

# NOI FRONTIERE ÎN CHIMIA ORGANICĂ, BIOORGANICĂ, CHIMIA COMPUȘILOR NATURALI ȘI BIOLOGIC ACTIVI

Academician Pavel VLAD  
Institutul de Chimie al AȘM

## NEW FRONTIERS IN ORGANIC, BIOORGANIC CHEMISTRY, CHEMISTRY OF NATURAL AND BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

**Summary.** This communication deals with the appearance and development of the research in the field of organic, bioorganic and natural products chemistry as well as the biologically active compounds in the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova. The dynamics of changes in the structure and research subjects is traced. A detailed account both of basic research and applied investigation is given.

**Keywords:** organic chemistry, bioorganic chemistry, natural products, biological activity, organic synthesis, terpenoids.

**Rezumat.** Prezenta comunicare se referă la apariția și dezvoltarea cercetărilor în domeniul chimiei organice, bioorganice, a compușilor naturali și biologic activi în cadrul Institutului de Chimie al Academiei de Științe a Moldovei. Este oglindită dinamica modificărilor în structura și direcțiile de cercetare de la întemeierea institutului până în prezent. Se face o prezentare detaliată atât a cercetărilor fundamentale, cât și a cercetărilor aplicate.

**Cuvinte-cheie:** chimie organică, chimie bioorganică, compuși naturali, activitate biologică, sinteză organică, terpenoide.

În spațiul autohton, cercetările în domeniul chimiei organice și bioorganice au fost inițiate în anul 1956 în Laboratorul de chimie organică al Secției de chimie a Filialei Moldovenești a Academiei de Științe a fostei URSS sub conducerea doctorului în științe chimice, profesorului Gh.V. Lazurievșchii. În 1957, Secția de Chimie a Filialei Moldovenești a Academiei de Științe a URSS fusese reorganizată în două secții separate: de chimie organică și de chimie anorganică.

Odată cu fondarea Institutului de Chimie al Filialei Moldovenești a Academiei de Științe a URSS la 15 aprilie 1959, Secția de chimie organică a fost transformată în Laboratorul de chimie a compușilor naturali. Direcția de activitate a laboratorului nou-format preconiza studiul surselor vegetale ale Moldovei, studiul compușilor organici naturali și sintetici biologic activi. Eforturile laboratorului au fost concentrate asupra cercetării a două clase de substanțe naturale organice: alcaloide și terpenoide. Astfel, a fost supus unui studiu chimic riguros un număr mare de plante spontane și cultivate, precum și deșeurile rămase la prelucrarea materiei prime vegetale care în condițiile Moldovei prezenta nu numai interes teoretic, ci și practic.

La prezența alcaloizilor au fost testate peste 750 de plante locale (aproximativ o jumătate din plantele existente în Moldova). Drept rezultat, pentru studiul de mai departe au fost selectate trei plante: brebenocul, rutișorul și rogozul de Parma. În mod aprofundat s-a studiat rogozul de Parma (*Carex brevicollis* D.C.) cu

un conținut înalt de alcaloizi. Doar faptul descoperirii unei specii de plante din familia *Cyperaceae* ce conținea alcaloizi era un succes ieșit din comun, deoarece specialiștii considerau plantele din această familie neadecvate ca surse de alcaloizi. Extractul sumar din *Carex brevicollis* conținea șapte alcaloizi, dintre care trei erau cunoscuți, iar patru noi, aceștia fiind numiți brevicollina, brevicarina, dehidrobrevicollina și homobrevicollina. A fost stabilită structura alcaloizilor respectivi, configurația absolută a brevicollinei, fusese realizată sinteza brevicarinei și brevicollinei, transformările lor mutuale, s-a elucidat calea de biosinteză a brevicollinei, s-a studiat activitatea ei biologică (I.V. Terentieva, P.A. Vember).

Brevicollina s-a dovedit a fi un blocant ganglionar eficient ce posedă și activitate hipotensivă. Ea a fost admisă de către Comitetul Farmacologic de Stat al Ministerului Sănătății al URSS în practica medicală. Ulterior, în 1977, brevicollina a fost admisă pentru utilizare și în zootehnie.

