

RECEȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare și Dezvoltare

La data: _____

RAPORT ȘTIINȚIFIC FINAL pentru anii 2018-2019

la proiectul **SINTEZA TERPENOIDELOR GUANIDINICE CU ACTIVITATE**

(denumirea proiectului)

BIOLOGICĂ RELEVANTĂ ȘI POTENTIAL TERAPEUTIC

(denumirea proiectului)

contract (de finanțare/cu privire la finanțarea și executarea proiectului)
nr. 02/it din 18 martie 2019

termen de executare „30” decembrie 2019

.

Directorul proiectului

Dr. hab. Nicon Ungur

(numele, prenumele)

(semnătura)

Directorul Institutului de Chimie,
Președintele Consiliului științific
al Institutului de Chimie

Dr. hab. Arîcu Aculina

(numele, prenumele)

(semnătura)

L. Ș.

Chișinău 2019

CUPRINS

	Pag.
1. Lista executorilor	3
2. Obiectivele și sarcinile proiectului	4
3. Rezultatele științifice ale cercetărilor efectuate în cadrul proiectului pe etapele 2018 și 2019	6
4. Bibliografie	15
5. Rezumat	17
6. Concluzii	18
7. Participarea în programe și proiecte internaționale (ORIZONT 2020, SCOPES, JOP, IRSIS, etc.), inclusiv propunerile prezentate/câștigate în cadrul concursurilor naționale și internaționale cu tangență la tematica cercetării proiectului realizat	19
8. Lista publicațiilor științifice ce țin de rezultatele obținute în cadrul proiectului	20
9. Participarea la evenimente internaționale (conferințe, simpozioane, seminare, ateliere de lucru etc.)	21
10. Informații suplimentare ce țin de realizarea proiectului	22
11. Fișa de prezentare a rezultatelor proiectului de cercetare	23

1. Lista executanților cu numirea funcției în cadrul proiectului

Nr d/o	Numele/Prenumele	Titlul științific	Funcția în cadrul proiectului	Semnătura
1.	UNGUR <i>Nicon</i>	Dr. hab.	Director de Proiect	
2.	KULCIȚKI <i>Veaceslav</i>	Dr. hab.	Cerc.șt. princ.	
3.	GRINCO <i>Marina</i>	Dr.	Cerc.șt. super.	
4.	MORARESCU <i>Olga</i>	Dr.	Cerc.șt.	
5.	GÎRBU <i>Vladilena</i>	---	Cerc.șt.	
6.	PRUTEANU <i>Elena</i>	---	Cerc.șt. stag.	Eliberată din 01.08.2018
7.	ROȘCA <i>Elena</i>	---	Ing.-chim.	Eliberată din 30.06.2018

2. Obiectivele și sarcinile proiectului

Scopul proiectului constă în elaborarea metodelor originale de sinteză a unor terpenoide bioactive ce conține un fragment guanidinic reieșind din compuși comerciali accesibili, inclusiv și din deșeurile surselor renovabile din Republica Moldova.

Actualitatea cercetărilor acestui proiect rezultă din necesitatea obținerii compusilor bioactivi importanți pentru medicina și industria farmaceutică. Un mare număr de compuși terpenici naturali, cu conținut de guanidină, izolați din surse naturale, inclusiv din cele marine, posedă activitate biologică diferită (antibiotică, anticancer, antimicrobiană, ș.a.)

În calitate de obiecte de studiu vor servi compușii terpenici cu structură isocopalică, labdanică, *ent*-kauranică, care vor fi obținute pe cale sintetică și/sau izolate din materie primă locală.

Obiectivele proiectului constau în:

- sinteza unei serii de compuși diterpenici cu conținut de guanidină;
- transmiterea spre testare la activitate inhibitoare a creșterii *in vitro* pe diferite linii de celule tumorale.

Metodologia cercetării include metode bine cunoscute, cât și metode noi, netriviale, fotolitice, cu folosirea acizilor Lewis.

Ideea științifică a prezentului proiect constă în elaborarea metodei de sinteză a terpenoidelor naturale cu conținut de guanidină. În rezultat s-a realizat:

Realizarea acestui proiect va aduce cu sine o serie de contribuții remarcabile științifice, economice, sociale și de mediu, după cum urmează:

- A fost realizată sinteza dirijată a acizilor labdanici (*ent*-gomerici și 13-*epi-ent*-gomerici) pornind de la diterpenoidul (-)-sclareol (1) - comercial și accesibil în Republica Moldova.
- Acizii (*ent*-gomerici și 13-*epi-ent*-gomerici) vor fi utilizați la reacția de cuplare cu guanidină.
- A fost realizată sinteza dirijată a acidului *ent*-isocopalic pornind de la (-)-sclareol, sinton important pentru obținerea derivaților bioactivi guanidinici.

- A fost realizată izolarea acizilor *ent*-kaur-16-en-19-oic, *ent*-trachiloban-19-oic și 15α -angeloil-*ent*-kaur-16-en-19-oic din deșeurile uscate de floarea soarelui *Helianthus annuus L.*
- Au fost pregătite mostre de acizii *ent*-kaurenoic și *ent*-trachilobanoic pentru a fi cuplate cu fragmentul structural guanidinic.
- A fost elaborată o metodă eficientă de obținere a diterpenoidelor funcționalizate cu grupa alchil- acilguanidinică – compuși bioactivi la celulele canceroase cu perspectivă de utilizare în medicină și industria farmaceutică.

3. Rezultatele științifice ale cercetărilor efectuate în cadrul proiectului pe etapele 2018 și 2019

Etapa 1. Sinteza acizilor cu schelet labdanic (*ent-gomeric* și *13-epi-ent-gomeric*) din (-)-sclareol.

