

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

Cu titlul de manuscris
C.Z.U: 547./-3.057(043.3)

BLAJA SVETLANA

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

143.04-Chimie bioorganică, chimia compușilor naturali și fiziologic activi

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

CHIȘINĂU, 2022

Teza a fost elaborată în cadrul Școlii Doctorale Științe Biologice, Geonomice, Chimice și Tehnologice, Universitatea de Stat din Moldova și Institutul de Chimie

Conducător științific:

ARÎCU Aculina doctor habilitat în științe chimice, conferențiar cercetător, Institutul de Chimie

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

KULCIȚKI Veaceslav doctor habilitat în științe chimice, conferențiar cercetător, Institutul de Chimie - *președinte*;

ARÎCU Aculina doctor habilitat în științe chimice, conferențiar cercetător, Institutul de Chimie - *membre*;

UNGUR Nikon doctor habilitat în științe chimice, conferențiar cercetător, Institutul de Chimie - *referent*;

GUREV Angela doctor în științe chimice, conferențiar universitar, Universitatea Tehnică din Moldova - *referent*;

SUCMAN Natalia doctor în științe chimice, lector universitar, Universitatea de Stat din Comrat - *referent*;


MACAEV Fliur doctor habilitat în științe chimice, profesor cercetător, Institutul de Chimie - *membre*;

GORINCIOI Elena doctor în științe chimice, conferențiar universitar, Universitatea de Stat din Tiraspol - *secretar științific*.

Susținerea va avea loc la data de **5 mai 2022**, ora **14:00**, în Ședința Comisiei de doctorat din cadrul Școlii Doctorale Științe Biologice, Geonomice, Chimice și Tehnologice, Sala Senatului a Universității de Stat din Moldova, blocul de studii A, str. Academiei 3/2, Chișinău. (<http://www.usm.md>)

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

Rezumatul a fost expediat la data de 31 martie, 2022

Secretar științific al Consiliului științific specializat,  **GORINCIOI Elena**
Dr. în șt. chimice, conf. univ.

Conducător științific,
Dr. hab. în șt. chimice, conf. cerc.



ARÎCU Aculina

Autor



BLAJA Svetlana

(© BLAJA Svetlana, 2022)

CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII.....	4
1. METODE DE SINTEZĂ ȘI ACTIVITATEA BIOLOGICĂ A UNOR COMPUȘI CU FRAGMENT TIOSEMICARBAZONIC, 1,3-TIAZOLIC, 1,3,4-TIADIAZOLIC ȘI BENZOTIAZOLIC.....	7
2. SINTEZA ȘI ACTIVITATEA ANTIMICROBIANĂ A COMPUȘILOR DI-, TRI-, TETRA- ȘI PENTANORLABDANICI CU UNITĂȚI STRUCTURALE TIOSEMICARBAZONICE.	7
2.1.Sinteza compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice.....	7
2.1.1. Utilizarea metodelor neconvenționale în sinteza esterilor metilici biciclohomofarnesenici - intermediari valoroși în sinteza compușilor norlabdanici.....	8
2.1.2. Sinteza compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice reieșind din cetone.....	12
2.1.3. Sinteza compușilor tetranorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice pornind de la acizi.....	15
2.2.Utilizarea compușilor norlabdanici cu fragment tiosemicarbazonic în calitate de liganzi ...	15
2.3.Metode de sinteză ale compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice.....	18
2.4.Activitatea antimicrobiană a compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice.....	18
3. SINTEZA ȘI ACTIVITATEA ANTIMICROBIANĂ A COMPUȘILOR DI-, TRI-, TETRA- ȘI PENTANORLABDANICI CU FRAGMENTE 1,3-TIAZOLICE, 1,3,4-TIADIAZOLICE ȘI BENZOTIAZOLICE.....	19
3.1.Sinteza compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice....	19
3.2.Sinteza compușilor tetranorlabdanici cu unități structurale 1,3,4-tiadiazolice.....	22
3.3.Sinteza compușilor tetranorlabdanici cu fragmente benzotiazolice.....	23
3.4.Metode de sinteză ale compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice, 1,3,4-tiadiazolice și benzotiazolice.	26
3.5.Activitatea antimicrobiană a compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice, 1,3,4-tiadiazolice și benzotiazolice.....	26
CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI	27
BIBLIOGRAFIE inclusiv LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI.....	29
ADNOTARE.....	32
SUMMARY.....	33
АННОТАЦИЯ.....	34

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța temei abordate

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

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

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

Pe parcursul ultimilor ani în Laboratorul „*Chimia Compușilor Naturali și Biologic Activi*” al Institutului de Chimie au fost elaborate mai multe metode de sinteză a compușilor cu schelet combinat, conținând unități structurale terpenice și heterociclice.

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

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

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

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

În calitate de materie primă pentru cercetările efectuate a fost utilizată diterpenoida labdanică – (-)-sclareol, izolată din deșeurile provenite din producerea uleiului volatil de Salvie tămâioasă (*Salvia sclarea* L.).

Scopul lucrării

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

Obiectivele cercetării

- Sinteza esterilor metilici biciclohomofarnesenici din sclareolida comercială accesibilă, prin utilizarea metodelor neconvenționale: iradierea cu microunde, electrooxidare și fotooxidare sensibilizată.
- Sinteza compușilor di- și trinorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice pornind de la cetonele intermediare, ulterior transformate prin reacția de heterociclizare în compuși di- și trinorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice.
- Obținerea compușilor tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice și 1,3-tiazolice folosind în calitate de produs inițial esterul metilic al acidului 13,14,15,16-tetranorlabd-8(9)-en-7-oxo-12-oic și drim-8(9)-en-7-ona.
- Sinteza combinațiilor coordinative chirale cu utilizarea în calitate de liganzi a compușilor norlabdanici funcționalizați cu unitate structurală tiosemicarbazonică.
- Sinteza compușilor tetranorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice, 1,3-tiazolice și 1,3,4-tiadiazolice, pornind de la acidul 13,14,15,16-tetranorlabd-6(7),8(9)-dien-12-oic.
- Obținerea compușilor tetranorlabdanici ce conțin unități structurale benzotiazolice folosind în calitate de substrat acizii terpenici, cu utilizarea amidelor și tioamidelor în calitate de compuși intermediari.

- Determinarea structurii compușilor noi obținuți aplicând metode fizico-chimice de analiză cum ar fi: IR; ^1H , ^{13}C , ^{15}N RMN spectroscopia; spectrometria de masă și prin metoda difracției cu raze X pe monocristal.
- Testarea compușilor noi obținuți la activitatea antimicrobiană pe tulpini de fungi și specii de bacterii.

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

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese

Metodologia cercetării include atât metode cunoscute, cât și metode netriviiale, cum ar fi metodele de sinteză prin iradiere cu microunde, electrooxidare și fotooxidare sensibilizată. Toate etapele planificate au ca scop elaborarea metodelor eficiente de obținere a compușilor norlabdanici polifuncționalizați.

Activitatea antimicrobiană a compușilor noi sintetizați a fost testată *in vitro* pe cinci tulpini de fungi (*Aspergillus niger*, *Fusarium solani*, *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium frequentans*, *Alternaria alternata*) și două specii de bacterii, Gram-negative *Pseudomonas aeruginosa* și Gram- pozitive *Bacillus sp.* prin metoda diluțiilor consecutive în mediul agarizat.

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

Valoarea aplicativă a lucrării

A fost testată activitatea antimicrobiană a cincizeci de compuși chirali noi pe cinci tulpini de fungi și două specii de bacterii. Patru dintre compușii raportați au prezentat o activitate

antimicrobiană pronunțată. De aceste elaborări pot fi interesate firmele farmaceutice, care produc medicamente ce conțin compuși biologic activi chirali, locul cărora îl pot ocupa derivații norlabdanici.

Implementarea rezultatelor științifice

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

Publicații la tema tezei

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

Volumul și structura lucrării

Materialul tezei este expus pe 148 pagini, inclusiv 72 figuri și 5 tabele. Lucrarea este structurată în 3 capitole, introducere, rezumatul tezei în 3 limbi, lista abrevierilor, sinteza literaturii de specialitate, 2 capitole de bază, concluzii generale și recomandări, 197 referințe bibliografice, declarația privind asumarea răspunderii și CV-candidatului.

Conținutul tezei:

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

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

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

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

În ultimii ani se acordă o atenție deosebită sintezei compușilor biologic activi cu schelet combinat, în special a celor ce conțin fragmente terpenice și heterociclice. Compușii cu unități

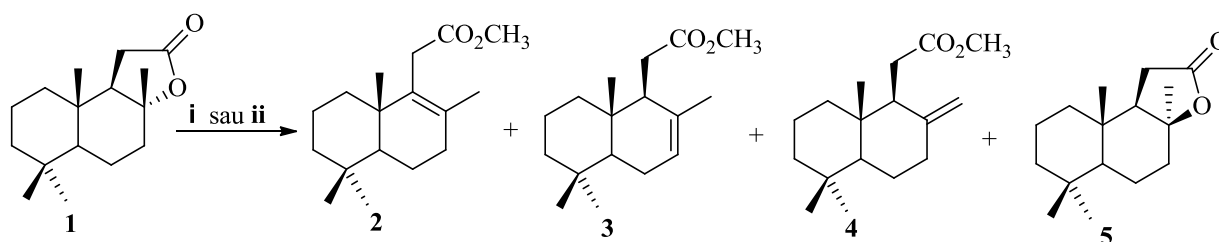
structurale tiosemicarbazonice, de asemenea posedă un șir de activități biologice, inclusiv antitumorală, antifungică, antibacteriană, antivirală, antimalarică, etc. În literatura științifică de specialitate sunt puține informații despre sinteza compușilor terpenici cu unități structurale tiosemicarbazonice și evaluarea biologică a acestor compuși. Acest lucru ne-a determinat să realizăm sinteze ale compușilor norlabdanici polifuncționalizați, și anume a celor cu unități structurale tiosemicarbazonice.

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

Metodele neconvenționale cum ar fi: iradierea cu microunde, ultrasonarea, transformările electrochimice și fotochimice aparțin chimiei verzi și oferă multe avantaje. Aceste metode deseori conduc la rezultatele dorite prin mecanisme nespecifice, mărirea randamentelor de reacție, reducerea costului și excluderea utilizării reagenților sau formarea produselor secundare toxice. În literatura de specialitate sunt descrise mai multe exemple de utilizare reușită a metodelor neconvenționale în sinteza compușilor noi din diverse clase [1].

În acest subcapitol este descrisă o metodă eficientă de sinteză a esterilor metilici biciclohomofarnesenici **2-4** din sclareolida **1**, prin iradiere cu microunde, și studiul comparativ al acesteia cu reacția de transesterificare-deshidratare clasică, denumită și metoda Stoll și Hinder.

Reacția de transesterificare-deshidratare, propusă pentru prima dată de autorii menționați, constă în tratarea a (+)-sclareolidei **1** cu acid sulfuric în metanol cu formarea amestecului compus din doi esteri metilici izomerici ai acizilor biciclohomofarnesenici **2** și **3** [2]. Mai târziu s-a constatat, că în rezultatul izomerizării lactonei **1** se obține un amestec format din trei esteri **2-4**, într-un raport de 6:3:1 (conform datelor analizei GC-MS și RMN), cu un randament total de 96% și o cantitate mică de izolactonă **5** (Fig. 2.1) [1].



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

Fig. 2.1. Schema de sinteză a esterilor metilici biciclohomofarnesenici **2-4** din (+)-sclareolida **1**

Într-o altă metodă de sinteză a esterilor **2-4** din lactona **1** s-au folosit rășinile schimbătoare de ioni (*Amberlite 15*) [3]. În același scop a fost folosit și catalizatorul sulfocationit de tip (*Ku-22*) în reacția de transesterificare-deshidratare a lactonei **1** în metanol, care după 7 ore a condus la

formarea esterilor metilici biciclohomofarnesenici **2-4**, într-un raport de 12:6:1. Aceeași reacție realizată într-un amestec format din metanol/heptan a oferit un amestec în care raportul de izomeri este de 2:1:7 [4].