Pe parcursul studiului alcaloizilor din rogozul de Parma s-a dezvoltat chimia indolului. Cum brevicollina și brevicarina sunt derivați ai  $\beta$ -carbolinei, a fost elaborată o metodă nouă de sinteză a derivaților  $\beta$ -carbolinei (A.A. Semenov, C.I. Cucicova). La condensarea indolului și derivaților lui cu compuși dicarbonilici a fost obținută o serie de compuși noi bioactivi (G.I. Junghietu). Chișinăul a devenit un centru de studiu al derivaților indolului. Au fost organizate patru colocvii consacrate

chimiei indolului (în anii 1963, 1967, 1971 și 1975).

Cercetările în domeniul chimiei terpenoidelor au început cu studiul terpenoidelor superioare, izolate din deșeurile vegetale, rămase după distilarea uleiurilor eterice din salvie, lavandă, mentă s.a. Un compus destul de accesibil s-a dovedit a fi sclareolul, diol izolat din salvia tămâioasă *Salvia sclarea* L. S-a stabilit că în plantă el se găsește în amestec cu epimerul său la centrul C-13. A fost elaborată metoda de izolare a acestuia și obținuți derivați lui. Pornind de la sclareol, au fost sintetizați derivați ce conțineau azot, cu activitate spasmolitică și bactericidă (D.P. Popa).

O atenție aparte s-a acordat studiului privind stereochemia seriei diterpenoidelor labdanice. S-a stabilit configurația absolută la centrul chiralic C-13 la diterpenoidele sclareol, acidul labdanolic și manoiloxizi și a compușilor înrudiți cu ele, pentru care în literatura de specialitate erau prezentate date contradictorii (P.F. Vlad). Ulterior, acești compuși obținuți prin sinteză au fost depistați și în surse naturale.

Începând cu anul 1963, s-au desfășurat cercetări sistematice ale terpenoidelor superioare, izolate dintr-un șir de specii de plante din familiile *Labiatae*, *Umbelifere* și *Compozite*, din care au fost extrași și studiați peste 50 de compuși diterpenici polifuncționali noi cu structură complexă labdanică și clerodanică, scopul fiind obținerea noilor compuși fiziologic activi și rezolvarea unor probleme taxonomice (D.P. Popa, A.M. Reinbold, T.M. Orgheian, L.A. Salei). Din planta *Stachys sylvatica* L., care face parte din familia *Labiatae*, a fost izolată o serie de compuși noi cu structură cauranică complexă, ei fiind folosiți pentru clasificarea sistematică a familiei respective de plante. În acest scop, pentru prima dată au fost caracterizate taxonele din punct de vedere chimic (D.P. Popa, G.S. Pasecinic).

Din deșeurile obținute după distilarea uleiului eteric din levănțică au fost izolați acizii triterpenici ursolic și oleanolic, precum și acidul diterpenic kaurenic. Pe baza lor s-a sintetizat o serie de derivați azotoși care puteau servi drept compuși cu posibilă activitate biologică. O parte din acești compuși au putut fi folosiți ca fază staționară optic activă la analiza gaz-lichid (B.N. Calian).

A fost stabilită componența produsului mirositor comercial ambroxid și au fost perfecționate etapele de obținere a lui din sclareol. Pe baza părții neutre nesaponificabile a produsului de oxidare a sclareolului cu amestec cromatic a fost obținut compusul mirositor chectoxidul, care a fost implementat în practică. Din partea acidă a produsului de oxidare, care constituia ~45% din masă și reprezenta un deșeu ecologic ofensiv, a fost sintetizat produsul mirositor ambrolul, tehnologia de producere a lui fiind implementată. S-a perfecționat și