(-) Sclareolul (**1**) este accesibil în Republica Moldova, obținut din deșeurile de ulei din *Salvia sclarea*. Noi am realizat sinteza acizilor cu schelet labdanic (*ent-gomeric* și *13-epi-ent-gomeric*) (**2**) și (**3**) pornind de la diterpenoidul (-)-sclareol (**1**) - comercial și accesibil în Republica Moldova (Schema 1).

Schema 1. Retro-sinteza acizilor *ent-gomeric* și *13-epi-ent-gomeric* din sclareol.

Oxidarea (-)-sclareolului (**1**) cu permanganat de potasiu în acetonă, conform metodei cunoscute [1], a condus la formarea hidroxicetonei (**4**) cu un randament bun de ~89% (Schema 2). Hidroxicetona (**4**) a fost deshidratată cu I₂ în benzen la reflux, conform metodei [2]. În rezultat, produsul reacției a fost cromatografiat pe coloană cu silicagel și a fost izolată cetona (**5**) cu un randament de ~83%.

Eterul (**6**) a fost obținut deasemenea din hidroxicetona (**4**) cu clorura de *tert*-butil-dimetilsilil (TBDMSCl). Inițial acetoxicetona (**7**) am încercat să o obținem direct din hidroxicetona (**4**) cu anhidridă acetică în piridină, inclusiv cu adaos de catalizator 4-DMAP, dar reacția a decurs cu un randament foarte jos (~10%). De aceea noi am hotărât să obținem printr-o metodă alternativă. A fost diacetilat (-)-sclareolului (**1**) în diacetatul (**8**) cu anhidridă acetică în diclormetan și cu adaos de catalizator 4-DMAP.

Schema 2

Reagenți și condiții: (a) KMnO_4 , Me_2CO , r.t., 5 h, ~89%; (b) I_2 , C_6H_6 , reflux, 4h, ~83%; (c) TBDMSCl , Py, 4-DMAP, r.t., 48 h, ~25 %; (d) Ac_2O , Py, 4-DMAP, r.t, 60 h, r.t. ~10%; (e) Ac_2O , CH_2Cl_2 , 4-DMAP, r.t, 48 h, r.t. ~90%.

Reacția s-a sfârșit după 48 h, cu un randament de ~90%. Oxidarea diacetatului sclareolului cu permanganat de potasiu în acetonă a dat acetoxicetona (**7**) cu un randament de ~78%. Structura compușilor obținuți a fost confirmată în baza datelor lor spectrale.

Schema 3

Reagenți și condiții: (a) $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, C_6H_6 , MeONa , reflux, 3 h; (b) 10% KOH , EtOH , reflux, 2h.

Noi am realizat reacția de alungire a catenei laterale în compușii bisnor-labdanici prin reacția Wittig-Horner-Emmons (WHE). Este bine cunoscută utilizarea acestei reacții în sinteza organică [3,4]. Noi am observat, că în cazul reacției dintre reagentul Wittig-Horner-Emmons și cetona nor-diterpenică cu o grupă funcțională: hidroxil, acetoxil, sau *t*-butil-dimetilhidroxil amplasată în poziția δ față de grupa cetonică conduce la formarea esterilor manoioxidului. Reacția decurge în așa fel, încât concomitent cu alungirea catenei laterale are loc și ciclizarea cu formarea heterociclului oxidic (Schema 3).

În rezultatul reacției cu reagentul Wittig-Horner-Emmons a fost obținut cu randament bun ~72-84% esterii **(9)** și **(10)**. Săponificarea esterilor **(9)** și **(10)** a condus la formarea acizilor corespunzători **(2)** și **(3)**, care sunt *ent*-izomerii acizilor gomerici **(11)** și 13-*epi*-gomerici **(12)**, izolați din planta medicinală *Sideritis gomeræ* [5].

Acizi sintetizați **(2)** și **(3)** vor fi utilizați la etapa de cuplare cu blocul guanidinic.

Etapa 2. Sinteza acizilor diterpenici, cu schelet carbonic *ent*-isocopalic din (-)-sclareol.

Noi am realizat sinteza acidului *ent*-isocopal-12-en-15-oic (**16**) reieșind din diterpenoida comercial accesibilă – (-)-sclareol (**1**), care se găsește în deșeurile plantei eterooleogenose *Salvia sclarea* L.

Astfel sclareola (**1**) a fost oxidată conform metodei cunoscute cu permanganat de potasiu în acetonă [1]. În rezultat a fost obținută hidroxicetona **2** cu un randament de 89%. Atât datele spectrale, cât și constantele fizico-chimice corespund celor publicate. Următoarea etapă a fost deshidratarea în mediu acid, și izomerizarea ulterioară cu iod în toluenă a hidroxicetonei **2** în cetona nesaturată **3** [2]. Structura cetonei **3** a fost confirmată de datele ^1H - și ^{13}C RMN.

Schema 4. Sinteza acizilor *ent*-isocopalici din sclareol.

Reacția cetonei **3** cu trifenilfosfonacetat în benzen a condus la formarea amestecului izomeric de esterii **13** (*13Z*) și **14** (*13E*), care au fost ciclizați, conform metodei cunoscute cu superacid [6], în esterii triciclici, cu structură *ent*-isocopalică, din care după săponificare, cromatografiere și recristalizare a fost obținut esterul **15**. Săponificarea esterului *ent*-isocopalic (**15**) în prezență de *t*-BuOK în DMSO, conform metodei [7] a condus la formarea acidului *ent*-isocopalic (**16**), identificat cu proba autentică obținută de noi anterior [8].

Acidul sintetizat (**16**) va fi utilizat la etapa de cuplare cu blocul guanidinic.