Tabelul 2.1. Rezultatele analizei GC-MS a amestecurilor de esteri metilici biciclohomofarnesenici 2-4

Refluxarea îndelungată a (+)-sclareolidei **1** cu acid în metanol prezintă principalul dezavantaj al metodei Stoll și Hinder [2]. În scopul eficientizării metodei, a fost realizată

Timpul de reacție, (ore) Stoll și Hinder	Compușii, raportul (%)			Timpul de reacție, (min) MW	Compușii, raportul (%)		
	2	3	4		2	3	4
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				

reacția de transesterificare-deshidratare a (+)-sclareolidei **1** la iradiere cu microunde timp de 30 minute, cu formarea compușilor **2-4**, cu un randament total de 95%.

Totodată a fost realizat un studiu al dinamicii de formare a esterilor **2-4** prin metoda clasică și determinat raportul dintre esteri folosind metoda GC-MS (Tabelul 2.1) [5].

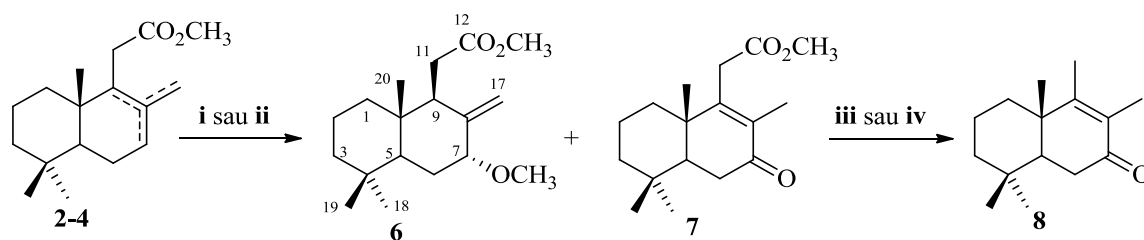
Trebuie de menționat, că la începutul reacției de transesterificare-deshidratare a (+)-sclareolidei **1** prin metoda Stoll și Hinder, este favorizată formarea izomerului trisubstituit **3**. Izomerii tetrasubstituit **2** și exociclic **4** se obțin cu randamente mai mici. În timpul reacției raportul lor se schimbă în 15:5:3, randamentul izomerului **2** crește, iar cel a izomerului **3** scade de două ori. Izomerul **4** este un produs minor al reacției, randamentul acestuia variază de la 7.10% până la 1.53%. Este de remarcat faptul că în cazul dat au fost detectate doar urme de izolactonă **5**.

În cazul reacției de transesterificare a (+)-sclareolidei **1** asistată de microunde raportul esterilor în amestec este de 3:11:5. Izomerul majoritar izolat din produsul de reacție conform analizei GC-MS s-a dovedit a fi cel trisubstituit **3** (55.79%), urmat de izomerul exociclic **4** (24.32%) și cel tetrasubstituit **2** (14.78%), iar după 30 minute începe descompunerea produșilor de reacție [5].

Autorii lucrării [6] au realizat sinteza esterului metilic al acidului 7-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8(9)-en-12-oic **7** cu un randament de 38%, prin oxidarea amestecului de esteri **2-4** cu dicromat de potasiu cu decarboxilarea ulterioară a acestuia în drim-8(9)-en-7-ona **8**.

Mai târziu, a fost propusă o altă metodă de sinteză a cetoesterului **7**, și anume electrooxidarea anodică a amestecului de esteri metilici **2-4** cu perclorat de litiu în metanol, folosind electrozi de grafit. În urma acestei transformări s-a obținut cetoesterul **7** cu un randament de 63%, și metoxiesterul **6**, compus minor, cu un randament de 6% (Fig. 2.2). Compușii **7** și **8** se obțin doar pe cale sintetică, deoarece cetoesterul **7** n-a fost identificat în surse naturale, iar

drimenona **8** în cantități foarte mici [7].



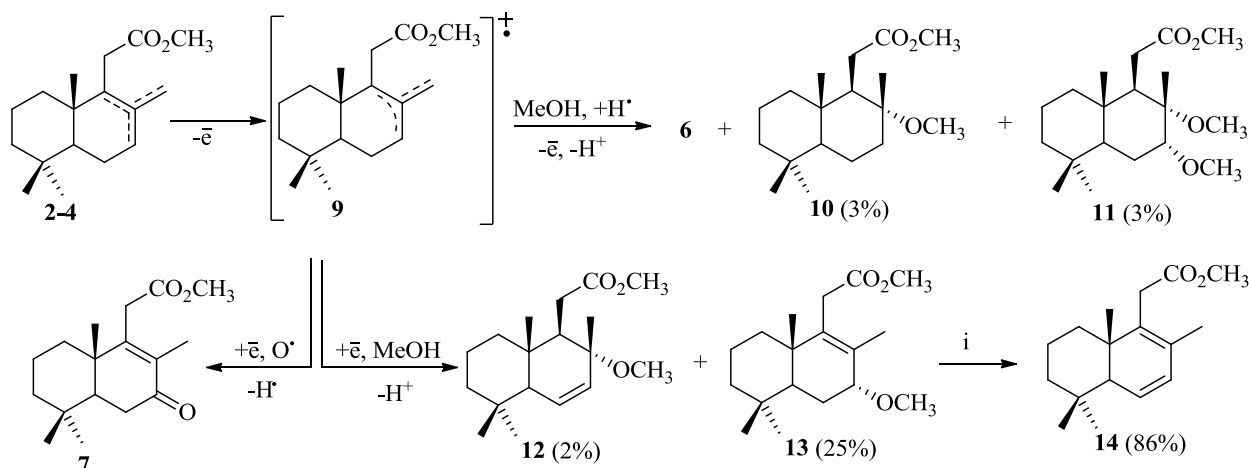
Reagenți și condiții de reacție: **i.** $K_2Cr_2O_7$, MeOH, Δ , 12 ore; **ii.** $LiClO_4$, MeOH, \bar{e} , 3 ore;

iii. KOH, EtOH, Δ , 3 ore; **iv.** KOH, EtOH, MW, 1.5 ore.

Fig. 2.2. Schema de sinteză a cetoesterului **7** și drimenonei **8**

Compușii **7** și **8** reprezintă niște intermediari valoroși pentru realizarea căilor eficiente de sinteză a derivaților norlabdanici polifuncționalizați. Utilizarea metodei de iradiere cu microunde a permis realizarea rapidă a reacției de decarboxilare a cetoesterului **7** cu formarea drimenonei **8**, cu un randament total de 92% (Fig. 2.2) [8].

Analiza cromatografică (CSS și GC-MS) a amestecului de reacție rezultat din electrooxidarea esterilor metilici **2-4** a arătat formarea unui amestec complex de substanțe. De aceea, s-a decis realizarea unui studiu amplu asupra compoziției chimice a compușilor formați. În rezultat au fost izolați și caracterizați compușii cunoscuți **6** și **7** și o serie de compuși minori norlabdanici noi **10-13** (Fig. 2.3) [5].



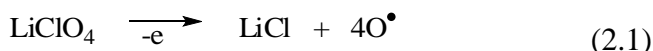
Reagenți și condiții de reacție: **i.** H_2SO_4 , THF, t.c., 24 ore.

Fig. 2.3. Schema de sinteză a compușilor **10-13**, izolați din produsul de electrooxidare a amestecului de esteri **2-4**

Este bine cunoscut faptul că oxidarea anodică ale olefinelor, inclusiv a celor terpenice decurge printr-un cation radical intermediar generat prin eliminarea anodică a unui electron din sistemul π electronic olefinic [9, 10]. Olefinele ce conțin cel puțin un hidrogen alilic participă în reacția de substituție alilică în care solvenul este un nucleofil.

În acest studiu, la prima etapă amestecul de esteri metilici **2-4** pierde un electron și generează un cation radical **9** ca o specie reactivă. În continuare, interacțiunea sa cu metanolul ca nucleofil este însoțită de o serie de aditii/eliminări a electronilor, radicalilor sau ionilor și conduce la produșii de substituție alilică **10-13** care au fost izolați și caracterizați.

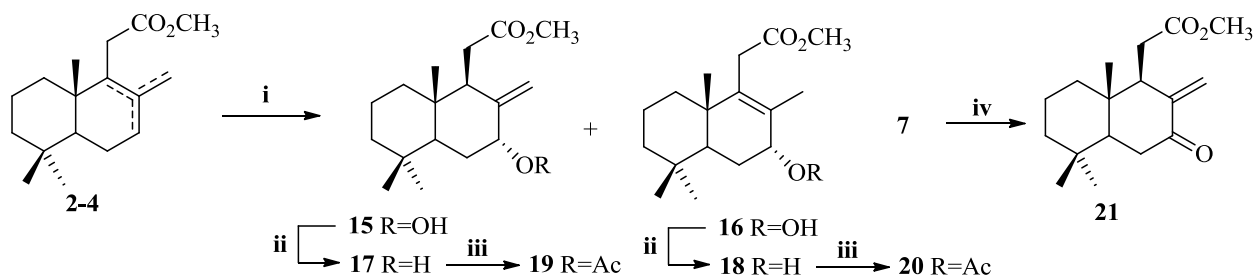
Cu referință la cetoesterul **7** se poate presupune că acesta este un produs de oxidare alilică a izomerului **2**. Percloratul de litiu este un agent de oxidare puternic și în aceste condiții reducerea sa decurge în corespundere cu ecuația 2.1, cu formarea oxigenului atomic.



Durata de viață a acestei specii înalte active este suficientă pentru a ataca poziția alilică a cation/radicalului **9** și a cauza oxidarea lui prin câteva stări intermediare (Fig. 2.3) [5].

Datorită conținutului ridicat de metoxiester **13**, nevalorificat până în prezent, s-a decis utilizarea acestuia în obținerea dienesterului **14**, un intermediar valoros în sinteza compușilor norlabdanici polifuncționalizați [8]. Reacția a fost realizată în tetrahidrofuran acidulat cu H₂SO₄ concentrat, în urma acesteia s-a obținut dienesterul **14** cu un randament de 86% [5], iar datele sale spectrale corespund cu cele descrise în lucrarea [11].

Esterii metilici **2-4** au fost supuși reacției de fotooxidare sensibilizată în prezența fotosensibilizatorului - *meso*-tetrafenilporfirina în clorură de metilen anhidră, cu formarea hidroperoxizilor **15** și **16**, cu randamente de 77% și 9%, respectiv (Fig. 2.4) [5].



Reagenți și condiții de reacție: **i.** O₂, TPP, hv, CCl₄, t.c.; **ii.** Tiouree, MeOH, 0°C până la t.c.;

iii. Py, Ac₂O, t.c.; **iv.** PCC, CH₂Cl₂, AcOH (gl.), site moleculare 3Å, t.c.

Fig. 2.4. Reacția de fotooxidare sensibilizată a amestecului de esteri 2-4

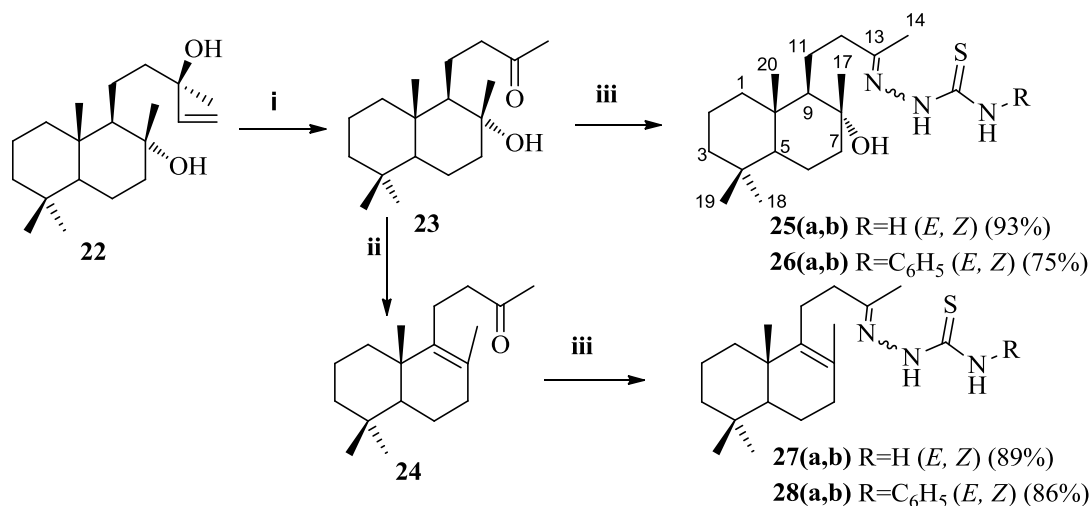
În continuare hidroperoxizii **15** sau **16** au fost reduși cu tiouree în metanol, cu formarea alcoolilor **17** și **18**, cu randamente de 96% și 94%, respectiv. Alcoolii **17** și **18** obținuți anterior au fost acetilați cu anhidrida acetică în piridină anhidră, cu formarea acetatilor **19** și **20**, cu randamente de 98% și 97%, respectiv. Oxidarea alcoolilor **17** și **18** cu cromilcromat de piridiniu (PCC), în prezența sitelor moleculare 3Å și acidului acetic glacial în clorură de metilen conduce la formarea cetoesterilor **7** și **21**, obținuți cu același randament de 98% [5].

