides from norambreinolide. In: *Chemistry Journal of Moldova*. 2007, nr. 2, 1, pp. 114-118. DOI: [10.10261/cjm.2007.02\(1\).04](https://doi.org/10.10261/cjm.2007.02(1).04)
207. 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. DOI: [10.1080/00397910802241399](https://doi.org/10.1080/00397910802241399)
208. VLAD, P., EDU, K., KOLTSA, M., CIOCARLAN, A., NIKOLESCU, A., DELYANU, K. Enantioselective synthesis of 11-homodrim-7-en-9 α ,12,13-triol. In: *Chemistry of Natural Compounds*. 2011, nr. 47, 4, pp. 574-578. DOI: [10.1007/s10600-011-9998-x](https://doi.org/10.1007/s10600-011-9998-x)

209. 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-ketoerythran, (+)-6-ketowinterin, and (-)-7-ketoerythran from accessible labdane diterpenoids (+)-larixol and (-)-sclareol. In: *Tetrahedron*. 2013, nr. 69, 2, pp. 918-926. DOI: [10.1016/j.tet.2012.10.096](https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.10.096)
210. CIOCARLAN, A., EDU, C., BIRIAC, 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. DOI: [10.1080/00397911.2012.762105](https://doi.org/10.1080/00397911.2012.762105)
211. DRAGALIN, I., DRAGALIN, A., BUNESCU, A., VLAD, P. Sulfocationit-catalyzed transformation of sclareolide. In: *Abstracts of communications: The IInd International Conference of the Chemical Society of the Republic of Moldova "Achievements and perspectives of modern chemistry"*. October 1-3, 2007, Chisinau, Republic of Moldova, p. 121.
212. AASEN A., VOGT, C., ENZEL, C. Tobacco chemistry. 28. Structure and synthesis of drim-8-en-7-one, a new tobacco constituent. In: *Acta Chemica Scandinavica*. 1975, nr. B29, pp. 51-55. ISSN 0302-4369.
213. ARÎCU, 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
214. 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. DOI: [10.1055/s-0036-1588651](https://doi.org/10.1055/s-0036-1588651)
215. 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. DOI: [10.19261/cjm.2020.791](https://doi.org/10.19261/cjm.2020.791)
216. SHONO, T., IKEDA, A., HAYASHI, J., HAKOZAKI, S. Electroorganic chemistry. XIX. Anodic oxidation of nonconjugated dienes. In: *Journal of the American Chemical Society*. 1975, nr. 97, 15, pp. 4261-4264. ISSN 0002-7863.
217. UJVARI, M., LANG, G. On the stability of perchlorate ions against reductive attacks in electrochemical systems and in environment. In: *Journal of Electrochemical Science and Engineering*. 2011, nr. 1, 1, pp. 1-26. ISSN 1847-9286.
218. OHLOFF, G., GIERSCH, W., PICKENHAGEN, W., FURRER, A., FREI, B. Significance of the geminal dimethyl group in the odor principle of Ambrox®. In: *Helvetica Chimica Acta*. 1985, nr. 68, pp. 2022-2029. ISSN 0018-019X.
219. BARRERO, A., ALVAREZ-MANZANEDA, E., ALTAREJOS, J., SALIDO, S., RAMOS, J. Synthesis of biologically active drimanes from (-)-sclareol. In: *Tetrahedron*. 1993, nr. 49, 45, pp. 10405-10412. ISSN 0040-4020.
220. CLENNAN, E., PACE, A. Advances in singlet oxygen chemistry. In: *Tetrahedron*. 2005, nr. 61, pp. 6665–6691. ISSN 0040-4020.
221. BALCI, M. Bicyclic endoperoxides and synthetic applications. In: *Chemical Reviews*. 1981, nr. 81, pp. 91–108. ISSN 0009-2665.
222. GARLASHELLI, L., VIDARI, G. Synthetic studies on biologically active natural compounds. Part I: stereospecific transformation of uvidin a into (-)-cinnamodial. In: *Tetrahedron*. 1989, nr 45, pp. 7371–7378. ISSN 0040-4020.
223. LITHGOW, A., MARCOS, I., BASABE, P., SEXMERO, J., DIEZ, D., GOMEZ, A., ESTRELLA, A., URONES, J. Labdanolic acid as synthetic precursor of active drimanes. In: *Natural Product Letters*. 1995, nr. 6, pp. 291–294. ISSN 1478-6419.
224. CORTES, M., ARMSTRONG, V., REYES, M., LOPEZ, J., MADARIAGA, E. Formal synthesis of ambrox and 9-epiambrox. In: *Synthetic Communications*, 1996, nr. 26, pp. 1995–2002. ISSN 0039-7911.

225. BARRERO, A., ALVAREZ-MANZANEDA, E., CHAHBOUN, R. Synthesis of wiedendiol-A and wiedendiol-B from labdane diterpenes. In: *Tetrahedron*. 1998, nr. 54, pp. 5635–5650. ISSN 0040-4020.
226. AKITA, H., NOZAWA, M., MITSUDA, A., OHSAWA, H. A convenient synthesis of (+)-albicanol based on enzymatic function: Total syntheses of (+)-albicanyl acetate, (-)-albicanyl 3,4-dihydroxycinnamate, (-)-drimenol, (-)-drimenin, and (-)-ambrox. In: *Tetrahedron: Asymmetry*. 2000, nr. 11, 6, pp. 1375–1388. ISSN 09574166.
227. ALVAREZ-MANZANEDA, E., CHAHBOUN, R., TORRES, E., ALVAREZ, E., ALVAREZ-MANZANEDA, R., HAIDOUR, A., RAMOS, J. Triphenylphosphine-iodine: An efficient reagent for the regioselective dehydration of tertiary alcohols. In: *Tetrahedron Letters*. 2004, nr. 45, pp. 4453–4455. ISSN 0040-4039.
228. YARDIMCI, S., KAYA, N., BALCI, M. Regioselectivity in the *ene*-reaction of singlet oxygen with cyclic alkenes: photooxygenation of methyl-substituted 1,4-cyclohexadiene derivatives. In: *Tetrahedron*. 2006, nr. 62, 42, pp. 10633-10638. ISSN 0040-4020.
229. NAKANO, T., MAILO, M. Reaction of (1*S*,6*S*)-1,7,7-trimethyl-2,3-dimethylene-*trans*-bicyclo[4.4.0]decane with thallium(III)acetate: A new route to (-)-warburganal and (+)-eurymurane. In: *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. 1987, pp. 2137–2140. ISSN 1364-5463.
230. KULCITKI, V., UNGUR, N., VLAD, P.F. Superacidic low temperature cyclization of terpenylphenylsulfones. In: *Tetrahedron*. nr. 1998, nr. 54, pp. 11925-11934. ISSN 0040-4020.
231. URONES, J., MARCOS, I., PEREZ, B., LITHGOW, A., DIEZ, D., GOMEZ, P., BASABE, P., GARRIDO, N. Chemistry of zamoranic acid, part IX: Homochiral synthesis of polygodial and warburganal from 17-acetoxy-7-labden-15-ol. In: *Tetrahedron*. 1995, nr. 51, pp. 1845–1860. ISSN 0040-4020.
232. BOULIN, B., ARREGUY-SAN MIGUEL, B., DELMOND, B. Le γ -pyronene: Synthone d'accès au safranal et précurseur d'intermédiaires de synthèse de la forskoline et du strigol. In: *Tetrahedron*. 1998, nr. 54, pp. 2753–2762. ISSN 0040-4020.
233. TIMMERMANN, B., HOFFMANN, J., JOLAND, S., SCHRAM, K., KLENCK, R., BATES, R. Constituents of *Chrysothamnus paniculatus* (Compositae), 2: Chrysollic acid, a new labdane-derived diterpene with an aromatic B ring. In: *Journal of Organic Chemistry*. 1982, nr. 47, pp. 4114–4116. ISSN 0022-3263.
234. URONES, J., MARCOS, I., GARRIDO, N., MORO, R. Fregenedadiol: A rearranged labdane from *Halium viscosum*. In: *Phytochemistry*. 1990, nr. 29, pp. 3042–3044. ISSN 0031-9422.
235. ZDERO, C., BOHLMANN, F., NIEMEYER, H. Seco-, nor-, normal, and rearranged labdanes from *Haplopappus parvifolius*. In: *Phytochemistry*. 1991, nr. 30, pp. 3683–3691. ISSN 0031-9422.
236. MARCOS, I., JORGE, A., DIEZ, D., BASABE, P., LITHGOW, A., SEXMERO, M., GARRIDO, N., URONES, J. Isofregenedadiol: A novel diterpenic diol from *Halium viscosum*. In: *Phytochemistry*. 1996, nr. 41, pp. 1155–1157. ISSN 0031-9422.
237. URONES, J., MARCOS, I., BASABE, P., GARRIDO, N., JORGE, A., MORO, R., LITHGOW, A. Synthesis of fregenedadiol dimethyl ether. In: *Natural Product Letters*. 1993, nr. 3, pp. 173–176. ISSN 1478-6419.
238. URONES, J., MARCOS, I., BASABE, P., GARRIDO, N., JORGE, A., MORO, R., LITHGOW, A. Chemistry of 7-labden-3 β ,15-diol (I): Homochiral synthesis of fregenedadiol. In: *Tetrahedron*. 1993, nr. 49, pp. 6079–6088. ISSN 0040-4020.
239. URONES, J., JORGE, A., MARCOS, I., BASABE, P., DIEZ, D., GARRIDO, N., LITHGOW, A. I₂ rearrangement reaction: Synthesis of isofregenedane type diterpenoids. In: *Tetrahedron Letters*. 1996, nr. 37, pp. 1659–1662. ISSN 0040-4039.
240. MARCOS, I., LADERAS, M., DIEZ, D., BASABE, P., MORO, R., GARRIDO, N., URONES, J. Synthesis and absolute configuration of (-)-chrysollic acid and (+)-isofregenedol. In: *Tetrahedron Letters*. 2003, nr. 44, pp. 5419–5422. ISSN 0040-4039.