Etapa 3. Izolarea acidului *ent*-kaurenoic din deseurile uscate de floarea soarelui

Terpenoidele reprezintă cea mai numeroasă și mai diversă clasă de substanțe chimice printre miriadele de compuși produși de plante. Metaboliți terpenoidelor au funcții de bază, participând activ la creșterea, dezvoltarea și protecția plantei, dar totodată, majoritatea terpenoidelor participă și în interacțiuni chimice mai specifice. În mod tradițional, terpenoidele au fost folosite în industria alimentară, farmaceutică și cosmetică.

Din multitudinea compușilor terpenici, un interes deosebit îl prezintă diterpenoidele tetraciclice *ent*-kauranice și pentaciclice *ent*-trachilobanice, compuși ce posedă un spectru larg de activități biologice și pot servi ca precursori în sinteza terpenoidelor polifuncționale [9].

Materia primă, alcătuită din tulpini și inflorescențe de floarea-soarelui, uscate și în prealabil marunțite, a fost supusă extracției cu etanol într-un extractor de tip Soxhlet. Temperatura de fierbere a solventului, proprietățile aprotice și calitățile extractive înalte, vin să reducă la minimum posibilitatea de izomerizare a diterpenoidelor *ent*-kauranice și *ent*-trachilobanice sub acțiunea catalizatorilor acizi prezenți în sursa vegetală. Compușii neutri, omniprezenți în extract, sunt eliminați prin tratarea cu soluție de ~5% de KOH.

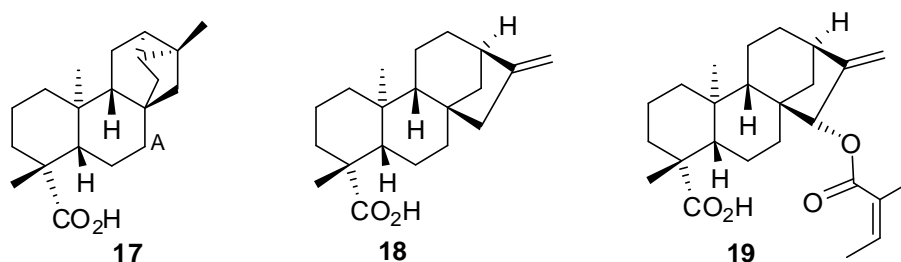


Figura 1. Acizii diterpenici naturali izolați din resturile uscate ale florii soarelui.

Partea acidă a fost supusă cromatografiei pe coloana cu silicagel, fiind eluate două fracții. Prima este formată din amestecul de acizi izomeri *ent*-trachiloban-19-oic (**17**) și *ent*-kaur-16-en-19-oic (**18**) cu un randament de ~35%, iar a doua fracție include derivatul C₁₅ funcționalizat al acidului *ent*-kaurenoic (**18**), acidul 15 α -angeloil-*ent*-kaur-16-en-19-oic (**19**) cu un randament de ~17%. Cercetările fitochimice recente au demonstrat că acidul 15 α -angeloil-*ent*-kaur-16-en-19-oic, de

rînd cu acidul *ent-kaur-16-en-19-oic* (**18**) prezintă o activitate inhibitorie asupra alungirii coleoptilului, care persistă mai îndelung la diluare, iar la concentrații ridicate efectul se intensifică.

Datorită proprietăților cromatografice similare, separarea amestecului de acizi izomeri acizii *ent-trachiloban-19-oic* (**17**) și *ent-kaur-16-en-19-oic* (**18**) a fost posibilă doar prin cromatografie pe coloană cu silicagel impregnat cu azotat de argint. Raportul aciziilor *ent-kaur-16-en-19-oic* (**18**) și *ent-trachiloban-19-oic* (**17**) izolați din extract îl constituie ~ 7:2. Structura acizilor *ent-trachiloban-19-oic* (**17**) și *ent-kaur-16-en-19-oic* (**18**) a fost confirmată prin compararea datelor lor spectrale și fizico-chimice cu cele disponibile în literatura de specialitate.

Extracția deșeurilor de floarea-soarelui cu alcool etilic (~96%). Tulpinile și inflorescențele, rămase de la prelucrarea florii-soarelui, uscate și mărunțite (800 g) sunt plasate în soxhlet și sunt extrase cu etanol timp de 2 ore. După distilarea solventului, s-au obținut 85 g de extract crud de culoare brună, 24 g fiind dizolvate în eter dietilic și tratate cu soluție apoasă de 5% KOH (40 mL). Faza apoasă este separată și acidulată cu soluție de 10% H₂SO₄ (20 mL), apoi se extrage cu Et₂O, se spală cu soluție salină până la neutru și se concentrează în vid, generând 18 g de ulei galbenmaroniu.

Partea acidă (18 g) a fost percolată pe coloană cu silicagel (300 g) și eluată în gradient cu amestec de acetat de etil în eter de petrol (EtOAc / eter de petrol), obținându-se mai multe fracții. Prima fracție, cea mai nepolară, corespunde amestecul de acizi izomeri *ent-trachiloban-19-oic* (**17**) și *ent-kaur-16-en-19-oic* (**18**) (6.19 g, ~35%). A doua fracție corespunde acidului 15 α -angeloil-*ent-kaur-16-en-19-oic* (**19**) (3.11 g, ~17%).

Acizii izolați vor fi cuplați cu fragmentul structural guanidinic.