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

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

Compușii cu unități structurale tiosemicarbazonice posedă un șir de activități biologice, inclusiv antitumorală, antifungică, antibacteriană, antivirală, antimalarică, etc. [12, 13]. Pentru obținerea compușilor norlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice prin intermediul reacției de cuplare, în calitate de compuși inițiali pot fi utilizate atât cetonele cât și acizii.

Ca materie primă pentru obținerea compușilor dinorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice a fost utilizată diterpenoida labdanică naturală (-)-sclareol **22**, care a fost supusă unei degradări oxidative cu permanganat de potasiu în acetona, pentru a se obține 8 α -hidroxi-15,16-dinorlabd-13-ona **23** cu randament de 90%. Tratarea hidroxiketonei **23** cu trimetilsililmetansulfonat (MeSO₃SiMe₃) în acetonitril, a dus la formarea 15,16-dinorlabd-8(9)-en-13-onei **24** cu un randament de 80% (Fig. 2.5).

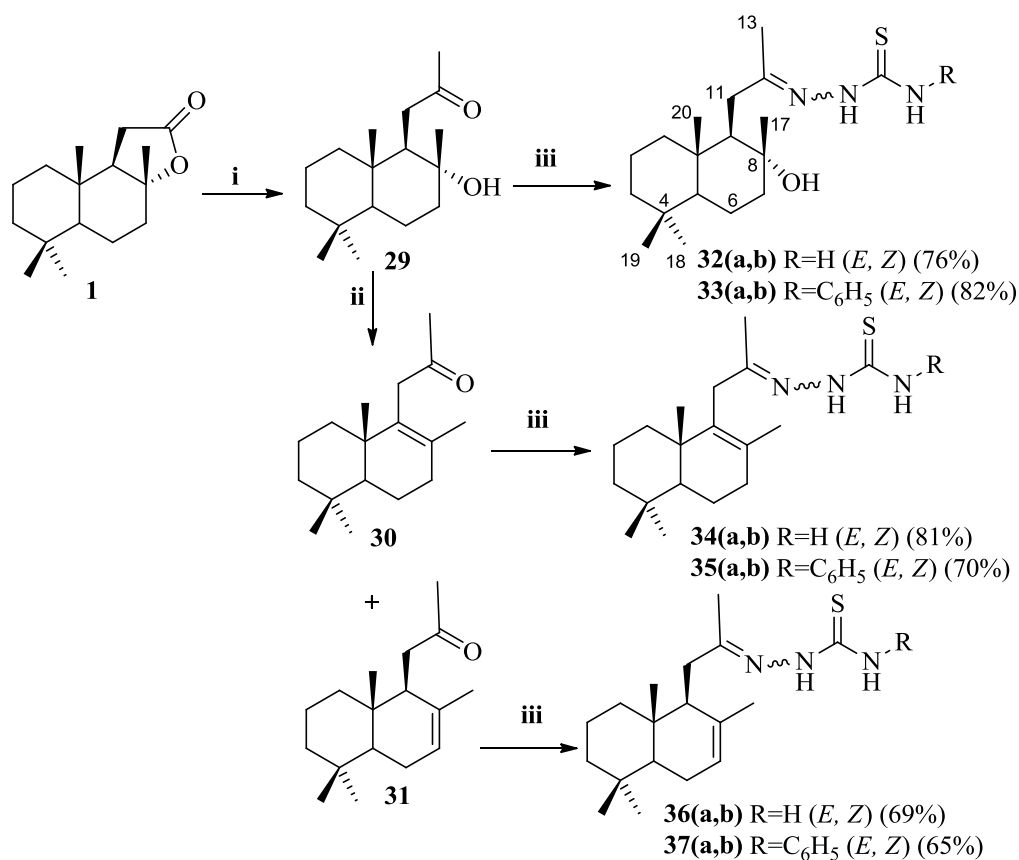


Reagenți și condiții de reacție: **i.** KMnO₄, acetona, t.c., 4 ore, 90%; **ii.** MeSO₃SiMe₃, MeCN, t.c., 15 min, 80%; **iii.** NH₂NHCSNH₂ sau NH₂NHCSNHC₆H₅, EtOH, 8-24 ore, 60-80°C.

Fig. 2.5. Schema de sinteză a compușilor dinorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice 25a,b-28a,b

În continuare au fost realizate reacțiile de cuplare a hidroxiketonei **23** și a cetonei nesaturate **24** cu tiosemicarbazida și 4-feniltiosemicarbazida, într-un raport molar de 1:1.1 în etanol, cu formarea tiosemicarbazonelor **25a,b-28a,b** dinorlabdanice izomere [14, 16-20].

Sintezele compușilor trinorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice au fost realizate în bază de sclareolidă **1**. La tratarea lactonei **1** cu metil-litiu în eter, într-un raport molar de 1:2 s-a obținut 8 α -hidroxi-14,15,16-trinorlabd-12-ona **29**. În continuare a fost realizată deshidratarea hidroxiketonei **29** cu trimetilsililmetansulfonat în acetonitril, cu formarea 14,15,16-trinorlabd-8(9)-en-13-inei **30** și 14,15,16-trinorlabd-7(8)-en-13-inei **31**, în raport de 4:1 și un randament total de 91%. Separarea compușilor a fost realizată prin cromatografia pe coloană cu silicagel (Fig. 2.6). Hidroxiketona **29** și cetonile nesaturate **30** și **31** au fost supuse reacției de cuplare cu tiosemicarbazida și 4-feniltiosemicarbazida în alcool etilic cu formarea compușilor trinorlabdanici cu fragment tiosemicarbazonic **32a,b-37a,b**. Fiecare din aceste tiosemicarbazone reprezintă niște amestecuri formate din doi izomeri inseparabili cromatografic [14-16].

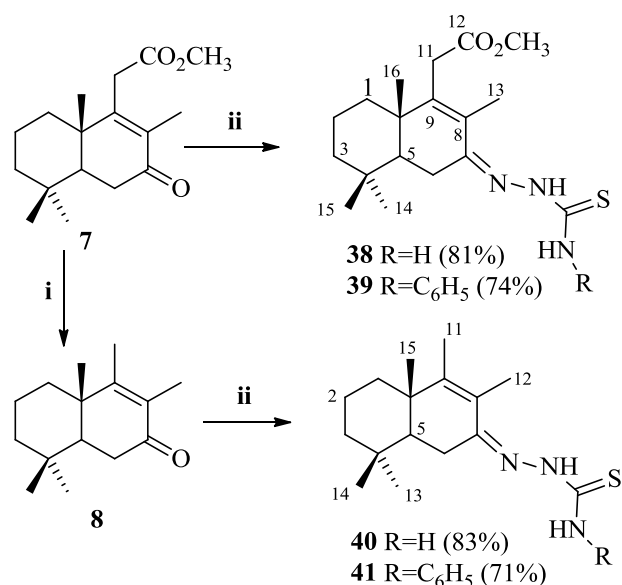


Reagenți și condiții de reacție: **i.** CH₃Li, Et₂O, t.c., 15 min, 65%; **ii.** MeSO₃SiMe₃, MeCN, t.c., 15 min, 91%; **iii.** NH₂NHCSNH₂ sau NH₂NHCSNHC₆H₅, EtOH, 8-24 ore, 60-80°C.

Fig. 2.6. Schema de sinteză a compușilor trinorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice 32a,b-37a,b

După cum a fost menționat anterior cetoesterul **7** a fost obținut din (+)-sclareolida **1** în două etape, folosind metode neconvenționale: iradierea cu microunde și electrooxidarea (Fig. 2.2) [5]. Iar drim-8(9)-en-7-ona **8** a fost obținută prin reacția de saponificare-decarboxilare a cetoesterului **7** cu hidroxid de potasiu în alcool etilic. Esterul metilic al acidului 13,14,15,16-

tetranorlabd-8(9)-en-7-oxo-12-oic **7** și drim-8(9)-en-7-ona **8** au fost supuși reacției de cuplare cu tiosemicarbazida și 4-feniltiosemicarbazida în etanol cu formarea compușilor tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice **38-41** (Fig. 2.7) [14, 16].



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

Fig. 2.7. Schema de sinteză a compușilor tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice 38-41

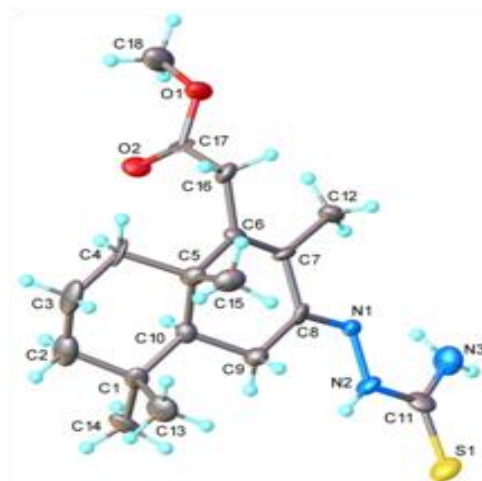
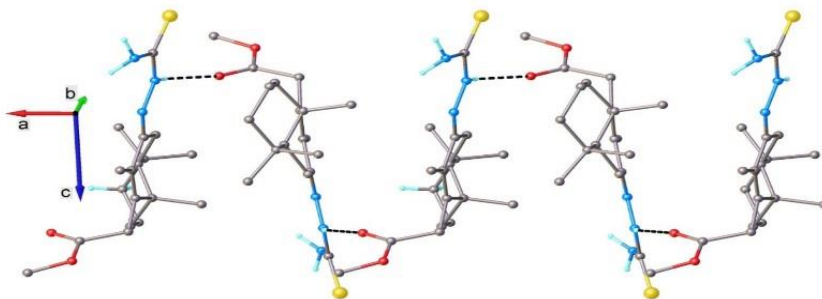


Fig. 2.8. Structura moleculară a tiosemicarbazonei tetranorlabdanice 38. Elipsoizii termici sunt reprezentați la nivel de 40% probabilitate

Structura și stereochemia compusului **38** a fost definitiv confirmată prin metoda difracției cu raze X pe monocristal. Compusul cristalizează în grupul spațial Sohnke $P2_12_12_1$ al sistemului ortorombic și are o structură moleculară. Partea asimetrică a celulei elementare este constituită dintr-o moleculă neutră în formă enantiomeric pură după cum este arătat în Fig. 2.8.