metoda de reducere a norambreinolidei în sclaradiol, folosind ca borohidru de litium obținută *in situ* din borohidru de potasiu și clorura de litium în mediu de izopropanol. Această tehnică la fel a fost implementată în producere. Pentru ultima etapă de producere – deshidratarea sclaradiolului în amboxid – au fost propuși doi reagenți noi eficienți: produșii de interacțiune ai dimetilsulfoxidului cu trimetilclorsilanul sau bromul. Ca rezultat, producerea substanțelor mirositoare din sclareol a devenit practic fără deșeuri (M.N. Colța, E.A. Vorobiova, N.D. Ungur). A fost stabilită și componența chimică a produsului comercial mirositor ambrial (P.F. Vlad). A fost realizată sinteza unui număr mare de compuși odoranți (oxizii tetrahidrofurani și tetrahidropirani) din domeniul norlabdanic (decalinic și hidrindanic) (M.N. Colța, N.D. Ungur, A.N. Arîcu). Studiul lor a demonstrat că regula triaxială a lui Ohloff, care explică existența mirosului de ambră la compușii decalinici, nu are un caracter general. A fost lansată o teorie nouă logico-structurală și electrono-topologică de stabilire a dependenței mirosului de ambră de structura compușilor ce posedă astfel de miros (I.B. Bersuker, A.S. Dimoglo, P.F. Vlad, M.N. Colța). Ulterior, același mod de abordare a problemei dependenței mirosului de structură a fost aplicat la compușii cu miros de mosc (A.S. Dimoglo, P.F. Vlad, I.B. Bersuker).

Pornind de la norambreinolidă, a fost sintetizată o serie de derivați cu schelet carbonic regrupat, o parte dintre care dispuneau de miros puternic de ambră (L.A. Zadorojnaia, I.P. Dragalin).

Au fost cercetate detaliat reacțiile de ozonizare a unei serii de labdanoide (sclareol, larixol, neoabienoli, 13-epitorulosol, izoabienol) și a sclareoloxidului cu scopul de a obține derivați norlabdanici, care au putut fi utilizați drept compuși inițiali pentru sinteza sesquiterpenoidelor drimanice, terpenoidelor superioare și aromatizatorilor pentru tutun. Astfel, au fost elaborate căi eficiente de obținere a drimanilor, sclareoloxidului, norambreinolidei, ambreinolidei ș.a. (A.N. Arîcu, P.F. Vlad, M.N. Colța). Pe baza norlabdanilor și labdanilor au fost preparate câteva zeci de compoziții de aromatizare a tutunului (M.N. Colța, I.P. Dragalin, G.N. Mironov, A.N. Barbă, A.N. Arîcu, N.D. Ungur, V.N. Kulcički). O bună parte dintre ele au fost implementate la Combinatul de Tutun din Chișinău. Pentru cercetările enumerate P.F. Vlad și M.N. Colța, împreună cu angajații de la Combinatul de Tutun din Chișinău, au fost distinși cu Premiul de Stat în domeniul Științei, Tehnicii și Producției în anul 1966.

Începând cu 1965, obiecte de studiu în cadrul Laboratorului de Chimie a compușilor naturali devin glicozidele triterpenice, extrase din plante cultivate –

sfecla, fasolea, floarea-soarelui, castraveții – precum și din plante spontane. Au fost stabilite structurile a peste 30 de glicozide triterpenice ale acizilor oleanolic și echinocestic, hederageninei, soiasapogeninei C și cucurbitacinei B. A fost elucidată structura acestor compuși care conțineau în moleculele lor 5-7 resturi zaharidice. Pentru prima dată a fost identificată în glicozide L-riboza.

S-a elaborat și introdus în practică o metodă rapidă fotometrică de determinare a compușilor amari – cucurbetaținelor – în castraveți (V.Z. Cirva, I.P. Dragalin), care a fost ulterior folosită de selecționatori. În dezvoltarea acestor studii, începând cu anul 1971 s-a studiat glicozidele steroidice, izolate din mai multe specii de plante. Glicozidele steroidice se împart în două grupe: furostanolice și spirostanolice. A fost studiată activitatea anti-cancer a acestor glicozide și s-a stabilit că asemenea proprietăți sunt caracteristice numai pentru glicozidele spirostanolice (P.C. Chintea).

Pentru rezultatele obținute în studiul glicozidelor, acad. G.V. Lazurievskii și dr. hab. P. Chintea au fost distinși cu Premiul de Stat pentru Știință, Tehnică și Producere în anul 1971.