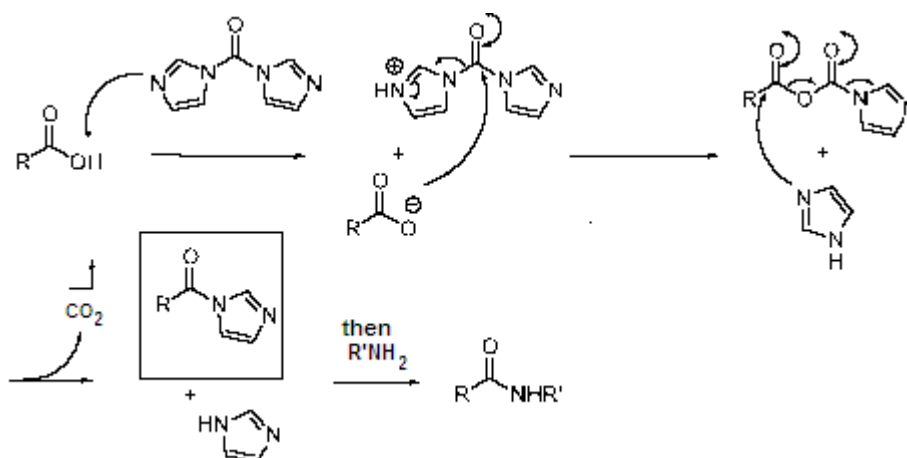
Etapa 4. Sinteza diterpenoidelor cu fragment guanidinic din compusii terpenici obtinuti in etapele 1-3 si transmiterea lor la testari anti-cancer.

Guanidinele sunt unele dintre cele mai utilizate, pe scară largă, în sinteza de compuși noi bioactivi. Numeroși compuși guanidinici au fost izolați din surse naturale, precum și obținuți pe cale strategii sintetică au devenit de mare interes în ultimele decenii din cauza potentialului lor terapeutic [10]-[15].

Sarcina lor pozitivă, care rezultă din protonarea guanidinei are o gamă largă de valori ale pH-ului și joacă un rol important în formarea interacțiunilor intermoleculare specifice, cuprinzând etape chee în multe reacții biologice, inclusiv procese mediate de enzime și interacțiunea hormonilor cu receptorii lor [16]. Astfel, guanidinele sunt niște farmacofori util în chimia medicamentelor.

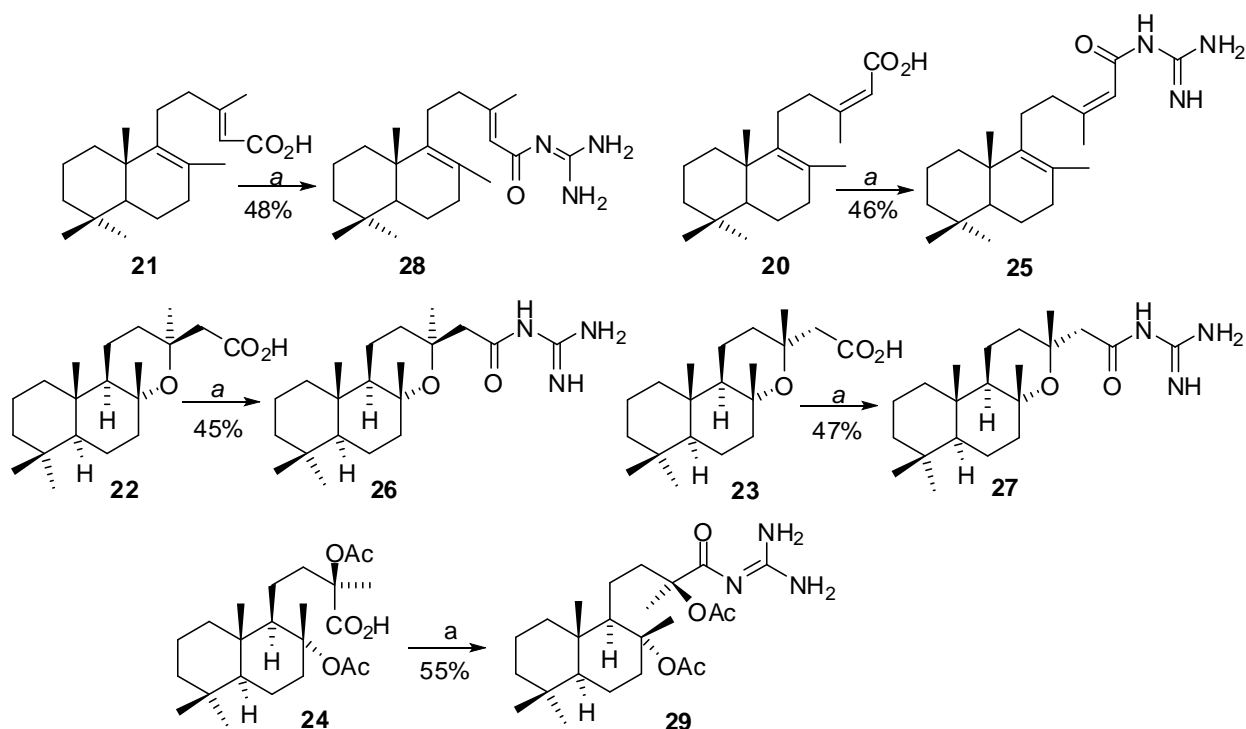
Sinteza monoacilguanidinelor este un proces, care include mai multe etape: a) activarea grupării acidului carboxilic și generarea in situ a unei amine „libere”, în special: guanidina; b) interacțiunea directă a sintetilor rezultați.

Activarea acidului studiat se realizează prin interacțiunea cu N,N'-carbodiimidazol (CDI), cu formarea intermediarului amidic. Pentru conversia directă a guanidinei în forma „liberă”, reactivul comercial de clorhidrat de guanidină este tratat cu un alcoolat de metal alcalin, care permite să „lege” partea anionică a sării. În continuare, se adaugă un acid activat (acilimidazol) la blocul de guanidină.



Schema 5. Mecanismul obținerii amidelor folosind CDI.