241. MARCOS, I., BASABE, P., LADERAS, M., DIEZ, D., JORGE, A., RODILLA, J., MORO, R., LITHGOW, A., BARRATA, I., URONES, J. Side-chain migration reaction and B aromatization in labdanes: Scope and limitations: Synthesis of isofregenedane type tetrahydronaphthalenic diterpenes. In: *Tetrahedron*. 2003, nr. 59, pp. 2333–2343. ISSN 0040-4020.
242. EDU, C. *Development of methods of the synthesis of tetra- and pentanorlabdanic compounds having practical importance*: PhD thesis in chemical sciences. 2012, 139 p.
243. LUNGU, L., CUCICOVA, C., BLAJA, S., **CIOCARLAN, A.**, DRAGALIN, I., BARBA, A., VORNICU, N., GEANA, E.-I., MANGALAGIU, I.I., ARICU, A. Synthesis of homodrimane sesquiterpenoids bearing 1,3-benzothiazole unit and their antimicrobial activity evaluation. In: *Molecules*. 2022, nr. 27, 16, pp. 5082-5095. DOI: [10.3390/molecules27165082](https://doi.org/10.3390/molecules27165082)
244. LUNGU, L., BLAJA, S., CUCICOVA, C., **CIOCARLAN, A.**, BARBA, A., KULCIŢKI, V., SHOVA, S., VORNICU, N., GEANA, E.-I., MANGALAGIU, I.I., ARICU, A. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of homodrimane sesquiterpenoids with a benzimidazole unit. In: *Molecules*. 2023, nr. 28, 3, pp. 933-946. DOI: [10.3390/molecules28030933](https://doi.org/10.3390/molecules28030933)
245. GRANT, P.K., PRASAD, J.S., ROWAN, D.D. Structure odour studies with nitrogen derivatives of diterpene-derived acetals. In: *Australian Journal of Chemistry*, 1983, nr. 36, 6, pp.1197-1202. ISSN 1445-0038
246. KHARITONOV, Yu.V., SHUL, E.E., GATILOV, Yu.V., BAGRYANSKAYA, I.Yu., SHAKIROV, M.M., TOLSTIKOV, G.A. Synthetic transformations of higher terpenoids. XXVII.* Synthesis of 7-hydroxylabdanoids and their transformations. In: *Chemistry of Natural Compounds*, 2012, nr. 48, 2, pp. 250-257. ISSN: 1573-8388.
247. **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).
248. RENZ, M., MEUNIER. B. 100 years of Baeyer-Villiger oxidations. In: *European Journal of Organic Chemistry*. 1999, nr. 4, pp. 737-750. ISSN 1434-193X.
249. KOCH, S.S.C., CHAMBERLIN, A.R. Modified conditions for efficient Baeyer-Villiger oxidation with *m*-CPBA. In: *Synthetic Communications*. 1989, nr. 19, 5/6, pp. 829-833. ISSN 1532-2432
250. MENDELOVICH, M., GLOTTER, E. Epoxidation and Baeyer-Villiger oxidation of γ -hydroxy- α,β -unsaturated ketones on exposure to *m*-chloroperbenzoic acid. In: *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* 1992, nr. 1, 13, pp. 1735-1740. ISSN 2050-8255
251. **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 (Moldova), p. 196.
252. KRSTIC, N.M., BJELAKOVIC, M.S., DABOVIC, M.M., LORENC, L.B., PAVLOVIC, V.D. Photochemical and Beckmann rearrangement of (*Z*)-cholest-4-en-6-oneoxime. In: *Journal of the Serbian Chemical Society*, 2004, nr. 69, 6, pp. 413-420. ISSN 1820-7421
253. DAVIS, M., WHITE, A.W. Synthesis of substituted 2,1-benzisothiazoles. In: *Journal of Organic Chemistry*, 1969, nr. 34, 10, p. 2985-2988. ISSN 1520-6904
254. CrysAlis RED, Oxford Diffraction Ltd., version 1.171.34.76, 2003.
255. SHELDRICK, G. Crystal structure refinement with SHELXL. In: *Acta Crystallographica Section C*. 2015, nr. C71, 1, pp. 3-8. ISSN 2053-2733.
256. LAGNEL, B., MORIN, C., DE GROOT, A. Synthesis of drimanes from (+)-larixol. In: *Synthesis*. 2000, nr. 13, pp. 1907-1916. ISSN 0039-7881.

257. BOLSTER, M., LAGNEL, B., JANSEN, B., MORIN, C., DE GROOT, A. The synthesis of Ambrox®-like compounds starting from (+)-larixol. Part 2. In: *Tetrahedron*. 2001, nr. 57, 39, pp. 8369-8379. ISSN 0040-4020.
258. 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 (-)-6-*epi*-albrassitriol from (+)-larixol. In: *Natural Product Research*. 2013, nr. 27, 9, pp. 809-817. ISSN 1478-6419.
259. 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. DOI: [10.1080/14786419.2014.930860](https://doi.org/10.1080/14786419.2014.930860)
260. BAEBERAN, F., MARIEZ, S., VILLAR, A. Identification of antiinflammatory agents from *Sideritis* species growing in Spain. In: *Journal of Natural Products*. 1987, nr. 50, 2, pp. 313-314. ISSN 0163-3864.
261. MANKER, D., FAULKNER, J. Diterpenes from the marine pulmonate *Trimusculus reticulatus*. In: *Tetrahedron*. 1987, nr. 43, 16, pp. 3677-3680. ISSN 0040-4020.
262. 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. DOI: [10.1007/s10600-011-9943-z](https://doi.org/10.1007/s10600-011-9943-z)
263. NGADJUI, B., FOLEFOG, G., KEUMEDJIO, F., DONGO, E., SONDEGAM, B., CONNOLLY, J. Crotonadiol, a labdane diterpenoid from the stem bark of *Croton zambesicus*. In: *Phytochemistry*. 1999, nr. 51, 1, pp. 171-174. ISSN 0031-9422.
264. SALATINO, A., SALATINO, M., NEGRI, G. Traditional uses, chemistry and pharmacology of *Croton* species (Euphorbiaceae). In: *Journal of Brazilian Chemical Society*. 2007, nr. 18, 1, pp. 11-33. ISSN 0103-5053.
265. YANG, B., ZHANG, W., GU, Z., LI, T., ZHANG, C., ZHOU, Y. A new labdane diterpenoid from the bark of *Larix olgensis* Henry var. *koreana* Nakai. In: *Chinese Chemical Letters*. 2004, nr. 15, 8, pp. 919-920. ISSN 1001-8417.
266. GOLIKOVA, M., ROMANCHENKO, T., BOLSHAKOVA, V., SHMIDT, E., PENTEGOVA, V., MACSIMOV, G., MATVEEV, C. The oxidative conversions of labdane diols. IV. The interaction of larixol with atmospheric oxygen in the presence of heteropolyacids. In: *Izvestiya Sibirskogo Otdeleniya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskikh Nauk*. 1988, nr. 9, 3, pp. 109-114. ISSN 0233-7606.
267. Ciocarlan, A., Lungu, L., Blaja, S., Shova, S., Aricu, A. Synthesis of cycle b functionalized derivatives of (+)-larixol. In: *Chemistry Journal of Moldova*. (in press).
268. MARTES, P., PERFETTI, P., ZAHRA, J., WAEGELL, B. Synthesis of ambracetal and *epi*-8-ambracetal. In: *Tetrahedron Letters*. 1991, nr. 32, 6, pp. 765-766. ISSN 0040-4039.
269. ZAHRA, J., CHAUVET, F., COSTE-MANIERE, I., MARTRES, P., PERFETTI, P., WAEGELL, B. Oxidative degradation of the sclareol side chain: hemisyntheses of ambergriis derivatives using in the key steps palladium complexes or ruthenium tetroxide generated *in situ*. In: *Bulletin de la Société Chimique de France*. 1997, nr. 134, 10/11, pp. 1001-1024. ISSN 0037-8968.
270. SANDERMANN, W., BRUNS, K. On the chemistry of larixol from larch. In: *Naturwissenschaften*. 1965, nr. 52, pp. 560-561. ISSN 0028-1042
271. HOCHLOWSKI, J., WALKER, R., IRELAND, C., FAULKNER, D. Metabolites of four nudibranchs of the genus *Hypselodoris*. In: *Journal of Organic Chemistry*. 1982, nr. 47, pp. 88-91. ISSN 0022-3263.
272. DUNLOP, R., KAZLAUSKAS, R., MARCH, G., MURPHY, P., WELLS, R. New furano-sesquiterpenes from the sponge *Dysidea herbacea*. In: *Australian Journal of Chemistry*. 1982, nr. 35, 1, pp. 95-103. ISSN 0004-9425.

273. BUTLER, M., CAPON, R. Beyond polygodial: New drimane sesquiterpenes from a southern Australian marine sponge, *Dysidea* sp. In: *Australian Journal of Chemistry*. 1993, nr. 46, 8, pp. 1255-1267. ISSN 0004-9425.
274. GULAVITA, N., GUNASEKERA, S., POMPONI, S. Isolation of latrunculin A, 6,7-epoxylatrunculin A, fijianolide A, and euryfuran from a new genus of the family *Thorectidae*. In: *Journal of Natural Products*. 1992, nr. 55, 4, pp. 506-508. ISSN 0163-3864.
275. GASPAR, H., GAVAGNIN, M., CALADO, G., CASTELLUCCIO, F., MOLLO, E., CIMINO, G. Pelseneeriol-1 and-2: new furanosesquiterpene alcohols from porostome nudibranch *Doriopsilla pelseneeri*. In: *Tetrahedron*. 2005, nr. 61, pp. 11032-11037. ISSN 0040-4020.
276. HELLIO, C., TSOUKATOU, M., MARECHAL, J., ALFRED, N., BEAUPOIL, C., CLARE, A., VAGIAS, C., ROUSSIS, V. Inhibitory effects of mediterranean sponge extracts and metabolites on larval settlement of the barnacle *Balanus amphitrite*. In: *Marine Biotechnology*. 2005, nr. 55, pp. 297-305. ISSN 1436-2228.
277. HENDERSON, J., MCCRINDLE, R., McMASTER, D. Constituents of *Solidago* species. Part V. Non-acidic diterpenoids from *Solidago gigantea* var. *serotina*. In: *Canadian Journal of Chemistry*. 1973, nr. 51, pp. 1346-1358. ISSN 0008-4042.
278. HUESO-RODRIGUEZ, J., RODRIGUEZ, B. Regio- and stereoselective photo-oxygenation of (+)-11,12-diacetoxydrim-8-ene; an efficient synthesis of a key intermediate for drimane-related sesquiterpenes. In: *Tetrahedron Letters*. 1989, nr. 30, 7, pp. 859-862. ISSN 0040-4039.
279. JANSEN, B., DE GROOT, A. The occurrence and biological activity of drimane sesquiterpenoids. In: *Natural Product Reports*. 1991, nr. 8, 3, pp. 309-318. ISSN 1478-6419.
280. JANSEN, B., PEPPERZAK, R., DE GROOT, A. A new approach to annelated furans. The total synthesis of (±)-euryfuran. In: *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*. 1987, nr. 106, pp. 549-553. ISSN 0165-0513.
281. KANEMATSU, K., SOEJIMA, S. Total synthesis of euryfuran via two sequential furan ring transfer reaction. In: *Heterocycles*. 1991, nr. 32, 8, pp. 1483-1486. ISSN 0385-5414.
282. BABA, Y., SAKAMOTO, T., SOEJIMA, S., KANEMATSU, K. Alternative synthetic approaches to (±)-euryfuran via the furan ring transfer reaction. In: *Tetrahedron*. 1994, nr. 50, 19, pp. 5645-5658. ISSN 0040-4020.
283. ROSALES, A., LOPEZ-SANCHEZ, C., ALVAREZ-CORRAL, M., MUNOZ-DORADO, M.; RODRIGUEZ-GARCIA, I. Total synthesis of (±)-euryfuran through Ti(III) catalyzed radical cyclization. In: *Letters in Organic Chemistry*. 2007, nr. 4, pp. 553-555. ISSN 1570-1786.
284. AKITA, H., NAITO, T., OISHI, T. Syntheses of (±)-confertifolin and (±) isodrimenin In: *Chemistry Letters*. 1979, nr. 8, 11, pp. 1365-1379. ISSN 0366-7022.
285. AKITA, H., NAITO, T., OISHI, T. Large scale syntheses of (±)-isodrimenin and (±)-confertifolin. In: *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1980, nr. 28, pp. 2166-2171. ISSN 0009-2363.
286. LEY, S., MAHON, M. Synthesis of the drimane-related sesquiterpenes euryfuran, confertifolin, and valdiviolide. In: *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. 1983, pp. 1379-1381. ISSN 1364-5463.
287. NAKANO, T., VILLAMIZAR, J., MAILLO, M. Synthesis of drimanic sesquiterpenes, (+)-valdiviolide, (+)-12 α -hydroxyisodrimenin and (+)-winterin. In: *Journal of Chemical Research, Synopses*. 1998, nr. 9, pp. 560-561. ISSN 0308-2342.
288. VILLAMIZAR, J. Facile access to drimane-type sesquiterpenes (-)-bicyclofarnesal and (-)-valdiviolide acetate. In: *Revista Latinoamericana de Quimica*. 1999, nr. 27, 3, pp. 96-100. ISSN 0370-5943.
289. VALDERRAMA, J., BENITES, J., CORTES, M., PESSOA-MAHANA, D., PRINA, E., FOURNET, A. Studies on quinones. Part 35: Access to antiprotozoal active