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

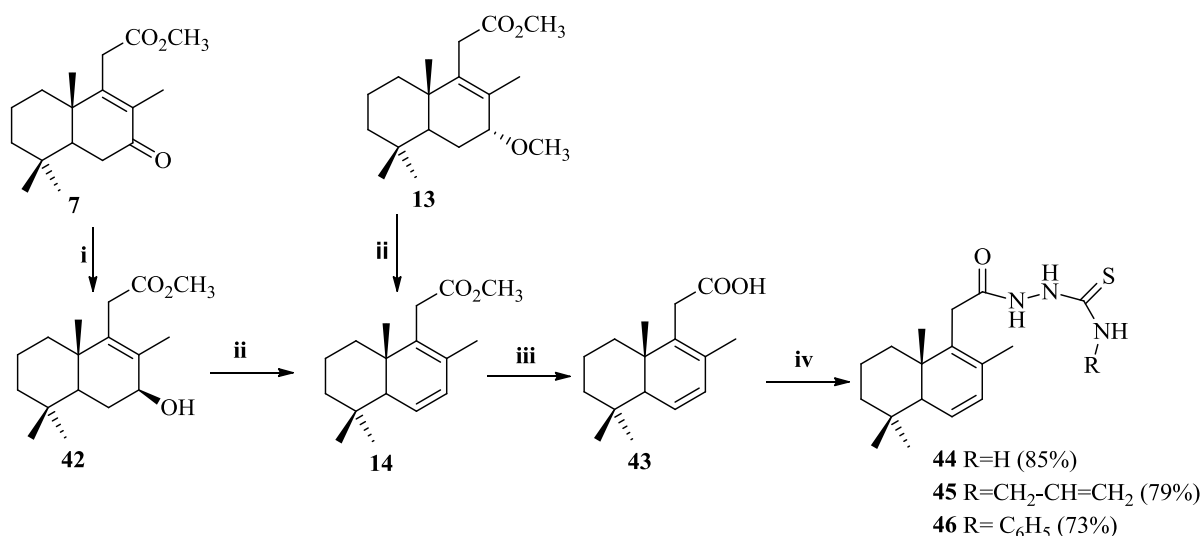


Parametrii legăturii de H: N2-H...O2 (Å, °) [N2-H 0.86, H...O2 2.39, N2...O2(x-0.5, -y-0.5, -z-1) 3.183(10), ∠ N2HO2 153.2]

Fig. 2.9. Rolul legăturilor de hidrogen în formarea lanțurilor supramoleculare (1D) în structura cristalină a compusului 38

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

Există două metode clasice de obținere a dienesterului **14**. Prima cale constă în reducerea esterului metilic **7** cu borohidruza de sodiu (NaBH_4) în prezența clorurii de ceriu (III) heptahidrat ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) în metanol, cu formarea hidroxiesterului **42** cu un randament de 97%. În continuare hidroxiesterul **42** a fost supus reacției de deshidratare cu H_2SO_4 conc. în tetrahidrofuran, obținându-se esterul metilic **14**, cu un randament de 89%. Cea de-a doua cale include tratarea directă a metoxiesterului **13** cu H_2SO_4 conc. în tetrahidrofuran, în acest caz randamentul dienei **14** constituie 86%. În continuare acidul 13,14,15,16-tetranorlabd-6(7),8(9)-dien-12-oic **43** a fost obținut prin saponificarea esterului **14**, cu KOH în etanol, randamentul fiind de 96%.



Reagenți și condiții de reacție: **i.** $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH, NaBH_4 , t.c., 0,5 ore, 97%; **ii.** THF, H_2SO_4 conc., t.c., 24 ore, 86%, 89%; **iii.** EtOH, KOH, 50°C, 3 ore, 96%. **iv.** $\text{NH}_2\text{NHCSNH}_2$, $\text{NH}_2\text{NHCSNHCH}_2\text{-CH=CH}_2$ sau $\text{NH}_2\text{NHCSNHC}_6\text{H}_5$, EDCI, CH_2Cl_2 , t.c., 24 ore.

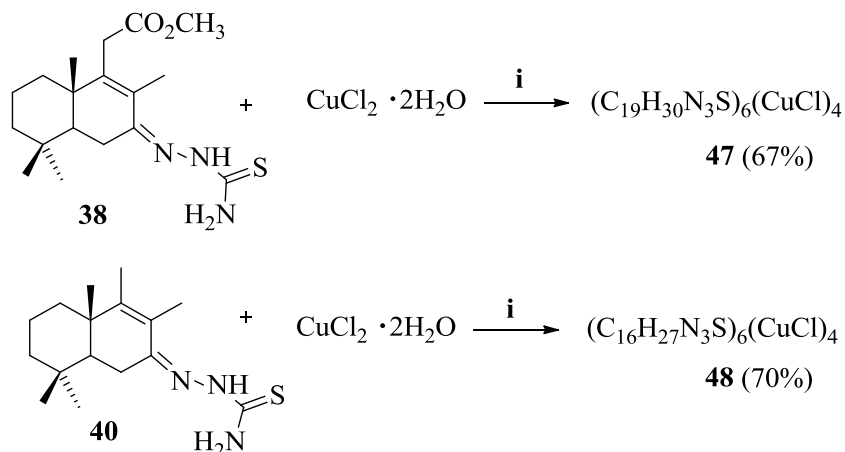
Fig. 2.10. Schema de sinteză a compușilor tetranorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice 44-46

Acidul dienic **43** a fost supus reacției de cuplare cu tiosemicarbazida, 4-aliltiosemicarbazida sau 4-feniltiosemicarbazida în prezența 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbodiimidei (EDCI) în clorură de metilen, cu formarea a trei compuși cu schelet combinat tetranorlabdanic și tiosemicarbazonic **44-46** (Fig. 2.10).

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

Compușii biologic activi, utilizați în calitate de liganzi, fiind incluși în compoziția complexilor metalici sporesc esențial eficiența lor. Exemplu în acest sens pot servi tiosemicarbazonele și complexii lor cu metalele de tranziție, aceștia fiind printre cei mai studiați compuși datorită utilizărilor lor terapeutice numeroase: antimicrobiană, antitumorală, fungicidă

sau bactericidă [20, 21]. Tiosemicarbazonele **38** și **40** au fost supuse reacției de complexare cu sarea $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ într-un raport molar de (2:1), în metanol, la agitare, la temperatura de 50°C timp de o oră, cu formarea complexelor $(\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{S})_6(\text{CuCl})_4$ **47** ($\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S})_6(\text{CuCl})_4$ **48** cu randamente de 67% și 70%, respectiv (Fig. 2.11).



Reagenți și condiții de reacție: i. $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, MeOH, 50°C , o oră, **47** și **48**.

Fig. 2.11. Schema de complexare a compușilor tetra- și pentanorlabdanici cu fragment tiosemicarbazonic cu sarea $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Structura și stereochemia complexului **48** a fost definitiv confirmată prin metoda difracției cu raze X pe monocristal (Fig. 2.12). Compusul cristalizează în grupul spațial Sohnke $P1$ al sistemului triclinic. Cristalul are o structură moleculară formată din două entități (A și B), chimic identice dar cristalografic independente, de molecule complexe tetranucleare având compoziția $[\text{Cu}_4\text{Cl}_4(\text{HL})_6]$, unde HL reprezintă ligandul **40**. Partea asimetrică a celulei elementare mai conține trei molecule de DMF și trei molecule de apă încât compoziția chimică este în conformitate cu formarea speciei: $[\text{Cu}_4\text{Cl}_4(\text{HL})_6] \cdot 3\text{DMF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Structura moleculară a compusului complex $[\text{Cu}_4\text{Cl}_4(\text{HL})_6]$ este reprezentată în Fig. 2.12.

Molecula complexă este formată dintr-un nucleu tetranuclear $[\text{Cu}_4\text{Cl}_4\text{S}_6]$ (Fig. 2.13), în care fiecare ion de cupru(I) are o înconjurare ClS_3 cu o geometrie tetraedrică slab distorsionată. Cei patru atomi de cupru sunt legați prin șase atomi de sulf ca atomi donori de tip bidentat-punte proveniți de la șase liganzi neutri HL [22]. Distanțele $\text{Cu}\dots\text{Cu}$ variază în

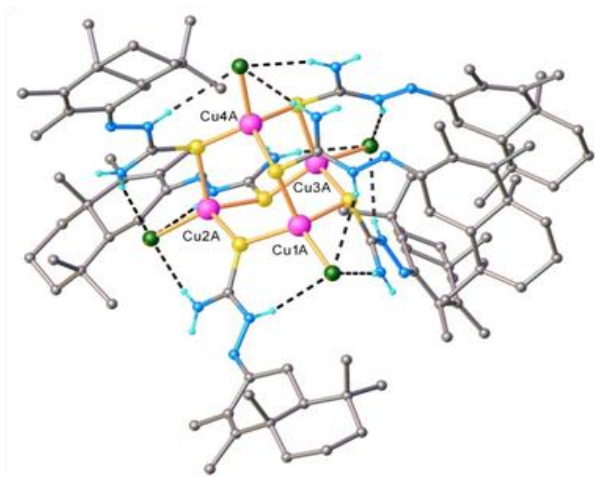


Fig. 2.12. Structura moleculară a complexului **48 $[\text{Cu}_4\text{Cl}_4(\text{HL})_6]$ (molecula asimetrică A). Atomii de H legați cu atomii de C sunt omiși pentru claritate**

limitele 3.722(7) – 3.924(7) Å. Este de menționat, că structura moleculară a complexului este stabilizată de o serie de legături intramoleculare de hidrogen de tip N-H...Cl (Fig.2.12).

În cercetările descrise anterior în calitate de liganzi s-au utilizat compușii tetra- și pentanorlabdanici cu fragmentul tiosemicarbazonic plasat în poziția C₇ a ciclului B. În continuare, în calitate de ligand s-a studiat compusul trinorlabdanic **32a,b** cu fragmentul tiosemicarbazonic situat în catena laterală. S-a stabilit, că în acest caz complexarea cu sarea CuCl₂·2H₂O, în aceleași condiții, decurge în alt mod decât în cazul liganzilor cu fragment tiosemicarbazonic situat în poziția C₇ a ciclului B. Pentru a confirma formarea acestor complecși, compusul **32a,b** a fost supus reacției de complexare și cu alte săruri ale metalelor de tranziție: Cu(CH₃COO)₂, Ni(CH₃COO)₂.

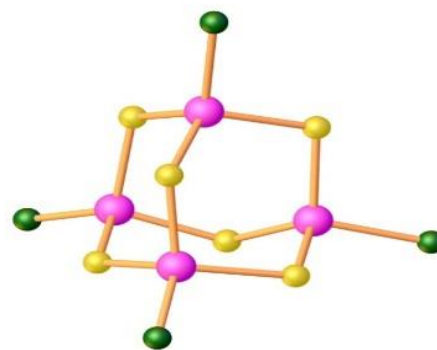
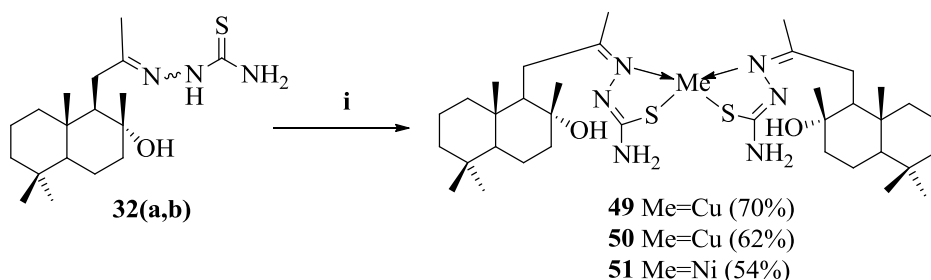


Fig. 2.13. Structura fragmentului tetranuclear [Cu₄Cl₄S₆]



Reagenți și condiții de reacție: i. CuCl₂·2H₂O; Cu(CH₃COO)₂ sau Ni(CH₃COO)₂, MeOH, 50°C, o oră.

Fig. 2.14. Schema de complexare a compușilor norlabdanici cu fragmente tiosemicarbazonice cu săruri ale metalelor de tranziție

Tabelul 2.2. Datele analizelor elementale al complecșilor 49-51

Sărurile metalice	Compusul	Formula brută	Analiza elementală: găsit (calculat)		
			C(%)	H(%)	N(%)
-	Tiosemicarbazona 32a,b (TSC)	C ₁₈ H ₃₃ N ₃ OS	63.41 (63.67)	9.65 (9.0)	12.25 (12.38)
CuCl ₂ · 2H ₂ O	49 [Cu (TSC) ₂]	C ₃₆ H ₆₆ N ₆ O ₂ S ₂ Cu	58.05 (58.22)	8.90 (8.96)	11.05 (11.32)
Cu(CH ₃ COO) ₂	50 [Cu(TSC) ₂]	C ₃₆ H ₆₆ N ₆ O ₂ S ₂ Cu	58.40 (58.22)	8.76 (8.96)	10.98 (11.32)
Ni(CH ₃ COO) ₂	51 [Ni(TSC) ₂]	C ₃₆ H ₆₆ N ₆ O ₂ S ₂ Ni	58.87 (58.61)	9.07 (9.02)	11.20 (11.39)

Conform datelor analizei elementale (Tabelul 2.2) și spectrelor IR (Tabelul 2.3) a complecșilor s-a presupus că reacția decurge conform schemei din Fig. 2.14. În complecșii **49-51** liganzii se manifestă ca baze mono-deprotonate sub forma tioenolică. Ionii de cupru (II) posedă o configurație plan pătrată cu două tiosemicarbazone bidentate legate prin intermediul azotului azometinic și sulfurii tioenolic.

