

Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în subprogram în anul 2024

STUDIUL CHIMIC AL METABOLIȚILOR SECUNDARI DIN SURSELE NATURALE LOCALE ȘI VALORIFICAREA POTENȚIALULUI LOR APLICATIV ÎN BAZA LĂRGIRII DIVERSITĂȚII MOLECULARE CU FUNCȚIONALITATE MULTIPLĂ (denumirea subprogramului)

Codul subprogramului **010601**

A fost realizată izolarea fracționată a constituenților din deșeurile industriale, rezultate din producerea sclareolului și a uleiului volatil de Salvie tămâioasă (*Salvia sclarea* L.). În rezultat a fost identificat și stabilit conținutul (-)-sclareolului remanent în deșeurile industriale. A fost obținut extractul integral de oregan prin extracție la baia de ultrasunete cu 70% EtOH, după care s-a realizat extracția fracționată a acestuia cu diferiți solvenți, obținându-se un extract îmbogățit în acid rosmarinic. A fost realizată determinarea cantitativă prin metoda qRMN (HSQC) a 4 acizi organici în mod simultan în mai multe mostre de extracte din 8 plante din familia Lamiaceae. A fost realizată sinteza bromurilor drimanice și homodrimanice în baza cărora a fost realizată sinteza unui compus cu fragment fenotiazinic. Au fost investigate o serie de reacții de carboazidare radicalică în condiții clasice și fotochimice. A fost studiat mecanismul celular de acțiune al derivaților diterpenici cu structură ent-kauranică. Au fost preparați patru acizi carboxilici cu structură ciclogeranică, homodrimanică și labdanică. Au fost realizate două etape din sinteza de 4 etape a acidului 8-hidroxdrimanoic, precum și sinteza 8-acetoxi-homodrimanalului. A fost investigată reacția de oxidare hidroxi-naftolinelor în condiții catalitice. A fost elaborată o metodă alternativă de sinteză a juglonei prin reacția de adiție a oxigenului molecular, folosind sistemul catalitic uree-peroxid de hidrogen. Au fost selectate metodele de funcționalizare regioselectivă a arenelor și naftochinonelor dihidroxilate în condițiile reacției de condensare cu amine. În reacția de funcționalizare regioselectivă a juglonei în condițiile reacției de condensare cu butilamina, dietilamina și brevicarina au fost obținuți 5 derivați noi ai juglonei cu structură de amină. Au fost identificate condițiile optime pentru sinteza selectivă a derivaților policiclici ai juglonei, s-au obținut 3 derivați policiclici noi, inclusiv cu alcaloidul natural brevicarina, izolat din sursele vegetale locale. A fost studiată transformarea 2-hidroxijuglonei în reacții de alchilare reductivă, adiție conjugată a aldehydelor alifactice, inclusiv sesquiterpenoide aciclice. S-au obținut 8 derivați noi ai 2-hidroxijuglonei. Au fost preparați derivați di-, tri- și tetraciclici greu accesibili ai 2-hidroxijuglonei, inclusiv 3 compuși noi cu schelet hibrid terpenic al juglonei. A fost evaluată citotoxicitatea derivaților juglonei sintetizați pe opt linii de celule tumorale. Au fost identificați derivați cu citotoxicitate sporită de nivel sub-micromolar al valorilor IC50. Au fost identificați compuși cu acțiune fungistatică contra bolilor viței de vie. A fost studiată acțiunea fungistatică și fungicidă a unor preparate noi autohtone, identificându-se remedii originale contra bolilor fungale la culturile cerealiere.

Summary of the activity and results obtained in the subprogram in 2024

CHEMICAL STUDY OF SECONDARY METABOLITES FROM LOCAL NATURAL SOURCES AND VALORIZATION OF THEIR APPLICATION POTENTIAL BASING ON BROADENING MOLECULAR DIVERSITY WITH MULTIPLE FUNCTIONALITY

(subprogram name)

Subprogram code **010601**

The fractional isolation of the constituents from industrial wastes resulting from the production of sclareol and volatile oil of Clary Sage (*Salvia sclarea* L.) was carried out. As a result, the content of (-)-sclareol remaining in the industrial waste was identified and established. The integral extract of oregano was obtained by extraction in an ultrasonic bath with 70% EtOH, after which its fractional extraction with different solvents was carried out, obtaining an extract enriched in rosmarinic acid. The quantitative determination by the qNMR (HSQC) method of 4 organic acids was carried out simultaneously in several samples of extracts from 8 plants of the *Lamiaceae* family. The synthesis of drimanic and homodrimanic bromides was carried out, based on which the synthesis of a compound with a phenothiazine fragment was achieved. A series of radical carboazidation reactions were investigated under classical and photochemical conditions. The cellular mechanism of action of diterpene derivatives with *ent*-kauranic structure was studied. Four carboxylic acids with cyclogeranic, homodrimanic and labdanic structures were prepared. Two steps of the 4-step synthesis of 8-hydroxydrimanoic acid were performed, as well as the synthesis of 8-acetoxy-homodrimanal. The oxidation reaction of hydroxy-naphtholines under catalytic conditions was investigated. An alternative method for the synthesis of juglone by the addition reaction of molecular oxygen, using the urea-hydrogen peroxide catalytic system, was developed. Methods for the regioselective functionalization of dihydroxylated arenes and naphthoquinones under the conditions of the condensation reaction with amines were selected. In the regioselective functionalization reaction of juglone under the conditions of the condensation reaction with butylamine, diethylamine and brevicarin, 5 new derivatives of juglone with an amine structure were obtained. The optimal conditions for the selective synthesis of polycyclic derivatives of juglone were identified, 3 new polycyclic derivatives were obtained, including one with the natural alkaloid brevicarin, isolated from local plant sources. The transformation of 2-hydroxyjuglone in reductive alkylation reactions, conjugate addition of aliphatic aldehydes, including acyclic sesquiterpenoids, was studied. 8 new derivatives of 2-hydroxyjuglone were obtained. Hard-to-access di-, tri- and tetracyclic derivatives of 2-hydroxyjuglone were prepared, including 3 new compounds with a hybrid terpene-juglone skeleton. The cytotoxicity of synthesized juglone derivatives was evaluated on eight tumor cell lines. Derivatives with enhanced cytotoxicity at sub-micromolar level of IC₅₀ values were identified. New compounds with fungistatic action against grapevine diseases were identified. The fungistatic and fungicidal action of new indigenous preparations was studied, identifying original remedies against fungal diseases in cereal crops.