- euryfurylquinones and hydroquinones. In: *Tetrahedron*. 2002, nr. 58, pp. 881-886. ISSN 0040-4020.
290. VALDERRAMA, J., BENITES, J., CORTES, M., PESSOA-MAHANA, H., PRINA, E., FOURNET, A. Studies on Quinones. Part 38: synthesis and leishmanicidal activity of sesquiterpene 1,4-Quinones. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2003, nr. 11, pp. 4713-4718. ISSN 0968-0896.
 291. WHITE, J., BURTON, P. Synthesis of the insect antifeedant (\pm)-cinnamodial and the drimane sesquiterpenoids (\pm)-isodrimenin and (\pm)-fragrolide. In: *The Journal of Organic Chemistry*. 1985, nr. 50, 3, pp. 357-364. ISSN 0022-3263.
 292. APPEL, H., BOND, R., OVERTON, K. Sesquiterpenoids-III: The constitution and stereochemistry of valdiviolide, fuegin, winterin and futronolide. In: *Tetrahedron*. 1963, nr. 19, 4, pp. 635-641. ISSN 004-020.
 293. PELLETIER, S., OHTSUKA, Y. The synthesis of certain 11,14-dimethoxydeoxypodocarpic acid derivatives. An application to the synthesis of (+)-winterin from *Drimys winteri*. In: *Tetrahedron*. 1977, nr. 33, 9, pp. 1021-1027. ISSN 0040-4020.
 294. CANONICA, L., CORBELLA, A., GARIBOLDI, G., JOMMI, G., KREPINSKI, J., FERRARI, G., CASAGRANDE, C. Sesquiterpenoids of *Cinnamosma fragrans* baillon. Structure of cinnamolide, cinnamosmolide and cinnamodial. In: *Tetrahedron*. 1969, nr. 25, pp. 3895-3902. ISSN 0040-4020.
 295. DE GROOT, A., VAN BECK, T.A. Terpenoid antifeedants. (Part II). The synthesis of drimane and clerodane insect antifeedants. In: *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, 1987, nr. 106, 1, pp. 1-18.
 296. HEATHCOCK, C.H., GRAHAM, S.H., PIRRU G, M.C., PLAVAC, F., WHITE, C.T. The total synthesis of natural products. ApSimon, J.W. (ed.). John Wiley and sons, Inc.; New York, 1983, nr. 5, pp. 169-179.
 297. CANONICA, L., CORBELLA, A., JOMMI, G., KREPINSKY, J., FERRARI, G., CASAGRANDE, C. The structure of cinnamolide, cinnamosmolide and cinnamodial, sesquiterpenes with drimane skeleton from cinnamosma fragrance baillon. In: *Tetrahedron Letters*. 1967, nr. 8, 23, pp. 2137-2141. ISSN 0040-4039.
 298. BURKE, S., SHANKARAN, K., HELBER, M. Synthesis of (+)-fragrolide and (-)-pereniporin B via vinylsilane terminated cationic cyclization. In: *Tetrahedron Letters*. 1991, nr. 32, 36, pp. 4655-4658. ISSN 0040-4039.
 299. CIOCARLAN, A. *Synthesis of polyfunctional drimanic sesquiterpenoids from labdane diterpenoids larixol and sclareol*: PhD thesis in chemical sciences. 2007. 135 p.
 300. GARLASCHELLI, L., DE TULLIO, P., VIDARI, G. Synthetic studies on biologically active natural compounds. Part III. Stereospecific transformation of uvidin A into (-)-cinnamosmolide. In: *Tetrahedron*. 1991, nr. 47, pp. 6769-6776. ISSN 0040-4020.
 301. 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. ISSN 0039-7911.
 302. MAHMOUD, I., KINGHORN, A., CORDELL, G., FARNSWORTH, N. Potential anticancer agents. XVI. Isolation of bicycloparnesane sesquiterpenoids from *Capsicodendron dinisii*. In: *Journal of Natural Products*. 1980, nr. 43, pp.365-371. ISSN 0163-3864.
 303. RAJAB, M., NDEGVA J. 11 α -Hydroxy muzigadiolide, a novel drimane sesquiterpene from the steam bark of *Warburgia ugandensis*. In: *Bulletin of Chemical Society of Ethiopia*. 2000, nr. 14, pp. 45-49. ISSN 1011-3924.
 304. MORIOKA, H., ISHIHARA, M., TAKEZAWA, M., HIRAYAMA, K., SUZUKI, E., KOMODA, Y., SHIBAI, H. A new differentiation inducer of friend leukemia cells, trichostatic acid. In: *Agricultural and Biological Chemistry*. 1985, nr. 49, pp. 1365-1370. ISSN 0002-1369.

305. NAITO, T., NAKATA, T., AKITA, H., OISHI, T. Synthesis of (±)-cinnamodial and (±)-cinnamosmolide. In: *Chemical Letter*. 1980, nr. 9, pp. 445–446. ISSN 0366-7022.
306. MORI, K., TAKAISHI, H. Synthesis of (-)-pereniporins A and B, sesquiterpene antibiotics from a basidiomycete. In: *Liebigs Annalen der Chemie*. 1989, nr. 9, pp. 939–943. ISSN 0170-2041.
307. URONES, J., MARCOS, I., PEREZ, B., DIEZ, D., LITHGOW, A., GOMEZ P., BASABE, P., GARRIDO, N. Chemistry of zamoranic acid. Part V. Homochiral semisynthesis of active drimanes: pereniporin B, polygodial and warburganal. In: *Tetrahedron*. 1994, nr. 50, pp. 10995–11012. ISSN 0040-4020.
308. HAYES, M., WRIGLEY, S., CHETLAND, I., REYNOLDS, E., AINSWORTH, A., RENNO, D., LATIF, M., CHENG, X., HUPE, D., CHARLTON, P., DOHERTY, A. Novel drimane sesquiterpene from *Aspergillus ustus* var. *pseudodeflectus* with andothelin receptor binding activity. In: *Journal of Antibiotics*. 1996, nr. 49, pp. 505–512. ISSN 0021-8820.
309. 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. ISSN 0009-2363.
310. KUBO, I., MATSUMOTO, T., KAKOOKO, A., MUBIRU, N. Structure of mukaadial, a molluscicide from the *Warburgia* plants. In: *Chemistry Letters*. 1983, nr. 12, 7, pp. 979-980. ISSN 0366-7022.
311. BÉRUBÉ, G. An overview of molecular hybrids in drug discovery. In: *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2016, nr. 11, 3, pp. 281-305. ISSN 1746-0441.
312. ALEGAON, S., HIRPARA, M., ALAGAWADI, K., HULLATTI, K., KASHNIYAL, K. Synthesis of novel pyrazole–tiadiazole hybrid as potential potent and selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. In: *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2014, nr. 24, 22, pp. 5324–29. ISSN 0960-894X.
313. RATHORE, A., UR, M., RAHMAN, UR., SIDDIQUI A., ALI, A., SHAHARYAR, M. Design and synthesis of benzimidazole analogs endowed with oxadiazole as selective COX-2 inhibitor. In: *Archiv der Pharmazie - Chemistry in Life Sciences*. 2014, nr. 347, 12, pp. 923–35. ISSN 0342-9385.
314. YAN, J., GUO, Y., WANG, Y., MAO, F., HUANG, L., LI, X. Design, synthesis, and biological evaluation of benzoselenazolestilbene hybrids as multi-target-directed anti-cancer agents. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015, nr. 95, pp. 220–229. ISSN 0009-4374.
315. XIAO, Z.-P., WANG, X.-D., WANG, P.-F., ZHOU, Y., ZHANG, J.-W., ZHANG, L., ZHOU, J., ZHOU, S.-S., OUYANG, H., LIN, X.-Y., MUSTAPA, M., REYINBAIKE, A., ZHU, H.-L. Design, synthesis, and evaluation of novel fluoroquinolone-flavonoid hybrids as potent antibiotics against drug-resistant microorganisms hybrids with potent activity. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014, nr. 80, pp. 92–100. ISSN 0009-4374.
316. BROSSARD, D., ZHANG, Y., HAIDER, S., SGOBBA, M., KHALID, M., LEGAY, R., DUTERQUE-COQUILLAUD, M., GALERA, P., RAULT, S., DALLEMAGNE, P., MOSLEMI, S., EL KIHIL, L. *N*-Substituted piperazinopyridylsteroid derivatives as abiraterone analogues inhibit growth and induce pro-apoptosis in human hormone-independent prostate cancer cell lines. In: *Chemical Biology & Drug Design*. 2013, nr. 82, 5, pp. 620–629. ISSN 1747-0277.
317. FU, J., LIU, L., HUANG, Z., LAI, Y., JI, H., PENG, S., TIAN, J., ZHANG, Y. Hybrid molecule from O²-(2,4-di-nitrophenyl) diazeniumdiolate and oleanolic acid: A glutathione *S*-transferase π -activated nitric oxide prodrug with selective anti-human hepatocellular carcinoma activity and improved stability. In: *Journal of Medicinal Chemistry*. 2013, nr. 56, 11, pp. 4641–4655. ISSN 0022-2623.
318. BANDY, A., KILKARNI, V., HRUBY, V. Design, synthesis, and biological and docking studies of novel epipodophyllotoxin–chalcone hybrids as potential anticancer agents. In: *Medicinal Chemistry Communications*. 2015, nr. 6, pp. 94–104. ISSN 2040-2503.

319. CHEN, Q.-Y., LIU, Y., CAI, W., LUESCH, H. Improved total synthesis and biological evaluation of potent apratoxin S4 based anticancer agents with differential stability and further enhanced activity. In: *Journal of Medicinal Chemistry*. 2014, nr. 57, 7, pp. 3011–3029. ISSN 0022-2623.
320. CHEN, Q.-Y., LIU, Y., LUESCH, H. Systematic chemical mutagenesis identifies a potent novel apratoxin A/E hybrid with improved *in vivo* antitumor activity. In: *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2011, nr. 2, 11, pp. 861–865. ISSN 1948-5875.
321. WERMUTH, C. Are pyridazines privileged structures? In: *Medicinal Chemistry Communications*. 2011, nr. 2, pp. 935–94. ISSN 2040-2503.
322. 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. DOI: [10.1007/s00044-016-1665-0](https://doi.org/10.1007/s00044-016-1665-0)
323. BANERJEE, A., CORREA, J., LAYA-MIMO, M. Total synthesis of sesquiterpenoids (\pm)-drim-8-en-7-one and (\pm)-albicanol. In: *Journal of Chemical Research, Synopses*. 1998, pp. 710-711. ISSN 0308-2342.
324. MANTU, D., MOLDOVEANU, C., NICOLESCU, A., DELEANU, C., MANGALAGIU, I.I. A facile synthesis of pyridazinone derivatives under ultrasonic irradiation. In: *Ultrasonics Sonochemistry*. 2009, nr. 16, 4, pp. 452-454. ISSN 1350-4177.
325. KUBO, I. In: *Studies in Natural Products Chemistry*. ed. Amsterdam: Elsevier, 1995. vol. 17, 233 p. ISSN.
326. TANIGUCHI, M., YANO, Y., TADA, E., IKENISHI, K., OI, S., HARAGUCHI, H., HASHIMOTO, K., KUBO, I. Mode of action of polygodial, an antifungal sesquiterpene dialdehyde. In: *Agricultural and Biological Chemistry*. nr. 52, 6, 1988, pp. 1409-1414. ISSN 1881-1280
327. FRITZ, G., MILLS, G.D., WARTHEN, J., WATERS, R. Reimer-Tiemann adducts as potential insect antifeedant agents. Reviewing the structure-activity relationship theory of the antifeedant, warburganal. In: *Journal of Chemical Ecology*. 1989, nr. 15, pp. 2607-2623. ISSN 0098-0331.
328. VIEGAS, C., JR., DANUELLO, A., DA SILVA BOLZANI, V., BARREIRO, E., FRAGA, C. Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. In: *Current Medicinal Chemistry*. 2007, nr. 14, 17, pp. 1829-1852. ISSN 0929-8673.
329. KHARB, R., SHARMA, P., YAR, M. Pharmacological significance of triazole scaffold. In: *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2011, nr. 26, pp. 1-21. ISSN 1475-6366.
330. GUPTA, D., JAIN, D.K. Synthesis, antifungal and antibacterial activity of novel 1,2,4-triazole derivatives. In: *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2015, nr. 6, 3, pp. 141-146. ISSN 2231-4040.
331. SHEN, Q., LIU, C., ZHANG, H., TIAN, Y., QUAN, Z. Design and synthesis of new triazoles linked to xanthotoxin for potent and highly selective anti-gastric cancer agents. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2017, nr. 27, pp. 4871-4875. ISSN 0968-0896.
332. SILVA-ORTIZ, A.V., BRATOEFF, E., RAMÍREZ-APAN, T., HEUZE, Y., SORIANO, Y., MORENO, I., BRAVO, M., BAUTISTA, L., CABEZA, C. Synthesis of new derivatives of 21-imidazolyl-16-dehydropregnenolone as inhibitors of 5 α -reductase 2 and with cytotoxic activity in cancer cells. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2017, nr. 25, 5, pp. 1600–1607. ISSN 0968-0896.
333. 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. DOI: [10.1007/s10593-019-02526-1](https://doi.org/10.1007/s10593-019-02526-1)