În 1975, Laboratorul Chimia compușilor naturali se divizează în două laboratoare: Laboratorul Chimia compușilor steroidici (șef de laborator – doctorul în chimie P.L. Ceban) și Laboratorul Chimia izoprenoidelor (șef de laborator – doctorul în chimie D.P. Popa). În primul laborator continuau studiile glicozidelor steroidice. Au fost identificate câteva zeci de astfel de substanțe. S-a descoperit că glicozidele spirostanolice dispun de activitate înaltă fungicidă împotriva fungilor fitoftore care atacă plantele din familia *Solanaceae* (P.C. Chintea, V. Bobeico, N. Mașenco, S. Șveț).

În Laboratorul Chimia izoprenoidelor a continuat studiul compușilor diterpenici polifuncționali cu schelet labdanic regrupat, ai compușilor kaurenici, precum și al produșilor de transformare oxidativă a sclareolului.

În anul 1976 are loc o nouă restructurare a sectorului de chimie organică și o schimbare a direcțiilor de cercetare, accentul punându-se pe rezolvarea unui șir de probleme cu caracter aplicativ care prezentau interes pentru economia republicii. Laboratorul Chimia compușilor steroidici a fost reorganizat: grupul de cercetători care se ocupau de studiul compușilor steroidici, condus de P.C. Chintea, a fost transferat în Institutul de Genetică al AȘM. Restul cercetătorilor au fost uniți cu grupul de cercetători condus de P.F. Vlad din Laboratorul Chimia izoprenoidelor, formând Laboratorul Chimia plantelor etero-oleaginoase (șef de laborator P.F. Vlad). Laboratorul Chimia izoprenoidelor a fost reorganizat în Laboratorul Chimia regulatorilor de

creștere și dezvoltare a plantelor (șef D.P. Popa).

După reorganizarea sectorului de chimie organică, începând cu anul 1977 s-au desfășurat investigații în domeniul chimiei compușilor fiziologic activi care prezentau interes pentru agricultura republicii, producerea uleiurilor eterice, industria parfumerică, cosmetică, a tutunului și cea alimentară.

Condițiile pedoclimaterice din Republica Moldova sunt favorabile pentru cultivarea multor plante aromatice, fapt care a avantajat producerea uleiurilor eterice tradiționale de salvie, levănțică, mărar ș.a. În afară de aceasta, de către savanții botaniști au fost realizate studii de introducere în cultură a plantelor aromatice spontane locale și de aclimatizare a unor plante aduse din afara Moldovei. Fără argumentele unei cercetări chimice temeinice investigațiile botaniștilor nu puteau avea caracter științific. În Laboratorul Chimia plantelor etero-oleaginoase a fost studiată componența chimică calitativă și cantitativă a uleiurilor eterice, obținute din crăiță *Tagetes signata* Bar., maghiranul dulce *Majorana hortensis* Moenchi, mai multe specii de pelin (*Artemisia*): *A. Gmelinii* Web ex Stechm., *A. pontica* L., *A. Alba Turra*, *A. haloleuca* Bieb. ex Bess, *A. balhanorum* Krasch), din sovârul alb *Oryganum heracleoticum* L., din *Perilla frutescens* L., din *Calamintha* Mill (I.P. Dragalin), precum și dintr-o serie de specii de isop (*Hyssopus*): *H. montana*, *H. mertensiana*, *H. aristatus*, *H. canescens* și *H. officinalis*). S-a studiat componența chimică a uleiului din planta medicinală vietnameză *Stahlianthus Companulatus* (N.D. Ungur, Nguen Van Hung).

S-a elaborat metoda de obținere a anetolului din uleiul de fenicol (I.P. Dragalin). A fost studiată fermentoliza glicozidelor monoterpenice, obținute din plantele de trandafir, și pe baza acesteia a fost elaborată o metodă nouă fermentativă de obținere a uleiului de trandafir (P.L. Ceban, A.G. Russo, I.P. Dragalin, P.F. Vlad). A fost elaborat un procedeu nou de izolare a sclareolului din concretul de salvie (M.N. Colța, G.N. Mironov) și de izolare a 13-episclareolului din amestecul natural al lui cu sclareolul (P.F. Vlad).