Mecanismul propus pentru formarea monoacilguanidinei din acizii carboxilici primari este prezentat în Schema 5.



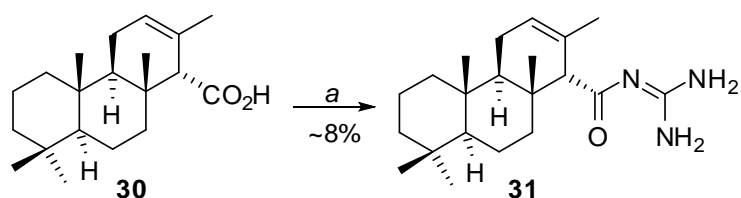
Schema 6

Reactivii și condiții: (a) CDI, 1,4-Dioxan, 1 h, apoi Gnd-HCl, tBuOK, DMF / 1,4-Dioxan, 1 h)

Interacțiunea grupelor carboxilice ale acizilor diterpenici(20)-(24) cu CDI în DMF uscat (atmosferă de azot) a dat intermediarii acilimidazol corespunzători, care au fost apoi adăugați la o soluție de guanidină (1,5 echiv.) în DMF. Prin urmare, o serie de monoacilguanidine diterpenice au fost obținute cu randamente moderate, care, conform datelor RMN, sunt prezentate atât în formele de acilamină (25)-(27) cât și acilamină (28)-(29) (Schema 6).

Un moment important în procesul de guanidilare îl constituie monitorizarea directă a activării acidului carboxilic, în plus, durata procesului variază în funcție de substratul utilizat (de la 12 la 48 de ore) și este monitorizată prin TLC.

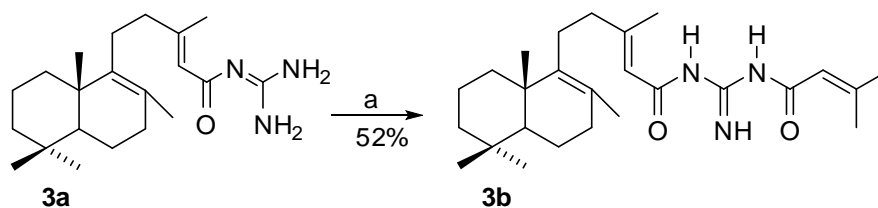
Mai mult, se propune ca solvent, 1,4-dioxanul absolut a fost înlocuit experimental de THF, deoarece a fost mai convenabil de utilizat din punct de vedere practic. Mai mult, datorită prezenței unei cantități semnificative de subproduse care nu au putut fi identificate, abordarea autorilor [17] a fost utilizată pentru obținerea monoacilguanidinelor.



Schema 8

Reactivii și condiții: (a) CDI, DMF, apoi Gnd-HCl, MeONa, DMF).

În ceea ce privește obținerea monoacilguanidelor dintr-un acid terțiar sau cuaternar este foarte probabil să se schimbe strategia de activare a acidului. Deci în cazul acidului terțiar (**30**) cu randament de ~8%, s-a obținut un derivat care conține guanidină (Schema 8). Cu toate acestea, din cauza faptului că procesul de activare a fost lent, CDI a fost utilizat în exces semnificativ. Ca rezultat, produsul (**31**), conform RMN, este amestecat cu imidazol. Încercările de izolare a derivatului *ent*-isocopalic (**31**) într-o stare individuală nu au reușit.



Schema 9

Reactivii și condiții: (a) acid 3,3-dimetilacrilic, NMP, CMPI, 2 h; apoi **3a**, NMP, DIEA, 48 h.

Acidul 3,3-dimetilacrilic a fost utilizat ca al doilea bloc în sinteza diacilguanidelor. Reactivul Mukayama (2-clor-1-metilpiridiniu iodură, CMPI) în 1-metilpirolidonă (NMP) a fost utilizat pentru activarea acestuia, intermediarul rezultat a fost tratat în continuare cu o soluție de monoacilguanidină (**28**) în NMP și în prezența diizopropiletilaminei (DIEA). În urma acestui proces, diacilguanidina labdanică (**32**) a fost sintetizată cu un randament de ~52% (Schema 9). Structura compusului (**32**) a fost determinată în baza datelor RMN.

Compuși sintetizați conținând azot (**25**)-(29) și (**32**) sunt testați în prezent pentru activitatea citotoxică.