334. 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. ISSN 0022-4766.
335. 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. ISSN 0975-1491.
336. 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.
337. 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. ISSN 0968-0896.
338. KIRIN, V., MAKSAKOV, V., VIROVETS, A., POPOV, S., TKACHEV, A. Optically active triosmium cluster with bridging terpenic thioureato-like ligand – synthesis, structure, and absolute configuration. In: *Inorganic Chemistry Communications*. 2002, nr. 5, 1, pp. 32-34. ISSN 1387-7003.
339. 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. DOI: [10.1007/s10600-021-03292-3](https://doi.org/10.1007/s10600-021-03292-3)
340. LIU, J., LU, Y., ZHAO, Z., XU, S., BI, W. Synthesis and cytotoxic activity of amides from isopimaric acid. In: *Chemistry of Natural Compounds*. 2018, nr. 54, pp. 695-700. ISSN 1573-8388.
341. MOHAREB, R., WARDAKHAN, W., ELMEGEED, G., ASHOUR, R. Heterocyclizations of pregnenolone: Novel synthesis of thiosemicarbazone, thiophene, thiazole, thieno[2,3-*b*]pyridine derivatives and their cytotoxicity evaluations. In: *Steroids*. 2012, nr. 77, 14, pp. 1560–1569. ISSN 0039-128X.
342. GRAHMAN, P.L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2001, 646 p. ISBN 978-0198505334.
343. GREENWOOD, D., FINCH, R., DAVEY, P., WILCOX, M. *Antimicrobial Chemotherapy*. 5th ed. New York: Oxford University Press, 2007. 504 p. ISBN 978-0198570165.
344. PATEL, N., PATEL, J. Synthesis and antimicrobial activity of 3-(1,3,4-Oxadiazol-2-yl)quinazolin-4(3*H*)-ones. In: *Scientia Pharmaceutica*. 2010, nr. 78, 2, pp. 171-193. ISSN 0036-8709.
345. XU, J., WANG, D.-L., IMAFUKU, K. Microwave-assisted synthesis and antifungal activity of 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles containing azulene moiety. In: *Synthetic Communications*. 2009, nr. 39, 12, pp. 2196-2204. ISSN 0039-7911.
346. KASHAW, S., GUPTA, V., KASHAW, V., MISHRA, P., STABLES, J., JAIN, N. Anticonvulsant and sedative-hypnotic activity of some novel 3-[5-(4-substituted) phenyl-1,3,4-oxadiazole-2yl]-2-styrylquinazoline-4(3*H*)-ones. In: *Medicinal Chemistry Research*. 2010, nr. 19, pp. 250-261. ISSN 1054-2523.
347. BONDOCK, S., ADEL, S., ETMAN, H., BADRIA, F. Synthesis and antitumor evaluation of some new 1,3,4-oxadiazole-based heterocycles. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2012, nr. 48, pp. 192-199. ISSN 0009-4374.
348. SALGIN-GÖKŞEN, U., GÖKHAN-KELEKÇI, N., GÖKTAŞ, Ö., KÖYSAL, Y., KILIÇ, E., İŞIK, Ş., AKTAY, G., ÖZALP, M. 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4*H*)-thiones, 1,3,4-tiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: Synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2007, nr. 15, 11, pp. 5738-5751. ISSN 0968-0896.
349. SOARES DE OLIVEIRA, C., LIRA, B., BARBOSA-FILHO, J., LORENZO, J., FILGUEIRAS DE ATHAYDE-FILHO, P. Synthetic approaches and pharmacological

- activity of 1,3,4-oxadiazoles: A review of the literature from 2000–2012. In: *Molecules*, 2012, nr. 17, 9, pp. 10192-10231. ISSN 1420-3049.
350. 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. DOI: [10.1007/s10593-020-02703-7](https://doi.org/10.1007/s10593-020-02703-7)
 351. RUSU, G., GUTU, E., BARBA, N. Reaction of aminobenzoic acid hydrazides with tetramethylthiuram disulfide. In: *Russian Journal of Organic Chemistry*. 1995, nr. 31, p. 1721. [*Zh. Org. Khim.* 1995, 31, 1721.] ISSN 1070-4280.
 352. BOI, L.V. Thiocarbomoylation of amine-containing compounds. In: *Russian Chemical Bulletin Int. Ed.* 2000, nr. 49, 2, pp. 335-343. [*Izv. Akad. Nauk, Ser. Khim.* 2000, pp. 334.] ISSN 1066-5285.
 353. LINGANNA, N., LOKANATHA RAI, K.M. Transformation of 1,3,4-oxadiazoles to 1,3,4-thiodiazoles using thiourea. In: *Synthetic Communications*. 1998, nr. 28, 24, pp. 4611-4616. ISSN 0039-7911.
 354. BOSCHELLI, D., CONNOR, D., BORNEMEIER, D., DYER, R., KENNEDY, J., KUIPERS, P., OKONKWO, G. SCHRIER, D., WRIGHT, C. 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-tiadiazole, and 1,2,4-triazole analogs of the fenamates: *in vitro* inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase activities. In: *Journal of Medicinal Chemistry*. 1993, nr. 36, pp. 1802-1810. ISSN 0022-2623.
 355. ARYANASAB, F., HALIMEHJANI, A., SAIDI, M. Dithiocarbamate as an efficient intermediate for the synthesis of 2-amino-1,3,4-tiadiazoles in water. In: *Tetrahedron Letters*. 2010, nr. 51, pp. 790-792. ISSN 0040-4039.
 356. OMAR, F., MAHFOUZ, N., RAHMAN, M. Design, synthesis and antiinflammatory activity of some 1,3,4-oxadiazole derivatives. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 1996, nr. 31, 10, pp. 819-825. ISSN 0009-4374.
 357. GRZESZCZUK, M., JADCZAK, D. Estimation of biological value of some species of mint (*Mentha L.*). In: *Herba Polonica*. 2009, nr. 55, pp. 193-199. ISSN 0018-0599.
 358. BASCH, E., FOPPA, I., LIEBOWITZ, R., NELSON, J., SMITH, M., SOLLARS, D., ULBRICHT, C. Monograph from National Standard: Lavender (*Lavandula angustifolia* Miller). In: *Journal of Herbal Pharmacotherapy*. 2004, nr. 4, pp. 63–78. ISSN 1522-8940.
 359. HAMAD, K., AL-SHAHEEN, S., KASKOOS, R., AHANAD, J., JAMEEL, M.; MIR, S. Essential oil composition and antioxidant activity of *Lavandula angustifolia* from Irak. In: *International Research Journal of Pharmacy*. 2013, nr. 4, pp. 117–120. ISSN 2230-8407.
 360. MANTOVANI, A., VIEIRA, G., CUNHA, W., GROppo, M., SANTOS, R., RODRIGUES, V., MAGALHAES, L., CROTTI, A. Chemical composition, antischistosomal and cytotoxic effects of the essential oil of *Lavandula angustifolia* grown in South-eastern Brazil. In: *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2013, nr. 23, pp. 877–884. ISSN 0102-695X.
 361. MARTUCCI, J., GENDE, L., NEIRA, L., RUSECKAITE, R. Oregano and lavender essential oils as antioxidant and antimicrobial additives of biogenic gelatine films. In: *Industrial Crops and Products*. 2015, nr. 71, pp. 205–213. ISSN 0926-6690.
 362. TAREK, N., HASSAN, H., ABDELGHANI, S., RADWAN, I., HAMMOUDA, O., EL-GENDY, A. Comparative chemical and antimicrobial study of nine essential oils obtained from medicinal plants growing in Egypt. Beni-Seuf Univ. In: *Journal of Applied Sciences*. 2014, nr. 3, pp. 149–156. ISSN 2455-6653.
 363. SMIGIELSKI, K., RAJ, A., KROSOWIAK, K., GRUSCA, R. Chemical composition of the essential oil of *Lavandula angustifolia* cultivated in Poland. In: *Journal of Essential Oil Bearing Plants*. 2009, nr. 12, pp. 338–347. ISSN 0972-060X.
 364. HASSANPOURAGHDAM, M., HASSANI, A., VOJODI, L., HAJISAMADI, A., ROSTAMI, A. Essential oil constituents of *Lavandula angustifolia* Chaix from Northwest Iran. In: *Chemija*. 2011, nr. 22, pp. 167–171. ISSN 0235-7216.