Tabelul 2.3. Datele spectrelor IR (cm⁻¹) ale compușilor coordinativi 49-51

Compușul	ν (NH ₂)	ν (C=S)	ν (C=N)	ν (N-N)	ν (C-OH) (H ₂ O)	ν (M-N)
Tiosemicarbazona 32a,b (TSC)	3430 3265	798	1594	937	3677	-
49 [Cu (TSC) ₂]	3243 3162	778	1527 1600	937	3412	-
50 [Cu(TSC) ₂]	3310 3205	780	1530 1625	935	3450	540
51 [Ni(TSC) ₂]	3301 3196	766	1527 1628	943	3387	559

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

Acest subcapitol cuprinde descrierea tehnicilor de lucru și a procedeelelor experimentale. Totodată sunt descrise caracteristicile individuale spectrale ale compușilor noi obținuți (¹H, ¹³C, ¹⁵N RMN, IR), datele spectrometriei de masă și analizei cu raze X.

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

Testării activității antimicrobiene au fost supuși 17 compuși di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale tiosemicarbazonice. Rezultatele testării *in vitro* au demonstrat că compușii **26a,b** și **27a,b** prezintă activitate antifungică la o concentrație minimă inhibitorie (CMI=0.25 μg/mL), comparativ cu activitatea medicamentului antifungic Caspofungina (CMI=0.25 μg/mL) și prezintă, de asemenea, activitate antibacteriană (CMI=4.0 μg/mL), comparativ cu activitatea antibioticului Kanamicina (CMI=4.0 μg/mL).

Tiosemicarbazona **32a,b** prezintă activitate antifungică bună la o concentrație minimă inhibitorie (CMI=0.19 μg/mL), comparativ cu activitatea medicamentului antifungic Caspofungina (CMI=0.25 μg/mL) și prezintă, de asemenea, activitate antibacteriană (CMI=3 μg/mL), comparativ cu activitatea antibioticului Kanamicina (CMI=4.0 μg/mL) [23], și poate fi utilizată în calitate de remediu antifungic, conform brevetului nr. 4780 eliberat de Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală [19].

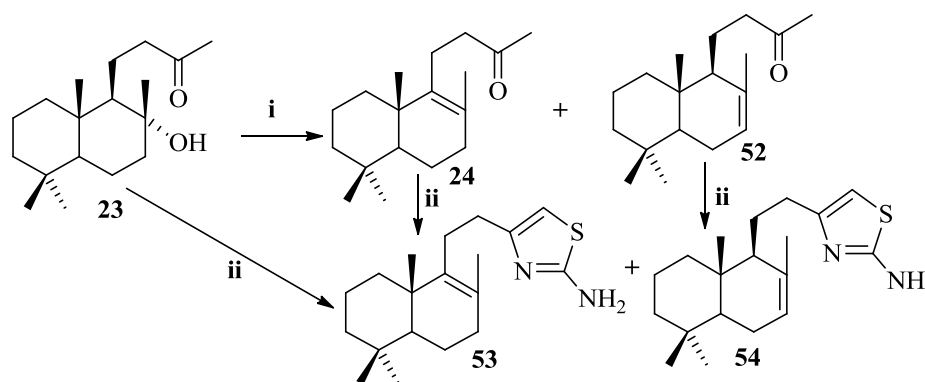
Compușul **40** are activitate antifungică moderată cu concentrație minimă inhibitorie (CMI=1.5 μg/mL) comparativ cu activitatea agentului antifungic Caspofungina (CMI=0.2 μg/mL) și prezintă, de asemenea, activitate antibacteriană semnificativă (CMI=0.125 μg/mL), adică este de douăzeci și patru de ori mai activ decât cunoscutul antibiotic Kanamicina (CMI=3.0 μg/mL).

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

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

1,3-Tiazolul constituie o unitate structurală foarte importantă pentru proiectarea noilor medicamente. Se știe, de asemenea, că compușii cu fragment tiazolic prezintă activitate antivirală, antioxidantă, antimicrobiană, antiinflamatoare, antitumorală și alte efecte biologice importante. Pentru prima dată au fost obținuți compușii di- și trinorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice pornind de la cetonele corespunzătoare. În calitate de materie primă, pentru sinteza compușilor menționați, s-au folosit hidroxicetona **23** și cetonele nesaturate **24** și **52**, care au fost supuse reacției de condensare – ciclizare cu tiouree și iod în etanol, cu formarea 2-amino-4-(15,16-dinorlabd-8(9)-en)-1,3-tiazolului **53** și 2-amino-4-(15,16-dinorlabd-7(8)-en)-1,3-tiazolului **54** (Fig. 3.1) [24].

Hidroxicetona **23**, în condițiile descrise, formează un amestec din doi compuși cu fragment 2-amino-1,3-tiazolic **53** și **54**, raportul lor fiind de 1.5:1, cu un randament total de 87%. Formarea acestui amestec poate fi explicat în felul următor: iodul molecular favorizează deshidratarea grupei hidroxil din compusul inițial fapt ce duce la formarea tiazolilor **53** și **54** cu randamente de 52% și 35%, respectiv. Cetonele nesaturate **24** și **52** în aceleași condiții au dus la formarea 2-amino-4-(15,16-dinorlabd-8(9)-en)-1,3-tiazolului **53** și 2-amino-4-(15,16-dinorlabd-7(8)-en)-1,3-tiazolului **54** cu randament de 85% și 80%, respectiv [24].



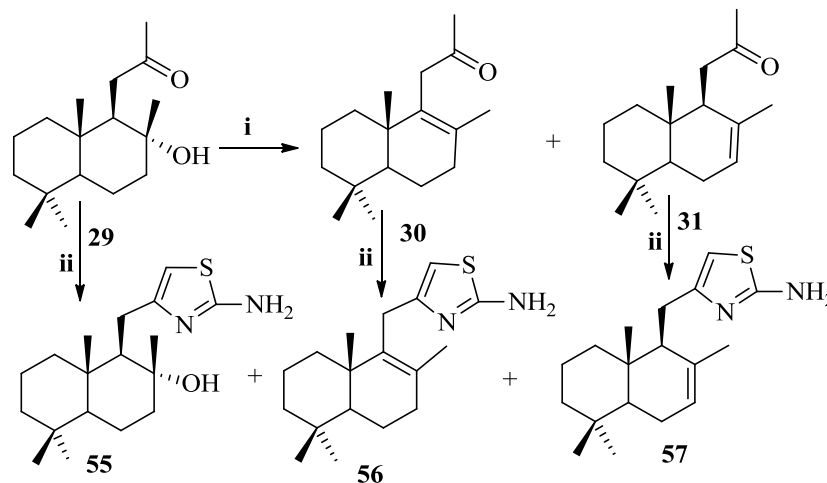
Reagenți și condiții de reacție: i. MeSO₃SiMe₃, MeCN, t.c., 15 min, **24** (80%), **52** (15%);

ii. SC(NH₂)₂, I₂, EtOH, 12 ore, Δ, **53** (52% și 85%), **54** (35% și 80%).

Fig. 3.1. Schema de sinteză a compușilor dinorlabdanici cu unitate structurală 2-amino-1,3-tiazolică 53 și 54 pornind de la cetone

Compușii trinorlabdanici cu unitate structurală 2-amino-1,3-tiazolică **55-57** au fost obținuți prin tratarea cetonelelor **29-31** cu tiouree și iod în etanol. În cazul hidroxicetonei **29** s-a obținut un amestec format din trei tiazoli **55-57** raportul fiind de 1:1.5: 2.5 cu un randament total de 85%. Formarea acestui amestec poate fi explicat în mod analog cu cel al hidroxicetonei **23**, doar că

hidroxicetona **29** se deshidratează parțial cu formarea 2-amino-4-(14,15,16-trinorlabd-8(9)-en)-1,3-tiazolului **56** și 2-amino-4-(14,15,16-trinorlabd-7(8)-en)-1,3-tiazolului **57** cu randamente de 25% și 43%, respectiv. Acest fapt este confirmat prin izolarea din amestecul de reacție a hidroxilatului minor 2-amino-4-(8 α -hidroxi-14,15,16-trinorlabd)-1,3-tiazolului **55**, cu un randament de 17%. Reacția de condensare-ciclizare a cetonelor nesaturate **30** și **31** în condiții identice a dus la formarea tiazolilor tetrasubstituit **56** și trisubstituit **57** cu randamente de 82% și 80%, respectiv (Fig. 3.2) [24, 25].



Reagenți și condiții de reacție: **i.** MeSO₃SiMe₃, MeCN, t.c., 15 min, **30** (73%), **31** (18%); **ii.** SC(NH₂)₂, I₂, EtOH, 12 ore, Δ , **55** (17%), **56** (25% și 82%), **57** (43% și 80%).

Fig. 3.2. Schema de sinteză a compușilor trinorlabdanici cu unitate structurală 2-amino-1,3-tiazolică **55-57** pornind de la cetone

Mecanismul propus pentru sinteza compușilor di- și trinorlabdanici cu unitate structurală 2-amino-1,3-tiazolică este redat în Figura 3.3. Inițial acesta implică formarea derivatului iodurat **58**, iar substituția nucleofilă ulterioară a atomului de iod formează compusul intermediar **60**, care prin adiția intramoleculară a azotului la gruparea carbonil formează compusul intermediar **61**, deshidratarea căruia generează compusul dorit cu unitate structurală 2-amino-1,3-tiazolică.

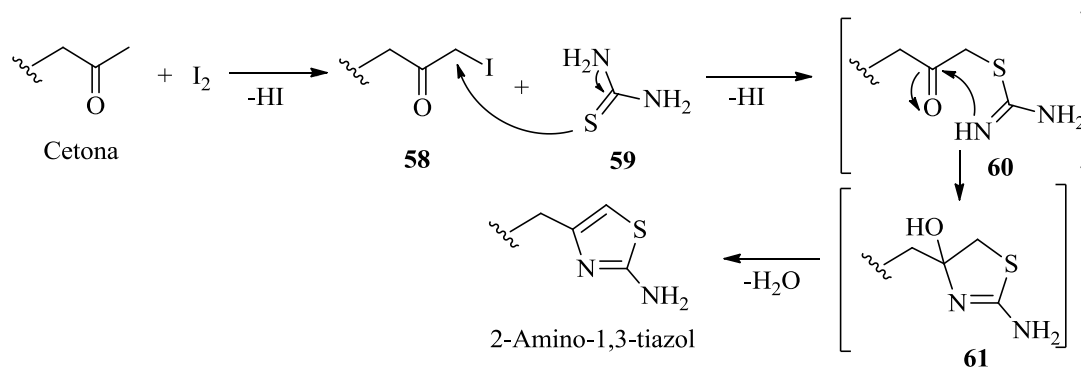


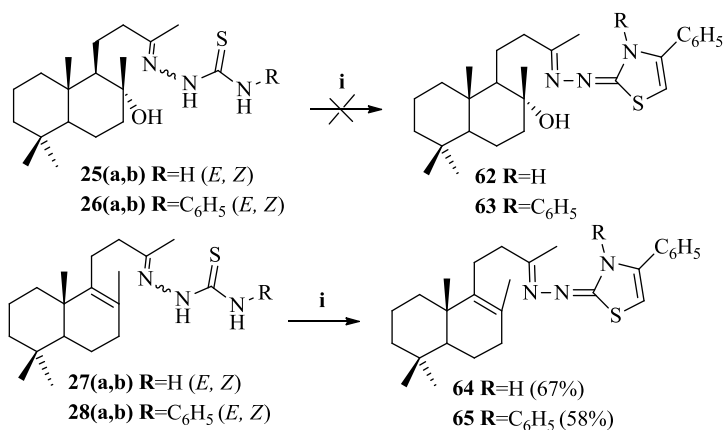
Fig. 3.3. Mecanismul propus de formare a unității structurale 2-amino-1,3-tiazolice

Continuând cercetările privind sinteza compușilor di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice, a fost realizată sinteza compușilor menționați reieșind din tiosemicarbazonele acestora. Din acest motiv, tiosemicarbazonele dinorlabdanice **25a,b-28a,b** au fost supuse reacției de heterociclizare cu 2-bromoacetofenona, în raport molar de 1:1 în etanol. Din păcate, tentativele de obținere a compușilor **62** și **63** prin heterociclizarea tiosemicarbazonei **25a,b** și **26a,b** prin această metodă nu s-au soldat cu succes (Fig. 3.4).

Reacția tiosemicarbazonei **27a,b** și **28a,b** cu 2-bromoacetofenona în alcool a fost una reușită și a condus la formarea compușilor dinorlabdanici cu fragment 1,3-tiazolic **64** și **65**, cu randamentele de 67% și 58%, respectiv [14-16].