4. BIBLIOGRAFIE

1. BIGLEY, D. B.; ROGERS, N. A. J.; BARLTROP, J. A. Synthesis of Diterpenes. Part III. The synthesis, and Configuration at Position 13 of Diterpenes of the Labdane Group. In: JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1960, PP. 4613-4627.
2. HUA, S.-K.; WANG, J.; CHEN, X.-B.; XU, Z.-Y.; ZENG, B.-B. Scalable synthesis of methyl *ent*-isocopalate and its derivatives. In: TETRAHEDRON, 2011, Vol. 67, Nr. 6, PP. 1142-1144.
3. BOUTAGY, J.; THOMAS, R. Olefin synthesis with organic phosphonate carbanions. In: CHEMICAL REVIEW, 1974, Vol. 74, Nr 1, PP. 87-99.
4. MARYANOFF, B. E.; ALLEN B. REITZ, A. B. The Wittig olefination reaction and modifications involving phosphoryl-stabilized carbanions. Stereochemistry, mechanism, and selected synthetic aspects. In: CHEMICAL REVIEW, 1989, Vol. 89, Nr 4, PP. 863-927.
5. GONZÁLEZ, A. G.; FRAGA, B. M.; HERNÁNDEZ, M. G.; LARRUGA, F.; LUIS, J. G. Four new labdane diterpene oxides from *Sideritis gomerae*. In: PHYTOCHEMISTRY, 1975, Vol. 14, Nr 12, PP. 2655-2656.
6. VLAD, P. F.; UNGUR, N.D.; NGUEN V. T. Superacidic cyclization of higher terpenoid acids and their esters. In: RUSSIAN CHEMICAL BULLETIN, 1995, Vol. 44, Nr 12, PP. 2404-2411.
7. CARMAN, R. M.; DEETH, H. C. Diterpenoids. XXVI. A new diterpenoid acid from the oleoresin of *Callitris columellaris*. In: AUSTRALIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, 1971, Vol. 24, Nr 2, PP. 353-359.
8. UNGUR, N.; GAVAGNIN, M.; CIMINO, G. Synthesis of diastereoisomeric *ent*-isocopallic acid glycerides. In: TETRAHEDRON LETTERS, 1996, Vol. 37, Nr 20, PP. 3549-3552.
9. MORARESCU, O. Synthetic transformations of *ent*-kaurenoic acid. In: CHEMISTRY JOURNAL OF MOLDOVA, 2015, Vol. 10, Nr. 1, p. 9-19. ISSN 1857-1727.
10. BERLINCK, R. G. S. Natural guanidine derivatives. In: NATURAL PRODUCT REPORTS, 1996, Vol. 13, Nr 5, PP. 377-409.
11. BERLINCK, R. G. S. Natural guanidine derivatives. In: NATURAL PRODUCT REPORTS, 2002, Vol. 19, Nr 5, PP. 617-649.
12. BERLINCK, R. G. S.; KOSSUGA, M. H., Natural guanidine derivatives. In: NATURAL PRODUCT REPORTS, 2005, Vol. 22, Nr 4, PP. 516-550
13. BERLINCK, R. G. S.; BURTOLOSO, A. C. B.; KOSSUGA, M. H. The chemistry and biology of organic guanidine derivatives. In: NATURAL PRODUCT REPORTS, 2008, Vol. 25, Nr 5, PP. 919-954.
14. BERLINCK, R. G. S.; BURTOLOSO, A. C. B.; TRINDADE-SILVA, A. E.; ROMMINGER, S.; MORAIS, R. P.; BANDEIR, K.; MIZUNO, C. M. The chemistry and biology of organic guanidine derivatives. In: NATURAL PRODUCT REPORTS, 2010, Vol. 27, Nr 12, PP. 1871-1907.

15. BERLINCK, R. G. S.; TRINDADE-SILVA, A. E.; SANTOS, M. F. C. The chemistry and biology of organic guanidine derivatives. In: NATURAL PRODUCT REPORTS, 2012, Vol. 29, Nr 12, PP. 1382-1406.
16. MORI, A.; COHEN, B. D.; LOWENTHAL, A. Historical, Biological, Biochemical and Clinical Aspects of the Naturally Occurring Guanidino Compounds; In: SPRINGER SCIENCE + BUSINESS MEDIA, NEW YORK, NY, USA, 1985. 478p.
17. MAILYAN, A. K.; YOUNG, K.; CHEN, J. L.; REID, B. T.; ZAKARIAN, A. Stereoselective synthesis of cyclic guanidines by directed diamination of unactivated alkenes. In: ORGANIC LETTERS, 2016, Vol. 18, Nr 21, PP. 5532–5535.

5. REZUMAT

Raport final, 26 pagini, bibliografie - 17 surse de informație, 9 scheme, o figură

SINTEZA TERPENOIDELOR GUANIDINICE CU ACTIVITATE BIOLOGICĂ RELEVANTĂ ȘI POTENȚIAL TERAPEUTIC

În rezultatul cercetărilor sistematice a fost realizată sinteza dirijată a acizilor labdanici (*ent-gomeric* și *13-epi-ent-gomeric*) pornind de la diterpenoidul (-)-sclareol (1) - comercial și accesibil în Republica Moldova. Acizii (*ent-gomeric* și *13-epi-ent-gomeric*) vor fi utilizați la reacția de cuplare cu guanidină. A fost realizată sinteza dirijată a acidului *ent-isocopalic* pornind de la (-)-sclareol, sinton important pentru obținerea derivaților bioactivi guanidinici. A fost realizată izolarea acizilor *ent-kaur-16-en-19-oic*, *ent-trachiloban-19-oic* și *15 α -angeloil-ent-kaur-16-en-19-oic* din deșeurile uscate de floarea soarelui *Helianthus annuus L.*

Au fost pregătite mostre de acizii *ent-kaurenoic* și *ent-trachilobanoic* pentru a fi cuplate cu fragmentul structural guanidinic. A fost elaborată o metodă eficientă de obținere a diterpenoidelor funcționalizate cu grupa alchil- acilguanidinică – compuși bioactivi la celulele canceroase cu perspectivă de utilizare în 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. Metodele de investigație includ proceduri de separare: cristalizarea, distilarea la presiune normală și scăzută cu utilizarea pompelor de apă și ulei; extracția, cromatografia CSS și pe coloane. Metodele determinării structurii compușilor organici: spectroscopia IR, RMN și analiză elementală.

6. CONCLUZII

- A fost realizată sinteza dirijată a acizilor labdanici (*ent-gomeric* și *13-epi-ent-gomeric*) pornind de la diterpenoidul (-)-*sclareol* (1) - comercial și accesibil în Republica Moldova.
- Acizii (*ent-gomeric* și *13-epi-ent-gomeric*) vor fi utilizați la reacția de cuplare cu guanidină.
- A fost realizată sinteza dirijată a acidului *ent-isocopalic* pornind de la (-)-*sclareol*, sinton important pentru obținerea derivaților bioactivi guanidinici.
- A fost realizată izolarea acizilor *ent-kaur-16-en-19-oic*, *ent-trachiloban-19-oic* și *15 α -angeloil-ent-kaur-16-en-19-oic* din deșeurile uscate de floarea soarelui *Helianthus annuus L.*
- Au fost pregătite mostre de acizii *ent-kaurenoic* și *ent-trachilobanoic* pentru a fi cuplate cu fragmentul structural guanidinic.
- A fost elaborată o metodă eficientă de obținere a diterpenoidelor funcționalizate cu grupa alchil- acilguanidinică – compuși bioactivi la celulele canceroase cu perspectivă de utilizare în medicină și industria farmaceutică.