365. BELHADJ, M., KABOUCHE, A., ABAZA, I., ABURJAI, T., TAUZANI, R., KABOUCHE, Z. Chemotypes investigation of *Lavandula* essential oils growing at different North African soils. In: *Journal of Materials and Environmental Science*. 2014, nr. 5, pp. 1896–1901. ISSN 2028-2508.
366. CONG, Y., ABULIZI, P., ZHI, L., WANG, X. Chemical composition of the essential oil of *Lavandula angustifolia* from Xinjiang, China. In: *Chemistry of Natural Compounds*. 2008, nr. 44, p. 810. ISSN 0009-3130.
367. RENAUD, E., DENYS, C., SIMON, J. Essential oil quantity and composition from 10 cultivars of organically grown lavender and lavandin. In: *Journal of Essential Oil Research*. 2001, nr. 13, pp. 269–273. ISSN 1041-2905.
368. JIANU, C., POP, G., GRUIA, A., HORHAT, F. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils of lavender (*Lavandula angustifolia*) and lavandin (*Lavandula x intermedia*) grown in western Romania. In: *International Journal of Agriculture and Biology*. 2013, nr. 15, pp. 772–776. ISSN 1560-8530.
369. ZAGORCHEVA, T., STANEV, S., RUSANOV, K., ATANASSOV, I. Comparative GC/MS analysis of lavender (*Lavandula angustifolia* Mill.) inflorescence and essential oil volatiles. In: *Agricultural Science and Technology*. 2013, nr. 5, 4, pp. 459–462. ISSN 2161-6256.
370. CHATZOPOLOU, P., GOLIARIS, A., KATSIOTIS, T. Contribution to the analysis of the volatile constituents from some lavender and lavandin cultivars grown in Greece. In: *Scientia Pharmaceutica*. 2003, nr. 71, pp. 229–234. ISSN 0036-8709.
371. RAINA, A., NEGI, K. Comparative essential oil composition of *Lavandula* species from India. In: *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants*. 2012, nr. 18, pp. 268–273. ISSN 1049-6475.
372. VERMA, R., RAHMAN, L., CHANOTIYA, C., VERMA, R., CHAUHAN, A., SINGH, A., YADAV, A. Essential oil composition of *Lavandula angustifolia* Mill. cultivated in the mid hills of Uttarakhand. India. In: *Journal of the Serbian Chemical Society*. 2010, nr. 75, pp. 343–348. ISSN 0352-5139.
373. 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. DOI: [10.3390/plants10091829](https://doi.org/10.3390/plants10091829)
374. ISO 3515:2002 Oil of Lavender (*Lavandula angustifolia* Mill.); ISO: Geneva, Switzerland, 2002.
375. SHI, G. Cluster analysis. In: *Data mining and knowledge discovery for geoscientists*. SHI, G., Ed. Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2014.
376. DAVIES, J.C. Statistics and data analysis in geology. The Netherlands, Amsterdam: Elsevier, 2002. 656 p. ISBN 978-0-471-17275-8.
377. BREMER, K., HUMPHRIES, C. Generic monograph of the *Asteraceae-Anthemideae*. In: *Bulletin of the Natural History Museum. Botany series*. 1993, nr. 23, 2, pp. 71-177. ISSN 0968-0446.
378. STEVENS, P.F. Angiosperm Phylogeny website. Version 14, 2017. www.mobot.org/MOBOT/research/APweb
379. NEGRU, A. *The determinant of plants from the flora of the Republic of Moldova*. Chisinau: Universul Publishing House, 2007. 391 p.
380. ÖZBILGIN, S., AKKOL, E., ERGENE ÖZ, B., ILHAN, M., SALTAN, G., BAHADIR ACIKARA, Ö., TEKIN, M., KELEŞ, H., SÜNTAR, I. *In vivo* activity assessment of some *Tanacetum* species used as traditional wound healer along with identification of the phytochemical profile by a new validated HPLC method. In: *Iranian Journal of Basic Medicinal Sciences*. 2018, nr. 21, 2, pp. 145-152. ISSN 2008-3866.
381. BAŞER, K., DEMIRCI, B., TABANCA, N., ÖZEK, T., GÖREN, N. Compozition of the essential oils of *Tanacetum armenium* (DC.) Schultz Bip., *T. balsamita* L., *T. chiliophyllum*

- (Fisch & Mey) Schultz Bip. var. *chiliophyllum* and *T. haradjani* (Rech. Fil.) Grierson and the enantiomeric distribution of camphor and carvone. In: *Flavour and Fragrance Journal*. 2001, nr. 16, 3, pp. 195-200. ISSN 0882-5734.
382. POLATOGLU, K., DEMIRCI, B., GÖREN, N., HÜSNÜ CAN BAŞER, K. Essential oil composition of endemic *Tanacetum zahlbruckneri* (Náb.) and *Tanacetum tabrisianum* (Boiss.) Sosn. and Takht. from Turkey. In: *Natural Product Research*, 2011, nr. 25, 6, pp. 576-584. ISSN 1478-6427
383. MORTEZA-SEMNANI, K. Composition of the essential oil of *Tanacetum polycephalum* Schultz Bip. In: *Journal of Essential Oil Research*, 2006, nr. 18, 2, pp. 129-130. ISSN 2163-8152
384. KUBO, A., KUBO, I. Antimicrobial agents from *Tanacetum balsamita*. In: *Journal of Natural Products*, 1995, nr. 58, 10, pp. 1565-1569. ISSN 0163-3864
385. JAIMAND, K., REZAEI, M.B. Chemical constituents of essential oils from *Tanacetum balsamita* L. ssp. *balsamitoides* (Schultz-Bip.) Grierson. from Iran. In: *Journal of Essential Oil Research*, 2005, nr. 17, 5, pp. 565-566. ISSN 2163-8152
386. COLLIN, G.J., DESLAURIERS, H., PAGEAU, N., GAGNON, M. Essential oil of Tansy (*Tanacetum vulgare* L.) of Canadian origin. In: *Journal of Essential Oil Research*, 1993, nr. 5, 6, pp. 629-638. ISSN 2163-8152
387. GÖREN, N., DEMIRCI, B., BAŞER, K.H.C. Composition of the essential oils of *Tanacetum* spp. from Turkey. In: *Flavour and Fragrance Journal*, 2001, nr. 16, 3, pp. 191-194. DOI: <https://doi.org/10.1002/ffj.976>
388. TABACA, N., DEMIRCI, F., DEMIRCI, B., WEDGE, D.E., BAŞER, K.H.C. Composition, enantiomeric distribution and antimicrobial activity of *Tanacetum argenteum* subsp. *flabellifolium* essential oil. In: *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2007, nr. 45, pp. 714-719. ISSN 1873-264X
389. THOMAS, O.O. Chemical taxonomy and chemosystematics of the genus *Tanacetum*. Part 2. Phytochemistry of the leaf and flower oil of *Tanacetum corymbosum*. In: *Fitoterapia*, 1989, nr. 60, pp. 225-228. ISSN: 1873-6971
390. WOLSKA, K., GRUDNIAK, A., FIECEK, B., KRACZKIEWICZ-DOWJAT, A., KUREK, A. Antibacterial activity of oleanolic and ursolic acids and their derivatives. In: *Open Life Sciences*. 2010, nr. 5, pp. 543-553. ISSN 2391-5412.
391. TANG, H., HU, J., YANG, L., TAN, R. Terpenoids and flavonoids from *Artemisia* species. In: *Planta Medica*. 2000, nr. 66, 4, pp. 391-393. ISSN 0032-0943.
392. BARICEVIC, D., SOSA, S., DELLA LOGGIA, R., TUBARO, A., SIMONOVSKA, B., KRASNA, A., ZUPANCIC, A. Topical anti-inflammatory activity of *Salvia officinalis* L. leaves: the relevance of ursolic acid. In: *Journal of Ethnopharmacology*. 2001, nr. 75, 2-3, pp. 125-132. ISSN 0378-8741.
393. HSU, Y., KUO, P., LIN, C. Proliferative inhibition, cell-cycle dysregulation, and induction of apoptosis by ursolic acid in human non-small cell lung cancer A549 cells. In: *Life Sciences*. 2004, nr. 75, pp. 2303-2316. ISSN 1097-8135.
394. CHIANG, L., CHIANG, W., CHANG, M., NG, L., LIN, C. Antileukemic activity of selected natural products in Taiwan. In: *American Journal of Chinese Medicine*. 2003, nr. 31, pp. 37-46. ISSN 0192-415X.
395. ALVAREZ, M., MARIA, A., SAAD, J. Diuretic activity of *Fabiana patagonica* in rats. In: *Phytotherapy Research*. 2002, nr. 16, 1, pp. 71-73. ISSN 0951-418X.
396. ZHANG, W., HONG, D., ZHOU, Y., ZHANG, Y., SHEN, Q., LI, J., HU, L., LI, J. Ursolic acid and its derivative inhibit protein tyrosine phosphatase 1B, enhancing insulin receptor phosphorylation and stimulating glucose uptake. In: *Biochimica et Biophysica Acta*. 2006, nr. 1760, pp. 1505-1512. ISSN 0006-3002.
397. TIAN, Z., LIN, G., ZHENG, R., HUANG, F., YANG, M., XIAO, P. Anti-hepatoma activity and mechanism of ursolic acid and its derivatives isolated from *Aralia decaisneana*. In: *World Journal of Gastroenterology*. 2006, nr. 12, pp. 874-879. ISSN 1007-9327.

398. KIM, Y., YOON, S., RYU, S. Cytotoxic triterpenes from stem bark of *Physocarpus intermedius*. In: *Planta Medica*. 2000, nr. 66, pp. 485–486. ISSN 0032-0943.
399. KASHIWADA, Y., NAGAO, T., HASHIMOTO, A., IKESHIRO, Y., OKABE, H., COSENTINO, L., LEE, K. Anti-AIDS agents 38. Anti-HIV activity of 3-O-acyl ursolic acid derivatives. In: *Journal of Natural Products*. 2000, nr. 63, pp. 1619–1622. ISSN 0163-3864.
400. YAN, S., HUANG, C., WU, S., YIN, M. Oleanolic acid and ursolic acid induce apoptosis in four human liver cancer cell lines. In: *Toxicology in Vitro*. 2010, nr. 24, pp. 842–848. ISSN 0887-2333.
401. 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. ISSN 0308-8146.
402. PETKOVSEK, M., SLATNAR, A., STAMPAR, F., VEBERIC, R. The influence of organic/integrated production on the content of phenolic compounds in apple leaves and fruits in four different varieties over a 2-year period. In: *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2010, nr. 90, pp. 2366–2378. ISSN 0022-5142.
403. 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. ISSN 1936-9751.
404. 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. ISSN: 0308-8146
405. OSZMIANŃSKI, J., LACHOWICZ, S., GŁAWDEL, E., CEBULAK, T., OCHMIAN, I. Determination of phytochemical composition and antioxidant capacity of 22 old apple cultivars grown in Poland. In: *European Food Research and Technology*. 2018, nr. 244, pp. 647–662. ISSN 1438-2377.
406. BUTKEVIČIŪTĖ, A., LIAUDANSKAS, M., KVIKLYS, D., ZYMONĖ, K., RAUDONIS, R., VIŠKELIS, J., USELIS, N., JANULIS, V. Detection and analysis of triterpenic compounds in apple extracts. In: *International Journal of Food Properties*. 2018, nr. 21, pp. 1716–1727. ISSN 1094-2912.
407. 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. ISSN 1582-2575
408. 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. ISSN
409. MIRJALILI, M.H., AYYARI, M., BAKHTIAR, Z., MORIDI FARIMANI, M.; SONBOLI, A. Quantification of betulinic, oleanolic and ursolic acids as medicinally important triterpenoids in some *Thymus* species from Iran. In: *Research Journal of Pharmacognosy*. 2016, nr. 3, 1, pp. 23-28. ISSN 2345-4458.
410. LOPEZ-HORTAS, L., PEREZ-LARRAN, P., GONZALEZ-MUNOZ, M.J., FALQUE, E.; DOMINGUEZ, H. Recent developments on the extraction and application of ursolic acid. A review. In: *Food Research International*. 2018, nr. 103, pp. 130-149. ISSN 0963-9969.
411. 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. ISSN 0166-3542.
412. 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. DOI: [10.3390/foods10020267](https://doi.org/10.3390/foods10020267)

