

Rezumatul proiectului

15.817.02.14A. Elaborarea metodelor de obținere a terpenoidelor valoroase prin valorificarea resurselor renovabile din Republica Moldova.

Directorul proiectului: dr. hab. Nicon Ungur

În rezultatul cercetărilor sistematice au fost elaborate metode eficiente de sinteză ale acizilor: drimenoic și homofarnesenoici care ulterior au fost supuși reacțiilor de cuplare cu aminele ce conțin ciclurile pirimidinei, pirazinei, 1,2,4-triazolului și carbazolului. Structura unei amide a fost stabilită și în baza difracției cu raze X pe monocristal. Amidele obținute prezintă interes atât științific, cât și practic fiind compuși cu potențială activitate biologică. Introducerea în molecula terpenică a fragmentelor farmacofore: azinice, hidrazidice și dihidrazidice a făcut posibilă obținerea sesquiterpenoidelor dihomodrimanice noi. În urma testării activității antimicrobiene s-a stabilit că N',N'' -bis-(8 α -hidroxi-11-dihomodrim-12-iliden)-adipohidrazida manifestă activitate antifungică și antibacteriană semnificativă împotriva a cinci culturi de fungi, la fel împotriva bacteriilor gram-negative și gram-pozitive. Au fost sintetizați în premieră derivații guanidini ai acidului homofarnesenoic, cât și ai 14,15-dinorabd-8(9)-en-13-aminei. Evaluarea activității antiproliferative și citotoxice a acestor compuși a demonstrat că, una dintre guanidinele testate, prezintă un nivel foarte înalt de activitate asupra fibroplastelor pulmonare umane MRC5 și asupra celulelor adenocarcinomului de colon. Pornind de la drim-8-en-7-onă a fost realizată în premieră sinteza drim-8-en-7 α -aminei, prin intermediul oximei drim-8-en-7-inei. Totodată, pornind de la esterul metilic al acidului 7-oxo-11-homodrim-8-en-16-oic, au fost realizate sintezele a trei oxime homodrimanice, care pot fi intermediari importanți în sinteza compușilor cu schelet hibrid terpenic și heterociclic. A fost studiată reacția de cuplare-heterociclizare a hidrazidei acidului 8 α -hidroxi-11-homodrimanic cu disulfura de tetrametiluram (TMTD) cu formarea a doi compuși: oxadiazolul și tiadiazolul homodrimanic. În urma testării activității antimicrobiene s-a stabilit că tiadiazolul manifestă activitate antifungică și antibacteriană semnificativă împotriva a cinci culturi de fungi, la fel împotriva bacteriilor gram-negative și gram-pozitive. Interacțiunea hidrazidei drimanice sau homodrimanice cu 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) sau bromura de cianogen (CNBr) a condus la sinteza compușilor drimanici și homodrimanici noi cu fragment 1,3,4-oxadiazolic. În urma testării activității antimicrobiene s-a stabilit că oxadiazolul sintetizat manifestă activitate antifungică și antibacteriană, semnificativă împotriva a cinci culturi de fungi, la fel împotriva bacteriilor gram-negative și gram-pozitive. În premieră, a fost utilizată metoda "one-pot" de sinteză a compușilor homodrimanici cu fragment 1,3,4-tiadiazolic, la interacțiunea hidrazidei acidului 8 α -hidroxi-11-homodrimanic cu derivații izotiocianați, fără izolarea compușilor intermediari. În urma testării activității antimicrobiene s-a stabilit că tiadiazolul nou sintetizat

manifestă activitate antifungică și antibacteriană semnificativă împotriva a cinci culturi de fungi, la fel împotriva bacteriilor gram-negative și gram-pozitive.

Au fost elaborate noi metode eficiente radicalice de sinteză a unor diterpenoide bioactive cu structură *ent*-kauranică, importante pentru medicină și industria farmaceutică. Au fost elaborate metode eficiente de sinteză a diterpenoidelor tetraciclice cu schelet carbonic *ent*-kauranic funcționalizate, cu grupe oxigenate și halogenice, în ciclurile C și D la atomii de carbon C₁₂, C₁₅, C₁₆, și C₁₇. Au fost sintetizați compuși diterpenici naturali, cu structură *ent*-kauranică, cu activitate anti-HIV și anti-tumorală. Au fost elaborate metode eficiente de sinteză a diterpenoidelor tetraciclice cu schelet carbonic *ent*-kauranic funcționalizate cu grupe triazolice compuși potential bioactivi.

A fost elaborată, pentru prima dată, o metodă de funcționalizare radicalică a epimerilor la atomul de carbon C₁₃ a manoiloxizilor cu acidul iodacetic sau esterul etilic al lui. În rezultat s-a stabilit că reacția decurge cu formarea terpenoidelor iodurate la atomul de carbon C₁₄ sau generarea legăturii duble la atomii de carbon C₉-C₁₁. Aceste rezultate deschid posibilitatea obținerii terpenoidelor bioactive, inclusiv a celor naturale.

Au fost elaborate metode de funcționalizare radicalică a diterpenoidelor labdanice – manoiloxidului și a 13-*epi*-manoiloxidului în derivați halogenați - compuși bioactivi de perspectivă pentru medicină.

A fost elaborată o cale nouă de sinteză a sesterterpenoidelor nor-scalaranice cu grupă funcțională la atomul de carbon C₁₂. Această metodă deschide o perspectivă nouă în sinteza, din deșeurile vegetale, a unei subclase de sesterterpenoide scalaranice bioactive naturale, dar în prezent greu accesibile.

A fost realizată sinteza unor diterpenoide funcționalizate, structură *ent*-isocopalică, care au demonstrat activitate antitumorală selectivă doar asupra celulelor canceroase. Acești compuși diterpenici sunt de perspectivă pentru medicină și industria farmaceutică.

A fost realizată sinteza unor diterpenoide labdanice naturale, din seria lagochilinei, funcționalizate în ciclul A, – compuși labdanici cu activitate anti-bacteriană și anti-fungică.

Au fost elaborate metode eficiente și ecologice de funcționalizare a diterpenoidelor homodrimanice în compuși bioactivi - importanți pentru agricultură și farmaceutică.

A fost realizată transformarea ozonolitică a sclareolului și a diacetatului lui în compuși norlabdanici polifuncționalizați utilizând mediu de solvenți ne-nocivi („green”).

A fost elaborată o metodă alternativă de izolare a acidului ursolic din amestecul de acizi ursolic și oleanoic, obținut la extragerea din deșeurile de levănțică și tescovina de mere, folosind și unele transformări chimice. Au fost obținuți derivați oxigenați ai acidului ursolic, bioactiv, important pentru medicină și industria farmaceutică.

Toate cercetarile executate la tema de dare de seamă au fost realizate la nivel inovațional, obținându-se pentru fiecare din ele brevete de invenție.