În Laboratorul Chimia regulatorilor de creștere și dezvoltare a plantelor au fost desfășurate cercetări cu scopul obținerii compușilor noi biologic activi care ar contribui la fortificarea potențialului adaptiv al plantelor cultivate și creșterea rezistenței lor la factorii nefavorabili ai mediului ambiant. O atenție sporită a fost acordată analogilor fitohormonilor naturali și ai sinergistilor lor, compuși inofensivi și de eficiență maximă. S-au obținut preparate de perspectivă pe baza acizilor succinic și ftalic, au fost sintetizați retardanți de natură terpenică, derivați kaurenici cu activitate gibberellinică. S-a realizat o serie numeroasă de ana-

logi ai acidului abscisic, fitohormon ce reglează diferite procese de dezvoltare a plantelor. Fusese perfecționată sinteza acestui acid din iononă. Au fost obținuți analogi aliciclici, aromatici și heterociclici ai acidului abscisic, mulți dintre care au manifestat activitate înaltă de reglare a creșterii plantelor și prezintă interes practic (D.P. Popa, A.M. Reinbold, C.I. Cucicova, G.S. Pasescic).

În 1991 s-a produs comasarea Laboratorului Chimia regulatorilor de creștere și dezvoltare a plantelor cu Laboratorul Chimia plantelor etero-oleaginoase, rezultând o singură unitate de cercetare – Laboratorul Chimia terpenoidelor (șef de laborator P.F. Vlad). Laboratorul activează în două direcții de bază – sinteza dirijată a compușilor drimanici și ciclizarea electrofilă a compușilor terpenici alifatici și parțial ciclizați.

În domeniul sesquiterpenoidelor drimanice au fost sintetizați: drim-7-en-11-olul și acetalul lui, drim-9(11)-en-8 $\alpha$ - și 8b-olii, driman-8 $\alpha$ , 11-olul, drim-7-en-9 $\alpha$ ,11-diolul, drim-7-en-11, 12-diolul, drim-8-en-7-ona, izodrimenina, drim-8-en-11, 12-diol-7-ona, 6 $\alpha$ -acetoxi-drim-8(12), 9(11)-diena și compușii înrudiți cu grupe cetone în poziția C-6 (M.N. Colța, A.N. Aricu, C.I. Cucicova, E. Gorincioi, A.Gh. Ciocârlan). Au fost obținuți acizii drim-8-en-11-oic și drim-8 $\alpha$ -acetoxi-11-oic (G.N. Mironov).

O grupă de dioli și tetraoli drimanici au fost preparați recent din drim-7,9(11)-dienă (P.F. Vlad, A.G. Ciocârlan, M.N. Colța).

În prezent se realizează sinteza drimanilor și norlabdanilor ce conțin azot (P.F. Vlad, A.N. Aricu, C.I. Cucicova, L. Lungu, E. Secara). În acest domeniu pentru prima dată a fost realizată sinteza compușilor drimanici și homodrimanici noi cu conținut de azot, substanțe cu potențială activitate biologică. În premieră au fost elaborate metode de sinteză a compușilor cu schelet hibrid terpenic și azaheterociclic, care posedă activitate antibacteriană și prezintă interes pentru industria farmaceutică.

A doua direcție se referă la studiul ciclizării electrofile a terpenoidelor. La tratarea unor labdanoide cu acizi convenționali au fost obținuți compuși tetracloicozanici cu schelet carbonic nou (P.F. Vlad, M.N. Colța, N.D. Ungur).

Au fost realizate cercetări sistematice în domeniul ciclizării terpenoidelor cu superacizi. După cum s-a stabilit, compușii labdanici în urma acestei reacții se transformă în diterpeni isoagatanici triciclici cu randamente foarte bune. Au fost sintetizați compuși naturali din seria spongiană. S-a studiat reacția de ciclizare superacidă a alcoolilor, acetaților lor, acizilor și esterilor lor din seria C<sub>10</sub>-C<sub>25</sub> și s-a demonstrat că reacția este chemo-, structural-selectivă și stereospecifică și se sol-

dează cu obținerea compușilor ciclici cu randamente înalte. Aceleași regularități ale reacției de ciclizare superacidă s-au observat și la ciclizarea homo- și bishomoderivaților terpenici (P.F. Vlad, N.D. Ungur, Nguen van Hung, Nguen van Tuen, V.B. Peruțki).