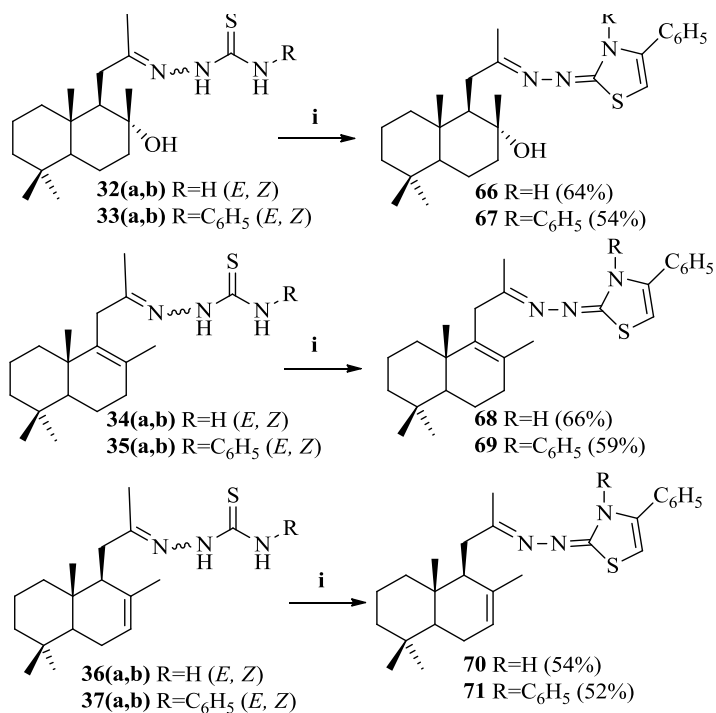
Totodată și tiosemicarbazonele trinorlabdanice izomere **32a,b-37a,b** descrise în subcapitolul 2.1.2, Fig. 2.6, au fost supuse reacției de heterociclizare cu 2-bromoacetofenona în alcool (raport molar 1:1), care a dus la formarea a șase compuși trinorlabdanici cu unitate structurală 1,3-tiazolică **66-71**, cu randamente de 52-66% [14, 16, 17].

În continuarea cercetărilor noastre privind sinteza compușilor noi care conțin fragmentul terpenic și 1,3-tiazolic a fost realizată sinteza compușilor pentanorlabdanici cu unitate structurală 1,3-tiazolică **72-75**.



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

Fig. 3.4. Schema de sinteză a compușilor dinorlabdanici cu unitate structurală 1,3-tiazolică 64 și 65 din tiosemicarbazone



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

Fig. 3.5. Schema de sinteză a compușilor trinorlabdanici cu unitate structurală 1,3-tiazolică 66-71 din tiosemicarbazone

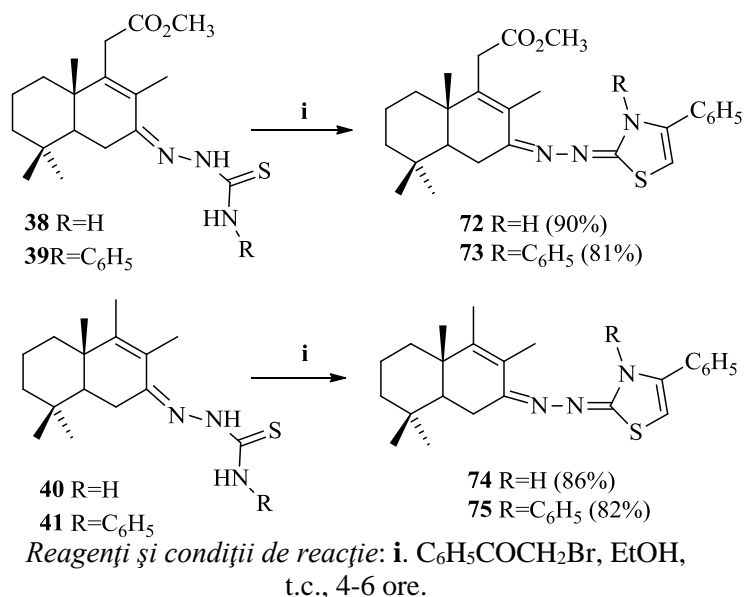


Fig. 3.6. Schema de sinteză a compușilor tetra- și pentanorlabdanici cu unitate structurală 1,3-tiazolică 72-75 din tiosemicarbazone

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

Tiadiazolii sunt o clasă de compuși heterociclici universali, care continuă să prezinte un interes semnificativ pentru chimia medicinală datorită unei game extinse de activități farmaceutice și biologice pe care le manifestă, precum cea antiinflamatoare, anticonvulsivă și antibacteriană, antimitotică și de relaxare musculară. Acest fapt ne-a determinat să alegem în calitate de obiectiv de cercetare sinteza compușilor tetranorlabdanici cu unitate structurală

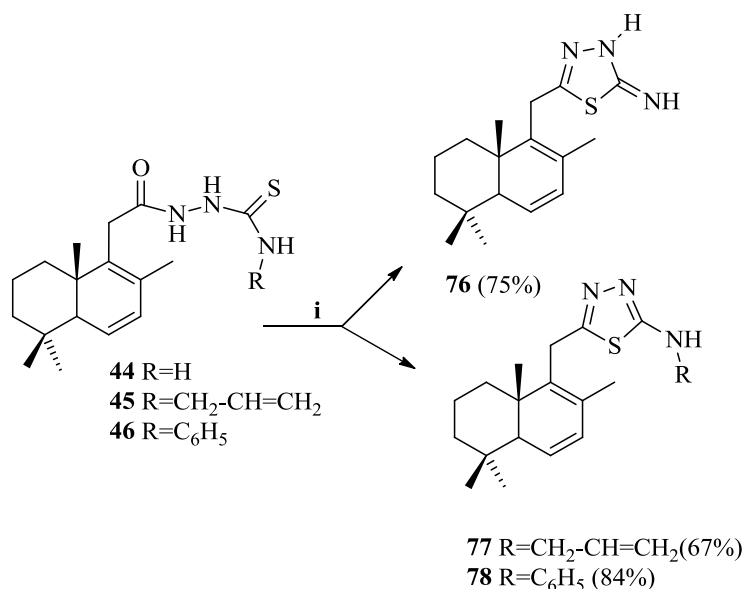


Fig. 3.7. Schema de sinteză a compușilor tetranorlabdanici cu unitate structurală 1,3,4-tiadiazolică 76-78 din tiosemicarbazone

Tiosemicarbazonele tetra- și pentanorlabdanice **38-41** au fost supuse reacției de heterociclizare cu 2-bromoacetofenona, cu formarea compușilor sus-menționați (Fig. 3.6) [14, 26].

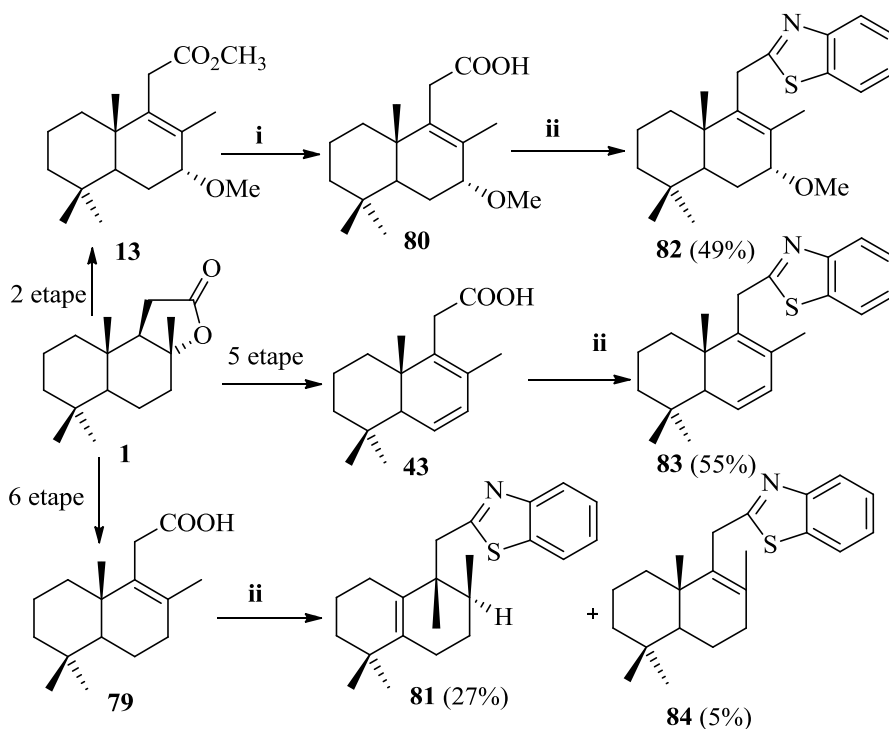
Prin urmare, din tiosemicarbazonele di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanice au fost obținute o serie de compuși norlabdanici cu unitate structurală 1,3-tiazolică.

1,3,4-tiadiazolică. În calitate de materie primă, pentru sinteza compușilor menționați s-au utilizat tiosemicarbazonele tetranorlabdanice **44-46**, care au fost obținute din acidul 13,14,15,16-tetranorlabd-6(7),8(9)-dien-12-oic **43** și descrise în subcapitolul 2.1.3, Fig. 2.10. Tiosemicarbazonele **44-46** au fost ciclizate în prezența trietilaminei (Et₃N) în mediu apos cu formarea 2-amino-tiadiazolilor **76-78** (Fig. 3.7) [27].

3.3. Sinteza compușilor tetranorlabdanici cu fragmente benzotiazolice

În continuarea cercetărilor orientate spre obținerea compușilor noi hibrizi terpeno-heterociclici biologic activi a fost fixat un obiectiv nou, și anume sinteza compușilor tetranorlabdanici cu fragment benzotiazolic.

În calitate de materie primă, pentru sinteza compușilor menționați, s-a utilizat (+)-sclareolida **1**, care inițial a fost transformată în metoxiesterul **13** în două etape cu un randament total de 25%. Acidul **80** a fost obținut prin reacția de saponificare a esterului **13** cu un randament de 89%, iar acizii **43** și **79** au fost obținuți din (+)-sclareolida **1** în 5 și, respectiv, 6 etape, cu randamente de 81% și 62%, respectiv. Prima metodă de sinteză a compușilor menționați, implică formarea ciclului benzotiazolic și anume, ciclizarea intramoleculară a acizilor **43**, **79** și **80** cu 2-aminotiofenol în prezența trietilaminei și trifenilfosfinei în CCl_4 , în rezultatul căreia s-au format compușii **81-84**.



Reagenți și condiții de reacție: i. KOH, EtOH, t.c., 3 ore, 89%; ii. Ph_3P , Et_3N , CCl_4 , 2-aminotiofenol, Δ , 4 ore.

Fig. 3.8. Schema de sinteză a compușilor tetranorlabdanici cu unitate structurală 1,3-benzotiazolică **81-84** din acizi

Formarea benzotiazolului **81** cu schelet regrupat poate fi explicat prin următorul mecanism de reacție (Fig. 3.9). Ca rezultat al substituției nucleofile cauzate de 2-aminotiofenol în grupa carboxil al acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenic **79**, se obține amida intermediară **85**, care datorită atomului de sulf donator de electroni formează intermediarul ciclic instabil **86**. În continuare, formarea compusului **81** este un rezultat al reacției de eliminare, care conduce la

2-homodrimenil 1,3-benzotiazolul dorit **84**, care prin protonare formează carbocationul **87**. Ultimul suferă o regrupare a scheletului carbonic în rezultatul migrării grupei metil atașată la atomul de carbon C₁₀ la atomul de carbon C₉, urmată de deprotonarea atomului C₅ și formarea legăturii duble C₅-C₁₀.

