

## Rezumatul proiectului

### 15.817.02.17A. Apa ca mediu pentru construirea substanțelor chimioterapice.

Directorul proiectului: dr. hab. Fliur Macaev

În cadrul proiectului au fost dezvoltate protocoale stereoselective pentru obținerea unui șir de compuși. Așadar, un astfel de protocol a fost elaborat pentru sinteza exclusivă a  $\alpha$ -oxidului (+)-3-carenei prin utilizarea multiplă a sistemului catalitic eterogen pe bază de nano-pulbere de alumina și a peroxidului de hidrogen în calitate de agent oxidant. Au fost obținute aziridina, derivată din (+)-3-carena, utilizând două căi de sinteză diferite. S-a stabilit rolul de bază al apei în inducerea asimetrică cu participarea aziridinei în construcția compusului natural cu proprietăți anti-leucemie – convolutamidina A. Au fost obținuți compuși terpenici, heterociclici cu structură de lichide ionice din grupul derivaților imidazolului – substanțe cu o potențială activitate biologică. Etapa cheie a acestei abordări constă în deschiderea ciclului epoxidic al oxidului  $\alpha$ -carenei folosind o soluție apoasă de 1H-imidazol, care asigură un randament ridicat.

Pentru prima dată au fost obținuți unii compuși heterociclici cu proprietăți de lichide ionice din grupul derivaților imidazolului cu conținut de fier, pentru utilizarea lor în tratamentul apelor poluate cu carbamazepină (CBZ) conform unor transformări similare proceselor Fenton. Au fost analizate efectele încărcăturii de catalizator, pH-ului, cantității de  $H_2O_2$  și radiației UV asupra oxidării compusului selectat. După 15 minute de iradiere cu UV-A în prezența  $H_2O_2$  200  $\mu$ M, CBZ a fost îndepărtat complet pentru ambii catalizatori.

Au fost identificate condițiile procedurii pentru obținerea inhibitorilor integrezei HIV-1 din clasa derivaților spiro-ciclopropanoxindolilor prin generarea carbenelor în mediul apos. Pe baza datelor experimentale, s-a stabilit că prezența în substratul inițial a substituenților electronoacceptori sau electronodonori, în diazoizatina inițială, nu manifestă un efect considerabil asupra vitezei reacției cu esterul metilic al acidului acrilic. Prezența substituenților în poziția 5 a diazoizatinelor favorizează preferențial formarea *trans*-izomerilor, în timp ce prezența substituenților în poziția 7 a diazoizatinelor duce la formarea preferențial a *cis*-izomerilor.

A fost stabilit faptul că gruparea azido în poziția 4 a (1R,3R,4R,6S)-4-azido-4,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptan-3-ol este supusă unui efect steric din partea fragmentului *hem*-dimetilciclopropanic *cis*-poziționat, în timp ce gruparea analoagă (1S,3S,4S,6R)-4-azido-3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptan-3-ol este practic lipsită de un astfel de efect, faptul care influențează asupra vitezei reacției de [3+2]-cicloadiție.

S-a determinat că reacția de condensare asimetrică a indolindionei și cetonelor ciclice este influențată de natura solventului și a catalizatorului. Cele mai bune rezultate au fost obținute în sistemul de solvenți diclormetan – apă în prezența de 10 mol % (-)-valinol. În cazul aductului de izatină cu ciclohexanonă din patru compuși potențiali se formează unu singur compus cu diastereoselectivitate 98% și enantioselectivitate 99% ee.

Au fost dezvoltate protocoale selective pentru obținerea exclusivă a unor compuși heterociclici cu structura 1-(triazolil)etanilor și din seria derivaților 3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2*H*-cromen-2-olilor cu activitate biologică contra *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus versicolor*, *Penicillium funiculosum*, *Penicillium ochrochloron*, *Trichoderma viride* și *Candida albicans*. Activitatea fungicidă a compușilor analizați asupra organismelor testate a fost mult mai ridicată decât activitatea compușilor-etalon - Ketoconazol și Bifonazol.

În perioada proiectului au fost publicate 2 monografii, 3 capitole în monografie, 9 articole în reviste internaționale cu factor de impact (IF) >1, dintre care 4 cu IF>3, 4 articole în reviste naționale și 10 articole în culegeri naționale și internaționale, 3 cereri de brevet de invenție și 3 brevete de invenție obținute. Rezultatele activității au fost prezentate sub formă de 9 comunicări plenare, 5 comunicări orale și 53 teze la conferințe științifice.