413. MARI, A., TEDESCO, I., NAPPO, A., RUSSO, G., MALORNI, A., CARBONE, V. Phenolic compound characterisation and antiproliferative activity of 'Annurca' apple, a southern Italian cultivar. In: *Food Chemistry*. 2010, nr. 123, pp. 157–164. ISSN 0308-8146.
414. MORRESI, C., CIANFRUGLIA, L., ARMENI, T., MANCINI, F., TENORE, G.C., D'URSO, E., MICHELETTI, A., FERRETTI, G., BACCHETTI, T. Polyphenolic compounds and nutraceutical properties of old and new apple cultivars. *Journal of Food Biochemistry*, 2018, nr. 42, e12641. ISSN 0145-8884
415. PANZELLA, L., PETRICCIONE, M., REGA, P., SCORTICHINI, M., NAPOLITANO, A. A reappraisal of traditional apple cultivars from Southern Italy as a rich source of phenols with superior antioxidant activity. In: *Food Chemistry*. 2013, nr. 140, pp. 672–679. ISSN 0308-8146.
416. PRETI, R., TAROLA, A. Study of polyphenols, antioxidant capacity and minerals for the valorisation of ancient apple cultivars from Northeast Italy. In: *European Food Research and Technology*. 2021, nr. 247, pp. 273-283. ISSN 1438-2377.
417. 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. ISSN 2042-6496.
418. LIAUDANSKAS, M., VIŠKELIS, P., JAKŠTAS, V., RAUDONIS, R., KVIKLYS, D., MILAŠIUS, A., JANULIS, V. Application of an optimized HPLC method for the detection of various phenolic compounds in apples from Lithuanian cultivars. In: *Journal of Chemistry*. 2014, nr. 542121, pp. 10. ISSN 2090-9063.
419. CEYMANN, M., ARRIGONI, E., SCHÄRER, H., BOZZI NISING, A., HURRELL, R. Identification of apples rich in health-promoting flavan-3-ols and phenolic acids by measuring the polyphenol profile. In: *Journal of Food Composition and Analysis*. 2012, nr. 26, pp. 128–135. ISSN 0889-1575.
420. KIM, I., KU, K., JEONG, M., KIM, S., MITCHELL, A., LEE, J. A comparison of the chemical composition and antioxidant activity of several new early- to mid-season apple cultivars for a warmer climate with traditional cultivars. In: *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2019, nr. 99, pp. 4712–4724. ISSN 0022-5142.
421. KIM, I., KU, K., JEONG, M., KWON, S., LEE, J. Metabolite profiling and antioxidant activity of 10 new early- to mid-season apple cultivars and 14 traditional cultivars. In: *Antioxidants*. 2020, nr. 9, 5, p. 443. ISSN 2076-3921.
422. TSAO, R., YANG, R., YOUNG, J., ZHU, H. Polyphenolic profiles in eight apple cultivars using high-performance liquid chromatography (HPLC). In: *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2003, nr. 51, pp. 6347–6353. ISSN 0021-8561.
423. BAI, J., ZHANG, Y., TANG, C., HOU, Y., AI, X., CHEN, X., ZHANG, Y., WANG, X., MENG, X. Gallic acid: Pharmacological activities and molecular mechanisms involved in inflammation-related diseases. In: *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021, nr. 133, p. 110985. ISSN 0753-3322.
424. KHWAZA, V., OYEDEJI, O. ADERIBIGBE, B. Ursolic acid-based derivatives as potential anti-cancer agents: An update. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2020, nr. 21, pp. 1–27. ISSN 1422-0067.
425. AYELESO, T., MATUMBA, M. Oleanolic acid and its derivatives: biological activities and therapeutic potential in chronic diseases. In: *Molecules*. 2017, nr. 22, 11, p. 1915. ISSN 1420-3049.
426. MONTEIRO ESPÍNDOLA, K., FERREIRA, R., MOSQUERA NARVAEZ, L., ROCHA SILVA ROSARIO, A., MACHADO DA SILVA, A., BISPO SILVA, A., OLIVEIRA VIEIRA, A., CHAGAS MONTEIRO, M. Chemical and pharmacological aspects of caffeic acid and its activity in hepatocarcinoma. In: *Frontiers in Oncology*. 2019, nr. 9, pp. 541. ISSN 2234-943X.

427. GUTIERREZ-SALMEAN, G., CIARALDI, T., NOGUEIRA, L., BARBOZA, J., TAUB, P., HOGAN, M., HENRY, R., MEANEY, E., VILLARREAL, F., CEBALLOS, G., RAMIREZ-SANCHEZ, I. Effects of (-)-epicatechin on molecular modulators of skeletal muscle growth and differentiation. In: *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2014, nr. 25, pp. 91–94. ISSN: 0955-2863
428. BERNATOVA, I. Biological activities of (-)-epicatechin and (-)-epicatechin-containing foods: Focus on cardiovascular and neuropsychological health. In: *Biotechnology Advances*. 2018, nr. 36, pp. 666–681. ISSN 0734-9750.
429. KAHKESHANI, N., FARZAEI, F., FOTOUHI, M., ALAVI, S.S., BAHRAMSOLTANI, R., NASERI, R., MOMTAZ, S., ABBASABADI, Z., RAHIMI, R., FARZAEI, M., BISHAYEE, A. Pharmacological effects of gallic acid in health and disease: A mechanistic review. In: *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2019, nr. 22, pp. 225–237. ISSN 2008-3866.
430. MARTILLANES, S., ROCHA-PIMIENITA, J., CABRERA-BAÑEGIL, M., MARTÍN-VERTEDOR, D., DELGADO-ADÁMEZ, J. Application of phenolic compounds for food preservation: Food additive and active packaging. In: *Phenolic Compounds—Biological Activity*. Intechopen: London, UK, 2017, pp. 1–21. ISSN
431. SCHWARZ, N., THEODORE, A., FUNDERBURG, B., WALDHELM, A., MCKINLEY-BARNARD, S., HUDSON, G. Acute (-)-epicatechin consumption: Effects on local vasodilation following resistance exercise and high-intensity exercise performance. In: *Sports*. 2020, nr. 8, 2, p. 22. ISSN 2075-4663.
432. SALEHI, B., MACHIN, L., MONZOTE, L., SHARIFI-RAD, J., EZZAT, S., SALEM, M., MERGHANY, R., EL MAHDY, N., SIBEL KILIC, C., SYTAR, O., SHARIFI-RAD, M., SHAROPOV, F., MARTINS, N., MARTORELL, M., CHO, W. Therapeutic potential of quercetin: New insights and perspectives for human health. In: *ACS Omega*. 2020, nr. 5, pp. 11849–11872. ISSN 2470-1343.
433. DANESHVAR, P., HARIRI, M., GHIASVAND, R., ASKARI, G., DARVISHI, L., MASHHADI, N., KHOSRAVI-BOROJENI, H. Effect of eight weeks of quercetin supplementation on exercise performance, muscle damage and body muscle in male badminton players. In: *International Journal of Preventive Medicine*. 2013, nr. 4, pp. S53–S57. ISSN: 2008-8213
434. **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. DOI: [10.3390/agronomy11051011](https://doi.org/10.3390/agronomy11051011).
435. 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. DOI: [10.1007/s10967-019-06590-x](https://doi.org/10.1007/s10967-019-06590-x)
436. MARKERT, B., FRÄNZLE, S., WÜNSCHMANN, S. *Chemical Evolution - The biological system of the elements*. 1st ed. Switzerland: Springer International Publishing, 2015. 490 p. ISBN 978-3319143545.
437. MARKERT, B. Establishing of “Reference Plant” for inorganic characterization of different plant species by chemical fingerprinting. In: *Water, Air, & Soil Pollution*. 1992, nr. 64, 3–4, pp. 533–538. ISSN 0049-6979.
438. 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. DOI: [10.1016/j.phytol.2019.10.009](https://doi.org/10.1016/j.phytol.2019.10.009)

439. World Health Organization. WHO monographs on selected medicinal plants, Volume 1; World Health Organization:Geneva, Switzerland, 1999. Available online: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42052/9241545178.pdf?sequence=1> (accessed 12.04.2021)
440. LOZAK, A., SOYTYK, K., OSTAPCZUK, P., FIJAYEK, Z. Determination of selected trace elements in herbs and their infusions. In: *Science of the Total Environment*. 2002, 289, 1-3, pp. 33–40. ISSN 0048-9697.
441. RONČEVIĆ, S., PITAREVIĆ SVEDRUŽIĆ, L., NEMET, I. Elemental composition and chemometric characterization of pyrethrum plant materials and insecticidal flower extracts. In: *Analytical Letters*. 2014, nr. 47, 4, pp. 627–640. ISSN 1532-236X.
442. ARCEUSZ, A., RADECKA, I., WESOLOWKI, M. Identification of diversity in elements content in medicinal plants belonging to different plant families. In: *Food Chemistry*. 2010, nr. 120, pp. 52–58. ISSN 0308-8146.
443. WANG, M., ZHENG, Q., SHEN, Q., GUO, S. The critical role of potassium in plant stress response. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2013, nr. 14, 4, pp. 7370–7390. ISSN 1422-0067.
444. WHITE, P., BROADLEY, M. Calcium in plants. In: *Annals of Botany*. 2003, nr. 92, 4, pp. 487–511. ISSN 0305-7364.
445. HEPLER, P.K. Calcium: a central regulator of plant growth and development. In: *The Plant Cell*. 2005, nr. 17, 8, pp. 2142–2155. ISSN 1040-4651.
446. CHEN, W., HE, ZH. L., YANG, X., MISHRA, S., STOFFELLA, P. Chlorine nutrition of higher plants: progress and perspectives. In: *Journal of Plant Nutrition*. 2010, nr. 33, 7, pp. 943–952. ISSN 0190-4167.
447. DUCU, S., GERGEN, I., ŞTEF, L., HĂRMĂNESCU, M., POP, C., DRUGA, M., BUJANCA, G., POPA, M. Determination of the macro elements content of some medicinal herbs. In: *Animal Science and Biotechnology*. 2010, nr. 4, 1, pp. 122–126. ISSN 1674-9782.
448. KONIECZYSKI, P., WESOOWSKI, M. Water-extractable magnesium, manganese and copper in leaves and herbs of medicinal plants. In: *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 2012, nr. 69, 1, pp. 33–39. ISSN 0001-6837.
449. GUO, W., CHEN, S., HUSSAIN, N., CONG, Y., LIANG, Z., CHEN, K. Magnesium stress signaling in plant: just a beginning. In: *Plant Signaling & Behavior*. 2015, nr. 10, 3, p. e992287. ISSN 1559-2324.
450. NIEVES-CORDONES, M., AL-SHIBLAWI, F., SENTENAC, H. Roles and transport of sodium and potassium in plants. In: *Metal Ions in Life Sciences*. 2016, nr. 16, pp. 291–324. ISSN 1559-0836.
451. HAIDU, D., PÁRKÁNYI, D., MOLDOVAN, R., SAVII, C., PINZARU, I., DEHELEAN, C., KURUNCZI, L. Elemental characterization of Romanian crop medicinal plants by neutron activation analysis. In: *Journal of Analytical Methods in Chemistry*. 2017. 9748413 ISSN 1061-9348.
452. SZENTMIHALYI, K., KERY, A., THEN, M., LAKATOS, B., SANDOR, Z., VINKLER, P. Potassium-sodium ratio for the characterization of medicinal plant extracts with diuretic activity. In: *Phytotherapy Research*. 1998, nr. 12, pp. 163–166. ISSN 0951-418X.
453. ABBASPOUR, N., HURRELL, R., KELISHADI, R. Review on iron and its importance for human health. In: *Journal of Research in Medical Sciences*. 2014, nr. 19, 2, pp. 164–174. ISSN: 1735-1995.
454. DEMOZ, M., KARERU, P., KERIKO, J., GIRMA, B., MEDHANIE, GH., DEBRETSON, S. Profile of trace elements in selected medicinal plants used for the treatment of diabetes in eritrea. In: *The Scientific World Journal*. 2016, nr. 2016, p. 2752836. ISSN 2356-6140.
455. BURNELL, J. The biochemistry of manganese in plants. In: Graham R.D.; Hannam R.J.; Uren N.C. (eds). *Manganese in soils and plants. Developments in plant and soil sciences*. 1988, Springer, Dordrecht.