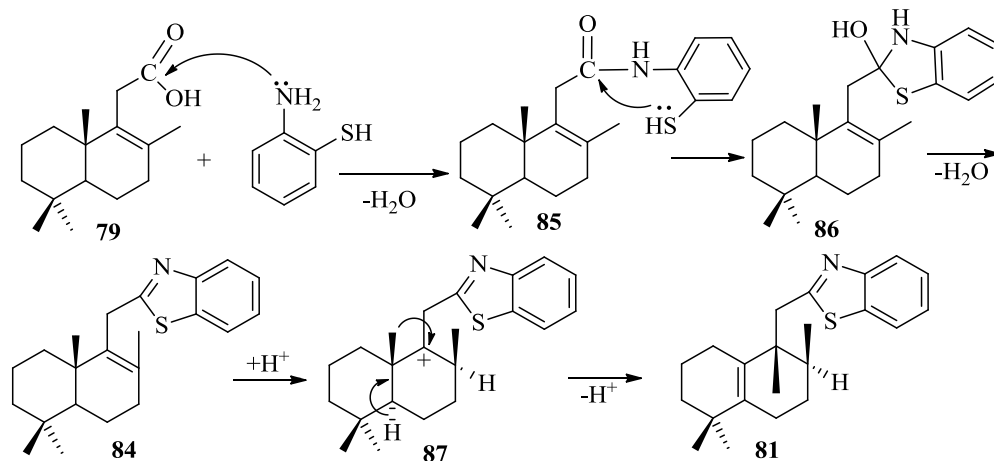
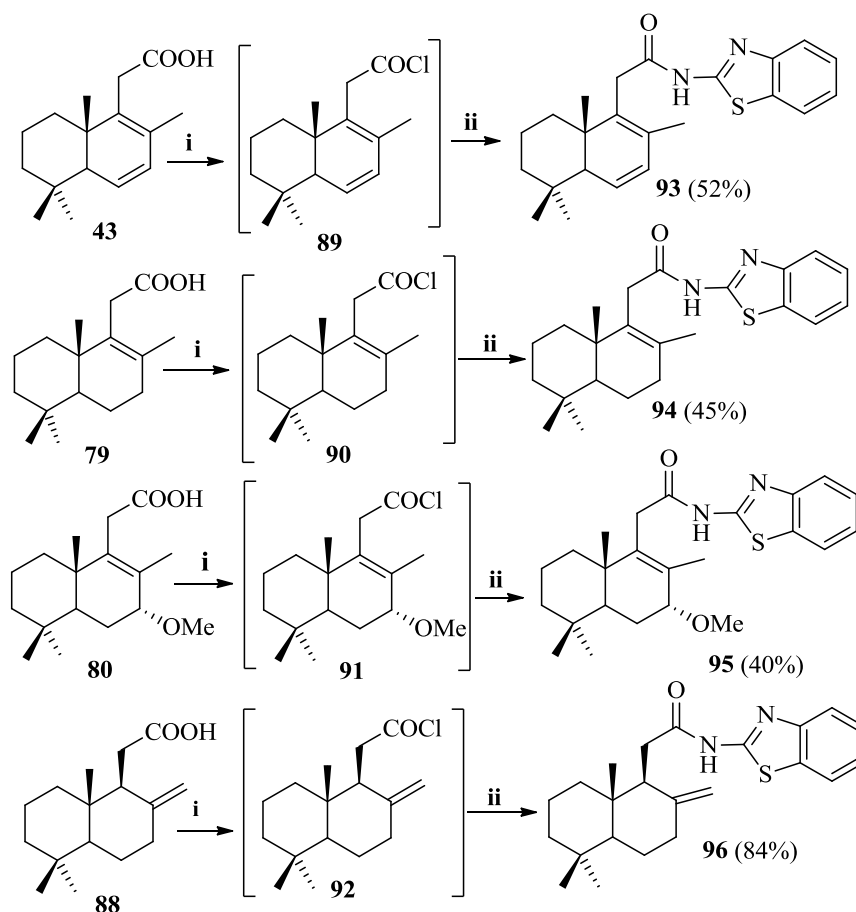


Fig. 3.9. Mecanismul propus de formare a compusului regrupat 81

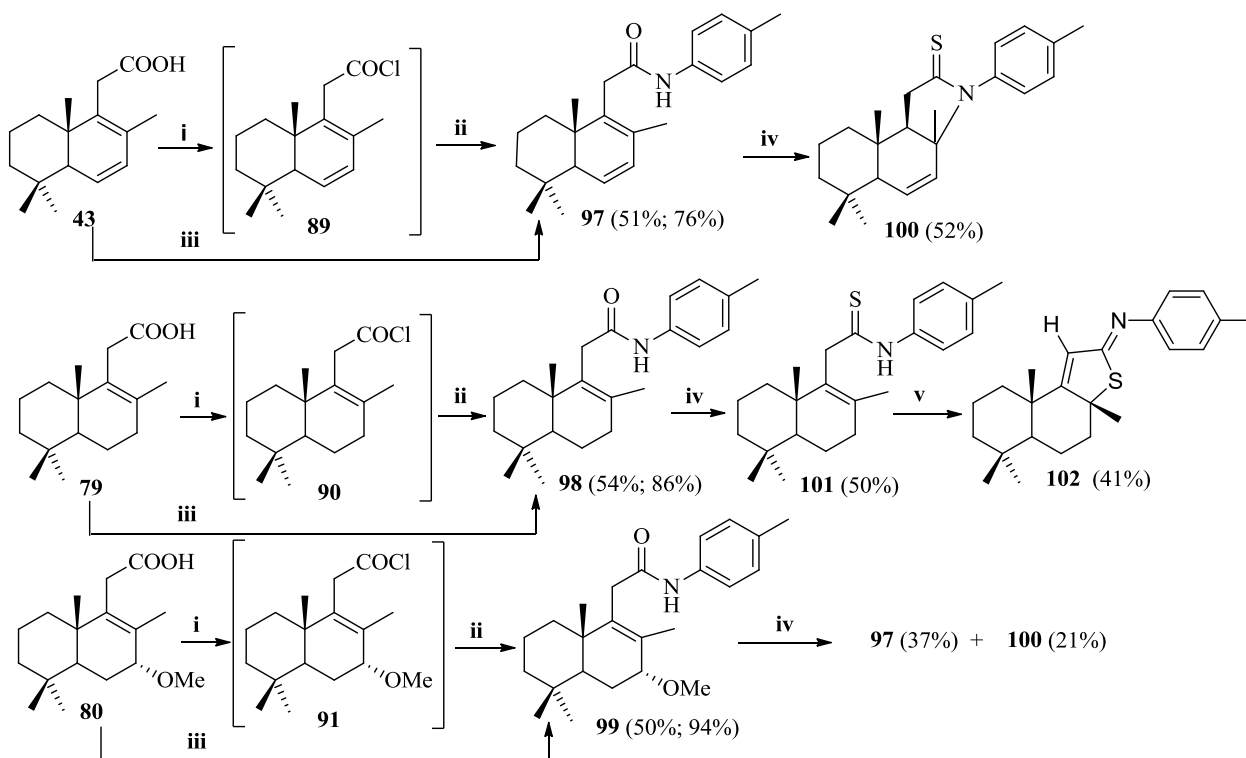


Reagenți și condiții de reacție: i. (COCl)₂, C₆H₆, t.c., o oră; ii. 2-Aminobenzotiazol, CH₂Cl₂, Δ, 4 ore.

Fig. 3.10. Schema de sinteză a compușilor tetranorlabdanici cu unitate structurală 1,3-benzotiazolică 93-96

În scopul obținerii compușilor tetranorlabdanici cu unitate structurală 1,3-benzotiazolică, cercetările noastre au continuat aplicând o altă metodă de sinteză, și anume condensarea fragmentului benzotiazolic propriu-zis cu compușii tetranorlabdanici. Acidul $\Delta^{8,13}$ -biciclohomofarnesenic **88** a fost obținut din (+)-sclareolida **1** în 6 etape, cu un randament total de 60%. Cloranhidridele **89-92**, generate *in situ* prin tratarea acizilor **43**, **79**, **80** și **88** cu clorura de oxalil în benzen anhidru, au fost supuse reacției de cuplare cu 2-aminobenzotiazol în clorura de metilen la agitare, cu formarea benzotiazolilor **93-96** (Fig. 3.10) [28].

O altă metodă de sinteză a compușilor tetranorlabdanici cu unitate structurală 1,3-benzotiazolică, implică formarea amidelor din acizii carboxilici prin două căi. Prima cale include reacția de cuplare a cloranhidridelor acizilor **89-91** obținute *in situ* cu *p*-toluidina în clorură de metilen, cu formarea amidelor **97-99**, randamentele produșilor finali variind de la 50% până la 54% (Fig. 3.11). A doua cale implică reacția directă de cuplare a acizilor terpenici **43**, **79** și **80** cu *p*-toluidina în prezența *N,N'*-biciclohexilcarbodiimidei (DCC) și 4-dimetilaminopiridinei (4-DMAP), în clorură de metilen, cu formarea amidelor **97-99**. Trebuie menționat faptul, că metoda a doua este mai eficientă deoarece randamentele de obținere a produșilor au crescut considerabil până la 76%-94%, respectiv [29].



Reagenți și condiții de reacție: **i.** $(\text{COCl})_2$, C_6H_6 , t.c., o oră, Δ , o oră; **ii.** *p*-Toluidina, CH_2Cl_2 , t.c., 5 ore, Δ , 10-12 ore; **iii.** *p*-Toluidina, DCC, 4-DMAP, CH_2Cl_2 , t.c., 10 ore; **iv.** Toluene, reagentul Lawesson, Δ , 48-50 ore, **v.** $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, H_2O , 30% NaOH, EtOH, 85°C , 5 ore.

Fig. 3.11. Schema de sinteză a tioamidelor **100** și **101** prin două căi

În continuare, amidele tetranorlabdanice obținute **97-99** au fost supuse reacției de tionare folosind reagentul Lawesson, la reflux în toluen. În cazul amidei **98** reacția a dus la formarea tioamidei **101**. Reacția de tionare a amidei **97** în aceleași condiții a decurs într-un mod inedit, obținându-se tioamida ciclică **100** cu structură neașteptată. Cu toate acestea, în cazul amidei **99** au fost izolate și caracterizate aceleași tioamide **97** și **100**. În rezultatul ciclizării carbotioamidei **101** cu fericianura de potasiu în mediu bazic, s-a format compusul **102**. Mai multe încercări de a obține compus cu unitate structurală 1,3-benzotiazolică nu s-au soldat cu succes.

Formarea tioamidei **100** poate fi explicată printr-o consecutivitate de transformări descrise în Fig. 3.12. Mai întâi s-a produs eliminarea grupei metoxil din poziția C₇ a amidei **99** care duce la formarea amidei **97**. Tionarea acesteia cu reagentul Lawesson formează tioamida intermediară **103** care cu contribuția atomului de azot donor formează amida ciclică **100**.

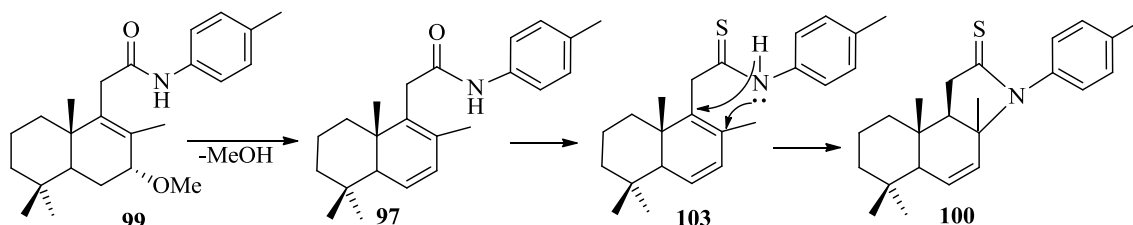


Fig. 3.12. Mecanismul propus de formarea a compusului ciclizat 100 la atomul de azot

În rezultat, folosind în calitate de substrat acizii terpenici **43**, **79**, **80** și **88** au fost sintetizați treisprezece compuși tetranorlabdanici cu unitate structurală 1,3-benzotiazolică și elaborate două metode noi de sinteză.

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

Subcapitolul respectiv cuprinde descrierea tehnicilor de lucru și a procedeelelor experimentale. Totodată sunt descrise caracteristicile individuale spectrale ale compușilor noi obținuți (¹H, ¹³C, ¹⁵N RMN, IR)

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

A fost testată activitatea antimicrobiană a unei serii din 33 compuși di-, tri-, tetra- și pentanorlabdanici cu unități structurale 1,3-tiazolice, 1,3,4-tiadiazolice și benzotiazolice. 2-Amino-tiadiazolul **76**, obținut în premieră, a demonstrat cea mai înaltă activitate antimicrobiană și a fost brevetat în calitate de compus ce posedă proprietăți antifungice pronunțate [27]. Benzotiazolii **83** și **100** posedă activitate antifungică bună cu valorile CMI egale cu 1 și 2 μg/mL,

în comparație cu compusul de referință Caspofungina (1.5 µg/mL), iar compusul **93** a demonstrat activitate antifungică bună cu valorile CMI egale cu 0.25 µg/mL, valorile fiind comparabile cu compusul de referință Caspofungina (0.25 µg/mL), și activitate antibacteriană bună cu valorile CMI egale cu 3 µg/mL, comparabile cu compusul de referință Kanamicina (3 µg/mL).

CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI

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

formarea ciclului benzotiazolic prin ciclizarea intramoleculară a acizilor cu 2-aminotiofenolul. În cazul acidului $\Delta^{8,9}$ -biciclohomofarnesenic un compus cu schelet regrupat a fost izolat ca produs majoritar și a fost stabilit mecanismul de formare a acestuia. Cea de-a doua metodă implică condensarea fragmentului benzotiazolic propriu-zis cu acizii tetranorlabdanici sau cloranhidridele acestora.

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

În baza concluziilor prezentate se recomandă următoarele:

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

BIBLIOGRAFIE inclusiv LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI

1. KOL TSA, M.N., MIRONOV, G.N., MALINOVSKII, S.T., VLAD, P.F. Synthesis of drim-8(9)-en-7-one, drim-5,8(9)-dien-7-one and their 11,12-dibromo derivatives from norambreinolide. In: *Russian Chemical Bulletin*, 1996, nr. 45(1), pp. 208–214. ISSN 1066-5285.
2. STOLL, M., HINDER, M. Etude de la transesterification-deshydratation de la lactone de l'acide tetramethyl-1,1,6,10-hydroxy-6-decalyl-5-acetique. In: *Helvetica Chimica Acta*, 1954, nr. 37(6), pp. 1859-1866. ISSN 1522-2675.
3. D'AMBROSIO, M., GUERRIERO, A., DEHARO, E., DEBITUS, C., MUNOZ, V., PIETRA, F. New types of potentially antimalarial agents: epidioxy-substituted norditerpene and norsesterpenes from the marine sponge *Diacarnus levii*. In: *Helvetica Chimica Acta*, 1998, nr. 81(5), pp. 1285-1292. ISSN 1522-2675.
4. DRAGALIN, I., DRAGALIN, A., BUNESCU, A., VLAD, P. Sulfocationit-catalyzed transformation of sclareolide. Abstracts of communications: The IInd International Conference of the Chemical Society of the Republic of Moldova "Achievements and perspectives of modern chemistry", October 1-3, 2007, Chisinau, Moldova.
5. CIOCARLAN, A., LUNGU, L., **BLAJA, S.**, DRAGALIN, I., ARICU, A. The use of some non-conventional methods in chemistry of bicyclohomofarnesenic methyl esters. In: *Chemistry Journal of Moldova*. 2020, nr. 2(15), pp. 69-77. ISSN 1857-1727.
6. VLAD, P. F., VOROB'EVA, E. A. Synthesis of drim-8-en-7-one. In: *Chemistry of Natural Compounds*, 1983, nr. 19, pp. 139-141. ISSN 0009-3130.
7. AASEN, A. J., VOGT, C. H. G., ENZEL, C.R. Tabaco chemistry. 28. Structure and synthesis of drim-8-en-7-one, a new tabacco constituent. In: *Acta Chemica Scandinavica*, 1975, nr. B29, pp. 51-55. ISSN 0904-213X.
8. ARICU, A., CIOCARLAN, A., LUNGU, L., SHOVA, S., ZBANCIOC, Gh., MANGALAGIU, I., D'AMBROSIO, M., VORNICU, N. Synthesis, antibacterial and antifungal activity of new drimane sesquiterpenoids with azaheterocyclic units. In: *Medicinal Chemistry Research*, 2016, nr. 25(10), pp. 2316–2323. ISSN 1054-2523.
9. 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.
10. MONTIEL, V., LOPEZ-SEGURA, M., ALDAZ, A. Electrooxidation of terpenes. I. Synthesis of dihydrocarvone and 1-hydroxyneodihydrocarveol by anodic oxidation of limonene. In: *Electrochimica Acta*, 1984, nr. 29(8), pp. 1123-1126. ISSN 0013-4686.
11. CIOCARLAN, A., ARICU, A., LUNGU, L., EDU, C., BARBA, A., SHOVA, S., MANGALAGIU, I.I., D'AMBROSIO, M., NICOLESCU, A., DELEANU, C., VORNICU, N. Synthesis of novel tetranorlabdane derivatives with unprecedented carbon skeleton. In: *Synlett*, 2017, nr. 28(5), pp. 565-571. ISSN 0936-5214.

12. MATESANZ, A. I., LEITAO, I., SOUZA, P. Palladium (II) and platinum (II) bis(thiosemicarbazone) complexes of the 2,6-diacetylpyridine series with high cytotoxic activity in cisplatin resistant A2780cisR tumor cells and reduced toxicity. In: *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2013, nr. 125, pp. 26–31. ISSN 0162-0134.
13. RAJASEKARAN, A., MURUGESAN, S. Synthesis and antimicrobial evaluation of Thiosemicarbazones. In: *Indian Chemical Society*, 2002, nr. 79(6), pp. 544–545. ISSN 0019-4522.
14. **BLAJA, S.P.**, LUNGU, L.V., KUCHKOVA, K.I., CIOCARLAN, A.G., BARBA, A.N., VORNICU, N., ARICU, A.N. Norlabdane compounds containing thiosemicarbazone or 1,3-thiazole fragments: Synthesis and antimicrobial activity. In: *Chemistry of Natural Compounds*. 2021, nr. 1(57), pp. 101-110. ISSN 0009-3130.
15. **BLAJA, S.**, LUNGU, L. Sinteza compușilor bisnorlabdanici cu fragmente 1,3- tiazolice, cu potențială activitate biologică. In: *Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători*. Ediția 6, Vol. 1, 15 iunie 2017, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: Universitatea Academiei de Științe a Moldovei, 2017, pp. 107-110.
16. ARÎCU, A., LUNGU, L., **BLAJA, S.**, CUCICOVA, C., CIOCÂRLAN, A. Sinteza și studiul activității antimicrobiene a compușilor norlabdanici cu unități structurale heterociclice. Conferința Științifică Națională cu participare Internațională. Dedicată aniversării a 75-a de la nașterea academicianului Aurelian Gulea și de la fondarea Universității de Stat din Moldova. Culegeri de articole. 26 mai 2021, Chișinău, pp. 10-34.
17. **BLAJA, S.** Sinteza compușilor trinorlabdanici cu fragment tiosemicarbazonic și 1,3-tiazolic cu potențială activitate biologică. In: *Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători*. Ediția 8, Vol. 1, 15 iunie 2018, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: Tipogr. „Biotehdesign”, 2019, pp. 34-37. ISBN 978-9975-108-66-9.
18. **BLAJA, S.**, LUNGU, L., ARICU, A., CIOCARLAN, A. Synthesis of new potential active trinorlabdane compounds with 1,3-thiazole units. In: *Romanian Chemistry Conference*. Ediția a XXXV-a, 2-5 octombrie 2018, Călimănești-Căciulata, Vâlcea, Călimănești-Căciulata, Vâlcea, România: Centrul de Cercetare Oltchim, 2018, p. 158.
19. ARÎCU, Aculina, CIOCÂRLAN, Alexandru, LUNGU, Lidia, **BLAJA, Svetlana**, VORNICU, Nicoleta. (Z/E)-2-(1-((1R,2R,8aS)-2-hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il)propan-2-iliden)hidrazincarbotioamidă pentru utilizare în calitate de remediu antifungic. Brevet de invenție nr. 4769. B1, Institutul de Chimie. Nr. depozit a2020 0010. Data depozit 14.02.2020.
20. BERMEJO, E., CARBALLO, R., CASTIÑEIRAS, A., DOMÍNGUEZ, R., MAICHLE-MÖSSMER, C., STRÄHLE, J., WEST, D. X. Synthesis, characterization and antifungal activity of group 12 metal complexes of 2-acetylpyridine-4N-ethylthiosemicarbazone (H4EL) and 2-acetylpyridine-N-oxide-4N-ethylthiosemicarbazone (H4ELO). In: *Polyhedron*. 1999, nr. 18(27), pp. 3695–3702. ISSN 0277-5387.
21. ABRAM, S., MAICHLE-MÖSSMER, C., ABRAM, U. Synthesis and characterization of indium(III) complexes with tri- and pentadentate thiosemicarbazones. Crystal and molecular structure of

- [InCl₂(HDAPTSC)] · 2 DMSO, {O[In(HDAPTSC)(OH)]₂} · 5MeOH, [InCl₂(APTSC)(MeOH)], [In(APTSC)₂]PF₆ and (H₂APTSC)[InCl(APTSC)(mnt)] · 0.5 H₂O (H₂DAPTSC = 2,6-diacetylpyridine-bis(thiosemicarbazone), HAPTSC = 2-acetylpyridine-thiosemicarbazone, mnt₂ = 1,2-dicyanoethene-1,2-dithiolate). In: *Polyhedron*. 1998, nr. 17(1), pp. 131–143. ISSN 0277-5387.
22. **BLAJA, S.**, LUNGU, L., CIOCARLAN, A., SHOVA, S., ARICU, A. Synthesis and characterization of new copper(II) complex with drimane thiosemicarbazone ligands. In: *Achievements and perspectives of modern chemistry*. 9-11 octombrie 2019, Chişinău. Chisinau, Republic of Moldova: Tipografia Academiei de Ştiinţe a Moldovei, 2019, p. 209. ISBN 978-9975-62-428-2.
23. LUNGU, L., **BLAJA, S.**, CIOCARLAN, A., ILKER, O., ARICU, A., VORNICU, N. Synthesis of new active nitrogen and sulfur containing norlabdanic compounds. In: *Achievements and perspectives of modern chemistry*. 9-11 octombrie 2019, Chişinău. Chisinau, Republic of Moldova: Tipografia Academiei de Ştiinţe a Moldovei, 2019, p. 226. ISBN 978-9975-62-428-2.
24. **BLAJA, S.** Synthesis of new di- and tri-norlabdane compounds with 2-amino-1,3-thiazole units. In: *Chemistry Journal of Moldova*. 2019, nr. 2(14), pp. 72-78. ISSN 1857-1727.
25. **BLAJA, S.** Sinteza compuşilor trinorlabdanici cu fragment 1,3-tiazolic şi potenţială activitate biologică. In: *Tendinţe contemporane ale dezvoltării ştiinţei: viziuni ale tinerilor cercetători*. Ediţia 7, Vol.1, 15 iunie 2018, Chişinău. Chişinău, Republica Moldova: Tipogr. „Biotehdesign”, 2018, pp. 95-99. ISBN 978-9975-108-45-4.
26. LUNGU, L., ARICU, A., **BLAJA, S.**, CIOCARLAN, A., BARBA, A. Synthesis of new potential biologically active tetra- and pentanorlabdane compounds with 1,3-thiazole Units. In: *Conference on Chemistry and Chemical Engineering RICCE 2017*. Ediţia a 20-a, 6-9 septembrie 2017, Poiana Brasov. Poiana Brasov, Romania: Universitatea Politehnica din Bucuresti, 2017, p. 4.
27. ARÎCU, Aculina, CIOCÂRLAN, Alexandru, LUNGU, Lidia, **BLAJA, Svetlana**, VORNICU, Nicoleta. 5-(Homodrim-6,8-dien-11-il)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-imină cu proprietăţi antifungice. Brevet de invenţie nr. 4765. B1, Institutul de Chimie. Nr. depozit a2019 0072. Data depozit 17.09.2009. In: BOPI. 2019.
28. **BLAJA, S.**, ARICU, A., KUCHKOVA, K., BARBA, A. Synthesis of some new homodrimane derivatives of benzothiazole from norambreinolide. In: *New frontiers in natural product chemistry. A destiny on the altar of research. Dedicated to academician Pavel Vlad*. Ediţia 6, 4 iunie 2021, Chişinău. Chişinău: Institute of Chemistry, 2021, p. 33.
29. CIOCARLAN, A., **BLAJA, S.**, CUCICOVA, C., LUNGU, L., ARICU, A. Synthesis of some new homodrimane sesquiterpenoids with benzothiazole fragment. The „21st Tetrahedron Symposium - Online”, 21-24 June 2021 (Ref. numb. TFTR2021 0478).

ADNOTARE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SUMMARY

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

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

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

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

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

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

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

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

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

АННОТАЦИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

BLAJA SVETLANA

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

143.04-Chimie bioorganică, chimia compușilor naturali și fiziologic activi

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

Aprobat spre tipar: 21.03.2022

Formatul hârtiei 60x84 1/16

Hârtie offset.

Tiraj 50 ex.

Coli de tipar.: 1.0

Comanda nr.10025

Tipografia MS Logo, str. Columna 135,
Chișinău, MD-2005, Republica Moldova