7. Participarea în programe și proiecte internaționale (ORIZONT 2020, SCOPES, JOP, IRSIS, etc.), inclusiv propunerile prezentate/câștigate în cadrul concursurilor naționale și internaționale cu tangență la tematica cercetării proiectului realizat

Am participat în anii precedenți la următoarele Proiecte:

- Proiectul SCOPES 2014-2016, Codul Proiectului: IZ73Z0_152346/1 (cond. Dr. V. Kulcitki);
- Proiectul STCU, 2015-2016, Codul proiectului 5984, (cond. Dr. V. Kulcitki);

În prezent sunt în desfășurare următoarele proiecte:

- Proiect bilateral Moldova-România, **2016-2018**, Codul Proiectului 16.80013.16.02.06/Ro, (cond. Dr. hab. A. Aricu);
- Proiect STCU, **2018-2019** “Synthesis of new biologically active norlabdane compounds with heterocyclic units using agricultural wastes”, cond. Dr.h. A.Arîcu)

8. Lista publicațiilor științifice ce țin de rezultatele obținute în cadrul proiectului

1. GRINCO, M.; GÎRBU, V.; PRUTEANU, E.; MORARESCU, O.; KULCIȚKI, V.; UNGUR, N. Synthesis of some guanidine diterpenoids. In: INTERNATIONAL CONFERENCE "ACHIEVEMENTS AND PERSPECTIVES OF MODERN CHEMISTRY", 9-11 OCTOBER 2019, MOLDOVA, P. 222. ISBN 978-9975-62-428-2.
2. KULCIȚKI, V.; GIRBU, V.; PRUTEANU, E.; RENAUD, Ph.; DAELEMANS, D.; MOLLO, E.; DEFRANOUX, F.; UNGUR, N. Derivat *ent*-kauranic și utilizarea acestuia (*ent*-Kauranic derivative and the use thereof). CERERE DE BREVET DE INVENTIE, Nr depozit a 2019 0052, din 21.06.2019.

9. Participarea la evenimente internaționale (conferințe, simpozioane, seminare, ateliere de lucru etc.)

La 29 noiembrie 2018 a fost organizat în incinta Institutului de Chimie un seminar teoretic moldo-italian: „*Noi frontiere în chimia compușilor naturali. miracolele mării în beneficiul omenirii*”.

Au prezentat comunicări științifice următorii participanți:

- Vladilena GIRBU (cerc. științ., IC, RM) „*Synthesis of polyfunctionalized terpenic derivatives via radical reactions.*”
- Lidia LUNGU (cerc. științ., IC, RM) „*Synthesis of drimane and homodrimane terpenoids with heterocyclic structural units and the study of antimicrobial activity.*”
- Olga MORARESCU (cerc. științ., IC, RM) „*Synthetic transformations of ent-kaur-16-en-19-oic and ent-trachyloban-19-oic acids.*”
- Elena SECARA (cerc. științ., IC, RM) „*Synthesis of drimane and homodrimane terpenoids with heterocyclic structural units and the study of antimicrobial activity.*”
- Dr. Ernesto MOLLO (ICB, CNR, Italia): „*Molecular interactions as drivers of changes in marine ecosystems.*”

10. Informații suplimentare ce țin de realizarea proiectului

În perioada 7 -13 octombrie 2018 din partea moldavă Dr. hab. N. Ungur, Dr. hab. V. Kulcički și cerc.șt. O. Morarescu au întreprins o vizită de lucru în Institutul de Chimie Biomoleculară (CNR) din Napoli din cadrul Proiectului Bilateral AȘM-CNR (Codul Proiectului 18.80013.16.02.02/it., Contract de finanțare 02/It din 02.04.2018). Au fost discutate rezultatele obținute în cadrul proiectului, perspectivele de colaborare și în alte proiecte de viitor.

În perioada 26-30 noiembrie 2018 au făcut o vizită în Institutul de Chimie, în cadrul Proiectului bilateral, o echipă de cercetători științifici din Institutul de Chimie Biomoleculară (CNR) din Napoli (Italia). A avut loc un schimb de opinii în privința dezvoltării colaborării din cadrul proiectului actual și din perspectiva colaborării pe viitor. Din partea italiană au sosit în R. Moldova: Dr. M. Gavagnin, Dr. E. Mollo, Dr. M.-L. Ciavatta și Dr. M. Carbone.

În perioada 22 -128 septembrie 2019 din partea moldavă Dr. hab. N. Ungur, Dr. hab. V. Kulcički și cerc.șt. O. Morarescu au întreprins o vizită de lucru în Institutul de Chimie Biomoleculară (CNR) din Napoli din cadrul Proiectului Bilateral AȘM-CNR (Codul Proiectului 18.80013.16.02.02/it., Contract de finanțare 02/It din 02.04.2018). Au fost discutate rezultatele obținute în cadrul proiectului, perspectivele de colaborare și în alte proiecte de viitor.