456. FRASSINETTI, S., BRONZETTI, G., CALTAVUTURO, L., CINI, M., CROCE, C. The role of zinc in life: a review. In: *Journal of Environmental Pathology, Toxicology, and Oncology*. 2006, nr. 25, 3, pp. 597–610. ISSN 7318-898.
457. SCOTT MCCALL, A., CUMMINGS, C., BHAVE, G., VANACORE, R., PAGE-MCCAW, A., HUDSON, B. Bromine is an essential trace element for assembly of collagen IV scaffolds in tissue development and architecture. In: *Cell*. 2014, nr. 157, 6, pp. 1380–1392. ISSN 0092-8674.
458. KABATA-PENDIAS, A. *Trace elements in soils and plants*. Boca Raton: Taylor and Francis, 2011. 548 p. ISBN 9780429192036.
459. MENDEL, R.R., BITTNER, F. Cell biology of molybdenum. In: *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*. 2006, nr. 1763, 7, pp. 621–635. ISSN 0167-4889
460. LIU, D., WANG, X., CHEN, Z. Effects of rare earth elements and REE-binding proteins on physiological responses in plants. In: *Protein & Peptide Letters*. 2012, nr. 9, 2, pp. 198–202. ISSN 0929-8665.
461. ZHANG, CH., LI, Q., ZHANG, M., ZHANG, N., LI, M. Effects of rare earth elements on growth and metabolism of medicinal plants. In: *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2013, nr. B3, pp. 20–24. ISSN 2211-3835.
462. POLECHOŃSKA, L., DAMBIEC, M., KLINK, A., RUDECKI, A. Concentrations and solubility of selected trace metals in leaf and bagged black teas commercialized in Poland. In: *Journal of Food and Drug Analysis*. 2005, nr. 23, 3, pp. 486–492. ISSN 1021-9498.
463. ZENGIN, M., OZCAN, M., CETIN, U., GEZGIN, S. Mineral contents of some aromatic plants, their growth soils and infusions. In: *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2008, nr. 88, 4, pp. 581–589. ISSN 0022-5142.
464. PEREIRA, J., DANTAS, K. Evaluation of inorganic elements in cat's claw teas using ICP-OES and GF AAS. In: *Food Chemistry*. 2016, nr. 196, 1, pp. 331–337. ISSN 0308-8146.
465. SZYMCZYCHA-MADEJA, A., WELNA, M., POHL, P. Elemental analysis of teas and their infusions by spectrometric methods. In: *Trends in Analytical Chemistry*. 2012, nr. 35, pp. 165–181. ISSN 0165-9936.
466. ARPADJAN, S., CELIK, G., TASKESEN, S., GUCER, S. Arsenic, cadmium and lead in medicinal herbs and their fractionation. In: *Food and Chemical Toxicology*. 2008, nr. 46, 8, pp. 871–875. ISSN 0278-6915.
467. 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. ISSN 1221-1451.
468. XU, X.H., SU, Q., ZANG, Z.H. Simultaneous determination of oleanolic and ursolic acid by RP-HPLC in the leaves of *Eriobotrya japonica* Lindl. In: *Journal of Pharmaceutical analysis*. 2012, nr. 2, 3, pp. 238-240. ISSN 2095-1779
469. SINGLETON, V.L., ORTHOFER, R., LAMUELA-RAVENTOS, R.M. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent. In: *Methods in Enzymology*. 1999, nr. 299, pp. 152-178. ISSN 0076-6879
470. HOSU, A., FLOARE-AVRAM, V., MAGDAS, D.A., FEHER, I., INCEU, M., CIMPOIU, C. The influence of the variety, vineyard, and vintage on Romanian white wines quality. In: *Journal of Analytical Methods Chemistry*. 2016, nr. 2016, pp. 1-10. ISSN 1061-9348
471. ZINICOVSCAIA, I., ANIĆIĆ UROŠEVIĆ, M., VERGEL, K., VIERU, E., FRONTASYEVA, M., POVAR, I., DUCA, Gh. Active moss biomonitoring of trace elements with *Sphagnum girgensohnii* in relation to atmospheric bulk deposition: Chisinau case study. In: *Ecological Chemistry and Engineering S*. 2018, nr. 25, 3, pp. 361–372. ISSN 1898-6196
472. ZINICOVSCAIA, I., STURZA, R., GURMEZA, I., VERGEL, K., GUNDORINA, S., DUCA, Gh. Metal bioaccumulation in the soil-leaf-fruit system determined by neutron activation analysis. In: *Journal of Food Measurements and Characterization*. 2018, nr. 13, 1, pp. 592–601. ISSN 2193-4126

473. CIOCARLAN, N., CIOCARLAN, A., DRAGALIN, I., ARICU, A., ZINICOVSCAIA, I., GUNDORINA, S. GC-MS and neutron activation analysis of medicinal *Teucrium L.* species. In: *Progress in Cryogenics and Isotopes Separation*. 2018, nr. 21, 2, pp. 121–128. ISSN 1582-2575
474. PAVLOV, S.S., DMITRIEV, A.YU., FRONTASYEVA, M.V. Automation system for neutron activation analysis at the reactor IBR-2, Frank Laboratory of Neutron Physics, Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia. In: *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 2016, nr. 309, pp. 27–38. ISSN 0236-5731
475. PIQUÉ, N., MIÑANA-GALBIS, D., MERINO, S., TOMÁS, J.M. Virulence factors of *Erwinia amylovora*: In: *International Journal of Molecular Sciences*, 2015, nr. 16, 6, pp. 12836-12854. ISSN 1422-0067
476. BENADA, M., BOUMAAZA, B., BOUDALIA, S., KHALADI, O., GUESSAS, B. Variability of aggressiveness and virulence of *Erwinia carotovora* subsp. *Carotovorum* causing the soft rot on potato tubers in the western of Algeria. In: *International Journal of Plant Biology*, 2018, nr. 9, 1, pp. 52-56. ISSN 2037-0164
477. TAMIR-ARIEL, D., NAVON, N., BURDMAN, S. Identification of genes in *Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria* induced during its interaction with tomato. In: *Journal of Bacteriology*. 2007, nr. 189, 17, pp. 6359-6371. ISSN 0021-9193
478. DENNER, S.S. *Lavandula angustifolia* Miller: English lavender. In: *Holistic Nursing Practice*. 2009, nr. 23, pp. 57–64. ISSN 1550-5138
479. DA PORTO, C., DECORTI, D., KIKIC, I. Flavour compounds of *Lavandula angustifolia* Mill. to use in food manufacturing: Comparison of three different extraction methods. In: *Food Chemistry*. 2009, nr. 112, pp. 1072–1078. ISSN 0308-8146
480. ERLAND, L.A.E., MAHMOUD, S.S. Lavender (*Lavandula angustifolia*) Oils. In: *Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety*; Preedy, V.E. (ed.). Academic Press: Amsterdam, The Netherlands; pp. 501–507.
481. SMIGIELSKI, K., SIKORA, M., MAJEWSKA, M., RAJ, A. The application of essential oils to natural and organic cosmetics. In: *Polish Journal of Cosmetology*. 2008, nr. 11, pp. 89–107. ISSN 1731-0083
482. PRUSINOWSKA, R., SMIGIELSKI, K. Composition, biological activity and therapeutic effects of lavender (*Lavandula angustifolia* Mill.): A review. In: *Herba Polonica*. 2014, nr. 60, pp. 56–66. ISSN 0018-0599
483. SCHINELLA, G.R., GINER, R.M., RECIO, M.C., MORDUJOVICH DE BUSCHIAZZO, P., RIOS, J.L., MANEZ, S. Anti-inflammatory effects of South American *Tanacetum vulgare*. In: *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1998, nr. 50, 9, pp. 1069-1074. ISSN 2042-7158
484. COELHO DE SOUZA, G., HAAS, A.P.S., VON POSER, G.L., SCHAPOVAL, E.E.S., ELISABETSKY, E. Ethnopharmacological studies of antimicrobial remedies in the south of Brazil. In: *Journal of Ethnopharmacology*, 2004, nr. 90, 1, pp. 135-143. ISSN 0378-8741
485. LAHLOU, S., TAHRAOUI, A., ISRAILI, Z., LYOUSSI, B. Diuretic activity of the aqueous extracts of *Carum carvi* and *Tanacetum vulgare* in normal rats. In: *Journal of Ethnopharmacology*. 2007, nr. 110, 3, pp. 458-463. ISSN 0378-8741
486. AMBROŽIČ-DOLINŠEC, J., KOVAČ, M., ZEL, J., CAMLOH, M. Pyrethrum (*Tanacetum cinerariifolium*) from the northern Adriatic as a potential source of natural insecticide. In: *Annales. Series Historia Naturalis*, 2007, nr. 17, 1, pp. 39-46. ISSN 1408-533X
487. SUSURLUK, H., ÇALIŞKAN, Z., GÜRKAN, O., KIRMIZIGÜL, S., GÖREN, N. Antifeedant activity of some *Tanacetum* species and bioassay guided isolation of the secondary metabolites of *Tanacetum cadmeum* ssp. *cadmeum* (Compositae). In: *Industrial Crops and Products*, 2007, nr. 26, 2, pp. 220-228. ISSN 1872-633X

488. XIE, G., SCHEPETKIN, I.A., QUINN, M.T. Immunomodulatory activity of acidic polysaccharides isolated from *Tanacetum vulgare* L. In: *International Immunopharmacology*, 2007, nr. 7, 13, pp. 1639-1650. ISSN 1567-5769
489. COTÉ, H., BOUCHER, M.A., PICHETTE, A., LEGAULT, J. Anti-inflammatory, antioxidant, antibiotic and cytotoxic activities of *Tanacetum vulgare* L. essential oil and its constituents. In: *Medicines*. 2017, nr. 4, 2, pp. 34-42. ISSN 2305-6320
490. BUDANTSEV, A.L., LESIOVSKAIA, E.E. Wild useful plants of Russia. SPCPA: Saint Petersburg, 2001, 663 p. (in Russian).
491. MANTLE, D., EDDEB, F., PICKERING, A.T. Comparison of relative antioxidant activities of British medicinal plant species *in vitro*. In: *Journal of Ethnopharmacology*. 2000, nr. 72, 1-2, pp. 47-51. ISSN 0378-8741
492. BAGCI, E., KURSAT, M., KOSAK, A., GUR, S. Composition and antimicrobial activity of the essential oils of *Tanacetum balsamita* L. subsp. *balsamita* and *T. chiliophyllum* (Fisch. et Mey.) Schultz Bip. var. *chiliophyllum* (Asteraceae) from Turkey. In: *Journal of Essential Oil Bearing Plants*. 2008, nr. 11, 5, pp. 476-484. ISSN 0972060X
493. MASOUDI, S., ABBASSI, J. Antibacterial activity and comparison of the volatile oils of *Tanacetum tenuisectum* (Boiss.) Podl. obtained by three different methods of extraction. In: *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2017, nr. 16, pp. 188-196. ISSN 1735-0328
494. BLAJA, S., LUNGU, L., ARÎCU, A., CIOCÂRLAN, 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.
495. 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.
496. AMORESE, V., DONADU, M., USAI, D., SANNA, A., MILIA, F., PISANU, F., MOLICOTTI, P., ZANETTI, S., DORIA, C. *In vitro* activity of essential oils against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from infected hip implants. In: *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2018, nr. 12, pp. 996–1001. ISSN 1972-2680
497. YAP, P.S.X., KRISHNAN, T., YIAP, B.C., HU, C.P., CHAN, K.-G., LIM, S.H.E. Membrane disruption and anti-quorum sensing effects of synergistic interaction between *Lavandula angustifolia* (lavender oil) in combination with antibiotic against plasmid-conferred multi-drug-resistant *Escherichia coli*. In: *The Journal of Applied Microbiology*. 2014, nr. 116, pp. 1119–1128. ISSN 0021-884
498. YAP, P.S.X., LIM, S.H.E., HU, C.P., YIAP, B.C. Combination of essential oils and antibiotics reduce antibiotic resistance in plasmidconferred multidrug resistant bacteria. In: *Phytomedicine*. 2013, nr. 20, pp. 710–713. ISSN 0944-7113
499. HAJHASHEMI, V., GHANNADI, A., SHARIF, B. Anti-inflammatory and analgesic properties of the leaf extracts and essential oil of *Lavandula angustifolia* Mill. In: *The Journal of Ethnopharmacology*. 2003, nr. 89, pp. 67–81. ISSN 0378-8741
500. DJENANE, D., AIDER, M., YANGUELA, J., IDIR, L., GOMEZ, D., RONCALES, P. Antioxidant and antibacterial effects of *Lavandula* and *Mentha* essential oils in minced beef inoculated with *E. coli* O157:H7 and *S. aureus* during storage at abuse refrigeration temperature. In: *Meat Science*. 2012, nr. 92, pp. 667–674. ISSN 0309-1740
501. ADASZYNSKA-SKWIRZYNSKA, M., SWARCEWICZ, M., DOBROWOLSKA, A. The potential of use lavender from vegetable waste as effective antibacterial and sedative agents. In: *Medicinal Chemistry*. 2014, nr. 4, pp. 734–737. ISSN 1554-8120
502. SHOU-DONG, S., CHANG-XU, C., JI-SHU, Q., MING-HUA, S. Study on antitumor effect of *Lavender angustifolia* extract. In: *The Journal of Food Science and Technology*. 2009, nr. 2, pp. 213–215. ISSN: 2331-513X