Director de proiect și
Șeful Laboratorului Chimia
Compușilor Naturali
și Biologic Activi

Dr. hab. Nicon Ungur

(nume, prenume, grad, titlu științific)

(semnătura)

11. Fișa de prezentare a rezultatelor proiectului de cercetare

I. Sumarul activităților proiectului realizate

	<i>Activități planificate</i>	<i>Activități realizate și rezultate noi obținute în cadrul proiectului (150 de cuvinte)</i>
1.	Sinteza acizilor cu schelet labdanic (ent-gomeric și 13-epi-ent-gomeric) din (-)-sclareol.	A fost realizată sinteza dirijată a acizilor labdanici (ent-gomeric și 13-epi-ent-gomeric) pornind de la diterpenoidul (-)-sclareol (1) - comercial și accesibil în Republica Moldova. Acizii (ent-gomeric și 13-epi-ent-gomeric) vor fi utilizați la reacția de cuplare cu guanidină.
	Sinteza acizilor diterpenici, cu schelet carbonic isocopalic din (-)-sclareol.	A fost realizată sinteza dirijată a acidului ent-isocopalic pornind de la (-)-sclareol, sinton important pentru obținerea derivaților bioactivi guanidinici. Lucrările prevăzute în etapele I și II pentru a. 2018 au fost efectuate complet și în termenii stabiliți.
3.	Izolarea acidului ent-kaurenoic din deșeurile uscate de floarea soarelui.	A fost obținut acidul ent-kaurenoic prin metode de extracție din deșeurile uscate ale florii soarelui <i>Helianthus annuus</i> . A fost pregătită mostra de acest acid pentru a fi cuplată cu blocul guanidinic, în scopul obținerii de noi diterpenoide guanidinoice bioactive.
4.	Sinteza diterpenoidelor cu fragment guanidinic din compusii terpenici obținuți în etapele 1-3 și transmiterea lor la testări anti-cancer.	A fost elaborată metoda de cuplare a acizilor terpenici cu blocul guanidinic. Au fost pregătite mostre și deja transmise spre testări biologice. A fost pregătit raportul final pe marginea acestui proiect. Lucrările prevăzute în etapele III și IV pentru a. 2019 au fost efectuate complet și în termenii stabiliți.

II. Relevanța rezultatelor științifice obținute (până la 200 de cuvinte).

Se evidențiază valoarea teoretică, în comparație cu lucrările existente în țară și peste hotare, a rezultatelor științifice teoretice fundamentale, se evidențiază eficiența tehnico-economică ori socială, recomandările principale vizând implementarea rezultatelor științifice aplicative și a elaborărilor tehnico-științifice executate, importanța și impactul lor asupra dezvoltării științei, economiei și culturii naționale a R. Moldova, beneficiarii rezultatelor.

În rezultatul cercetărilor sistematice a fost realizată sinteza dirijată a acizilor labdanici (ent-gomeric și 13-epi-ent-gomeric) pornind de la diterpenoidul (-)-sclareol - comercial și accesibil în Republica Moldova. Acizii (ent-gomeric și 13-epi-ent-gomeric) vor fi utilizați la reacția de cuplare cu guanidină. A fost realizată sinteza dirijată a acidului ent-isocopalic pornind de la (-)-sclareol, sinton important pentru obținerea derivaților bioactivi guanidinici. A fost realizată izolarea acizilor ent-kaur-16-en-19-oic, ent-trachiloban-19-oic și 15 α -angeloil-ent-kaur-16-en-19-oic din deșeurile uscate de floarea soarelui *Helianthus annuus* L. Au fost pregătite mostre de acizii ent-kaurenoic și ent-trachilobanoic pentru a fi cuplate cu fragmentul structural guanidinic. A fost elaborată o metodă eficientă de obținere a diterpenoidelor funcționalizate cu grupa alchil- acilguanidinică – compuși bioactivi la celulele canceroase cu perspectivă de utilizare în medicină și industria farmaceutică.

III. Volumul total al finanțării

<i>Finanțarea planificată</i> _____ (mii lei)	<i>Executată</i> _____ (mii lei)
---	----------------------------------

IV. Volumul cofinanțării (mii lei)

0.00 (mii lei)

V. Lista colaborărilor inițiate în cadrul proiectului

Am continuat colaborarea cu cercetatorii științifici de peste hotare:

- cu colegii din ICB , CNR (Napoli, Italia);
- cu colegii de la Universitatea din Bern (Elveția);
- cu colegii de la Universitatea „A.I.Cuza” Iasi, România.

VI. Lista evenimentelor organizate / la care s-a participat în cadrul proiectului

A fost organizat în Institutului de Chimie un seminar teoretic moldo-italian: „Noi frontiere în chimia compușilor naturali. miracolele mării în beneficiul omenirii”. Au fost îndeplinite 2 vizite în ICB (CNR), Pozzuoli (Italia) și o vizită a colegilor italieni în Institutul de Chimie. Au fost discutate rezultatele obținute în cadrul Proiectului.

VII. Lista de mobilități efectuate în cadrul proiectelor

Au fost îndeplinite 2 vizite în ICB (CNR), Pozzuoli (Italia)

VIII. Informații despre infrastructura utilizată în realizarea proiectului

Pentru realizarea Proiectului a fost utilizată infrastructura disponibilă în Institutul de Chimie, toate metodele spectrale (IR, ^1H și ^{13}C RMN etc.)

IX. Dificultăți/ impedimente apărute pe parcursul realizării proiectului

Finanțarea insuficientă a cercetărilor științifice.

X. Beneficiarul (ministere, instituții de stat sau private, întreprinderi etc.)

Industria farmaceutică, ministerul sănătății, mediului și agriculturii.

Director de Proiect

Șeful Laboratorului Chimia Compușilor

Naturali și Biologic Activi Dr. hab. Nicon Ungur

(nume, prenume, grad, titlu științific)

(semnătura)