503. YAMADA, K., MIMAKI, Y., SASHIDA, Y. Anticonvulsive effects of inhaling lavender oil vapour. In: *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 1994, nr. 17, pp. 359–360. ISSN: 1347-5215
504. JAEGER, S., TROJAN, H., KOPP, T., LASZCZYK, M.N., SCHEFFLER, A. Pentacyclic triterpene distribution in various plants-rich sources for a new group of multi-potent plant extracts. In: *Molecules*. 2009, nr. 14, pp. 2016–2031. ISSN 1420-3049
505. JANICSAK, G., VERES, K., ZOLTAN KAKASY, A., MATHE, I. Study of the oleanolic and ursolic acid contents of some species of the *Lamiaceae*. In: *Biochemical Systematics and Ecology*. 2006, nr. 34, pp. 392–396. ISSN: 0305-1978
506. DUKE, J.A. Handbook of Biologically Active Phytochemicals and Their Activities, 1st ed.; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 1992; p. 208.
507. KUNICKA-STYCZYŃSKA, A., ŚMIGIELSKI, K., PRUSINOWSKA, R., RAJKOWSKA, K., KUŚMIDER, B., SIKORA, M. Preservative activity of lavender hydrosols in moisturizing body gels. In: *Letters in Applied Microbiology*. 2015, nr. 60, pp. 27–32. ISSN 0266-8254
508. 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. ISSN 2248-3799
509. BACZEK, K.B., KOSAKOWSKA, O., PRZYBYL, J.L., PIORO-JABRUCKA, E., COSTA, R., MONDELLO, L., GNIEWOSZ, M., SYNOWIEC, A., WEGLARZ, Z. Antibacterial and antioxidant activity of essential oils and extracts from costmary (*Tanacetum balsamita* L.) and tansy (*Tanacetum vulgare* L.). In: *Industrial Crops and Products*, 2017, nr. 102, pp. 154-163. ISSN 1872-633X
510. CHADWICK, M., TREWIN, H., GAWTHROP, F., WAGSTAFF, C. Sesquiterpenoids lactones: benefits to plants and people. In: *International Journal of Molecular Sciences*, 2013, nr. 14, 6, pp. 12780-12805. ISSN 1422-0067
511. TROMBETTA, D., CASTELLI, F., SARPIETRO, M.G., VENUTI, V., CRISTANI, M., DANIELE, C., SAIJA, A., MAZZANTI, G., BISIGNANO, G. Mechanisms of antibacterial action of three monoterpenes. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005, nr. 49, 6, pp. 2474-2478. ISSN 1098-6596
512. National Committee on Clinical Laboratory Standards (NCCLS) Antimicrobial Susceptibility Standards (ATS) 2003, for M7 (CMI) and M100.
513. MORRIS, G.M., HUEY, R., LINDSTROM, W., SANNER, M.F., BELEW, R.K., GOODSSELL, D.S., OLSON, A.J. Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. In: *Journal of Computational Chemistry*, 2009 nr. 30, 16, pp. 2785-91. ISSN: 0192-8651
514. TROTT, O., OLSON, A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. In: *Journal of computational chemistry*, 2010, nr. 31, pp. 455-461. ISSN 0192-8651

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

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

CIOCĂRLAN Alexandru

Semnătura

Data 21.03.24

CV AUTORULUI

INFORMAȚII PERSONALE Alexandru CIOCÂRLAN



📍 str. Burebista, nr. 38. ap. 27, MD-2002, Chișinău (Moldova)

📞 (+373)22637801

📞 (+373)68989329

✉️ algciocarlan@yahoo.com

Sexul Masculin | Data nașterii 08/03/1971 | Naționalitatea română

EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

2022–Prezent **Cercetător științific coordonator**
Institutul de Chimie al Academiei de Științe a Moldovei
str. Academiei, 3, MD-2028 Chișinău (R Moldova)

www.chem.asm.md

Conferențiar universitar

Universitatea de Stat din Moldova (USM)
Str. Alexei Mateevici 60, MD-2009
Chișinău (R Moldova)

2013–2022 **Cercetător științific superior**
Institutul de Chimie al Academiei de Științe a Moldovei
str. Academiei, 3, MD-2028 Chișinău (R Moldova)

www.chem.asm.md

Tipul sau sectorul de activitate Activități specializate, științifice și tehnice

2017-2020 **Conferențiar universitar**
Universitatea de Stat „Dimitrie Cantemir”
str. Academiei 3/2, MD-2028 Chișinău (R Moldova)

www.edu.asm.md

1993-2000, 2013-2017 **Conferențiar universitar interimar**
Universitatea de Stat din Tiraspol
str. Iablocikin 5, MD-2069 Chișinău (R Moldova)

www.ust.md

Tipul sau sectorul de activitate Educație

2014 **Conferențiar cercetător**
Institutul de Chimie al Academiei de Științe a Moldovei
str. Academiei, 3, MD-2028 Chișinău (R Moldova)

www.chem.asm.md

Tipul sau sectorul de activitate Activități specializate, științifice și tehnice

1999–2013 **Inginer chimist, Cercetător științific stagiar, Cercetător științific**
Institutul de Chimie al Academiei de Științe a Moldovei
str. Academiei, 3, MD-2028 Chișinău (R Moldova)

www.chem.asm.md

Tipul sau sectorul de activitate Activități specializate, științifice și tehnice

EDUCAȚIE ȘI FORMARE

1978-1988 **Studii Medii de Cultură Generală**
Școala Medie de Cultură Generală
s. Mihailovca, r-nul Cimișlia (R Moldova)

1988–1992 **Licență în Biologie și Chimie**

Universitatea de Stat din Tiraspol
str. Iablocikin 5, MD-2069 Chișinău (R Moldova)
www.ust.md

1996–1999 **Doctorat în Chimie**
Institutul de Chimie al Academiei de Științe a Moldovei
str. Academiei, 3, MD-2028 Chișinău (R Moldova)
www.chem.asm.md

2018-2020 **Studii Postdoctorale în Chimie**
Institutul de Chimie al Academiei de Științe a Moldovei
str. Academiei, 3, MD-2028 Chișinău (R Moldova)
www.chem.asm.md

STAGII DE CERCETARE

Iulie-septembrie, 2014 **Cercetător invitat (stagiul de 3 luni)**
Universitatea din Trento,
Trento, Italia.

2010-2013 **Cercetător invitat (stagiul de 3 ani)**
Institutul de Chimie Macromoleculară "Petru Poni"
Iași, România.

2008 **Cercetător invitat (stagiul de 1 an)**
Universitatea din Trento,
Trento, Italia.

mai, 2006 **Cercetător invitat (stagiul de 1 săptămână)**
Institutul de Microbiologie și Virusologie „D. K. Zabolotny,”
Kiev, Ucraina

octombrie, 2005 **Cercetător invitat (stagiul de 2 săptămâni)**
Aqueous and Environmental Geochemistry Group, LMTG, CNRS,
Toulouse, Franța.

februarie-octombrie, 2000 **Cercetător invitat (stagiul de 9 luni)**
Universitatea din Wageningen,
Wageningen, Olanda.

Limba(i) maternă(e) Română

Alte limbi străine cunoscute

	ÎNȚELEGERE		VORBIRE		SCRIERE
	Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	
Engleză	C1	C1	B1	B2	C1
Rusă	C2	C2	C2	C2	C2
Franceză	A1	A2	A1	A1	A2

Niveluri: A1 și A2: Utilizator elementar - B1 și B2: Utilizator independent - C1 și C2: Utilizator experimentat
[Cadru european comun de referință pentru limbi străine](#)

Competențe dobândite la locul de muncă

- **Sinteza:** sinteza derivaților norlabdanici polifuncționali și a analogilor naturali ai acestora prin metode clasice și non-convenționale (fotochimice, electrochimice; iradiere cu microunde, ultrasonare).
- **Tehnici de caracterizare, procesare și interpretare a datelor:** cromatografice (TLC analitică și preparativă, CC, GC, HPLC), spectrometrie de masă (MS), spectroscopie în infraroșu (IR), rezonanță magnetică nucleară (RMN), difracție de raze X pe monocristal (XRD).

AUTOEVALUARE				
Procesarea informației	Comunicare	Creare de conținut	Securitate	Rezolvarea de probleme
Utilizator independent	Utilizator independent	Utilizator independent	Utilizator independent	Utilizator independent

[Competențele digitale - Grilă de auto-evaluare](#)

ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ

Domeniu de cercetare

Chimie organică, chimia compușilor naturali și biologic activi.

Proiecte

- "Oxidarea atmosferică a COV majoritari din uleiurile volatile selectate", EUROCHAMP-2020 TNA Project, CERNESIM; Iași, UAIC, 05.05-19.05.2021
- Noi substanțe cu potențial preventiv și terapeutic în baza compușilor naturali de origine vegetală și a metodelor moderne de sinteză organică. Proiect instituțional aplicativ, membru de proiect, (20.80009.8007.03), 2020-2023.
- Elaborarea metodelor de obținere a terpenoidelor valoroase prin valorificarea resurselor renovabile din R Moldova. Proiect instituțional aplicativ, membru de proiect, (15.817.02.14A), 2015-2019.
- Sinteza dirijată și studiul unor complecși chirali conținând liganzi terpeno-heterociclici (CHIRCOMPTEPHET). Proiect bilateral de cercetare pentru mobilitate Academia de Științe a Moldovei (AȘM)–Autoritatea Națională de Cercetare Științifică (ANCS) (16.80013.16.02.06/Ro), membru de proiect, 2016-2018.
- Design-ul, sinteza dirijată și studiul activității antibacteriene și antitumorale a unor compuși terpenici chirali și a combinațiilor coordinative ale acestora cu metalele de tranziție. Proiect din cadrul Programului de Stat (16.00353.50.04A), membru de proiect, 2016-2017.
- Identificarea și caracterizarea compușilor biologic activi din diferite fructe și plante medicinale Program de schimb academic echivalent între Academia de Științe din România și Academia de Științe a Moldovei, membru de proiect, 2015.
- Sinteza compușilor noi biologic activi cu unități structurale terpenice și heterociclice (SINBIOHETEROTERP). Proiect bilateral RO-MD (13.820.05.12/RoF), conducător de proiect, 2013-2014.
- STREAM (No 264115, FP7-REGPOT-2010-1), Institutul de Chimie Macromoleculară "P. Poni", Iași, România, membru de proiect, 2010-2012.
- PARMA (Plante Alimentari, Aromatice e Medicinali Alpine), Nr. 1585, Universitatea Trento, Italia, membru de proiect, 2008.
- EUROTERP, Universitatea Wageningen, Olanda, membru de proiect, 2000.
- Total and semisynthesis of bioactive terpenoids and steroids (INTAS nr. 96-1109), membru de proiect, 1998-2001.

Brevete

Dețin 6 brevete MD.

Publicații Științifice

5 Publicații didactice, 62 de articole științifice și 85 de rezumate la conferințe.