Pornind de la terpenoide alifaticе, această reacție a fost folosită în seria sesterterpenică C<sub>25</sub>, fiind obținuți, într-o singură etapă, cu randamente înalte, compuși tetraciclici cu schelet scalaranic având un număr record de opt centre asimetrice.

Rezultate importante au fost atinse la interacțiunea cu superacid a compușilor sesterpenici și diterpenici  $\alpha,\omega$ -bifuncționalizați. În acest caz ciclizarea este inițiată prin protonarea legăturilor duble interne cu obținerea derivaților ciclici cu resturi izoprenice în poziția gem-dimetilică. O asemenea decurgere a reacției de ciclizare ne-a permis să realizăm sinteza biomimetică a diterpenoidelor sacculatanice greu accesibile pe alte căi. Studiul ciclizării terpenilfenilsulfonelor de asemenea a furnizat rezultate promițătoare. În cazul amplasării grupei fenilsulfonice în mijlocul catenei alifaticе sesterterpenice, ciclizarea superacidă conduce la obținerea amestecurilor de compuși scalaranici, heilantanici și heilantanici cu schelet regrupat (P.F. Vlad, N.D. Ungur, V.N. Kulcitki, M. Grinco).

În 2011, șef al Laboratorului Chimia terpenoidelor devine dr. hab. Nicon Ungur. Cercetările de bază sunt focalizate pe sinteza dirijată a compușilor drimanici și norlabdanici, inclusiv a celor ce conțin azot, precum și pe ciclizarea electrofilă a compușilor terpenici alifatici și parțial ciclizați.

În componența Laboratorului de Chimie a compușilor naturali a fost constituit un grup de cercetători care se ocupau de sinteza compușilor organici. În anul 1962, acest grup a fost transformat în Laboratorul Sinteză organică (șeful laboratorului dr. A.A. Șamșurin). Tematica acestuia a fost orientată spre sinteza dirijată a compușilor bioactivi cu proprietăți antibacteriene, antivirale, antifungice, antihelmintice, a conservanților pentru industria vinurilor și compușilor pentru zootehnie. Laboratorul a ocupat o poziție de lider în fosta URSS în ceea ce privește sinteza și utilizarea feromonilor pentru protecția plantelor de dăunători. Au fost sintetizați atractanții ghiplier (substanța reginei albinelor), disparliur (contra vătămătorilor arborilor de pădure), propiliur (contra fluturului alb american) (B.G. Covaleov, M.A. Rehter, L.A. Vlad, N.P. Doromidontova, R.N. Vascan, E.M. Alitmarc).

Au fost realizate cercetări din seria cumarinei cu scopul de a obține fitoestrogeni. S-a elaborat o nouă sinteză a cumestrolului și compușilor înrudiți, printre care și a stimulatorului pentru zootehnie, așa-numitului stimol-410 (A.A. Șamșurin, M.Z. Krimer, L.L. Si-

monova, V.I. Spector, L.P. Sineavskaia, O.M. Radul). A fost elaborată o nouă metodă de obținere a esterilor acidului pirocarbonic, conservant pentru vinurile semidulci, și a produșilor lui de transformare (A.A. Șamșurin, O.E. Crivoșcecova, L.V. Curtev). S-au efectuat investigații ale compușilor cu proprietăți de hormoni juvenili ai insectelor. Acestea au demarat cu sinteza juvenoidelor cunoscute sub denumirea „amestecul Low” și a derivaților acidului farnesilic (anul 1968).

S-au elaborat sinteze noi diastereospecifice ale compușilor activi și ale hormonilor juvenili naturali I-III. S-a studiat detaliat bioactivitatea compușilor sintetizați și dependența acesteia de structură. Date interesante au fost obținute la testarea unor compuși juvenoidici contra gândacului de colorado (M.Z. Krimer). După cum s-a stabilit, contrar datelor existente, compusul 1-(4-fluorfenoxi)-7-metoxi-3,7-dimetil-2E-octen (preparatul AC-1) produce sterilizarea acestui gândac (M.Z. Crimer, V.I. Spector, L.L. Simonova).

În 1976, Laboratorul Sinteză organică fusese transformat în Laboratorul Chimia conservanților (șef dr. hab. G.I. Junghietu). A fost întreprinsă sinteza și studierea heterocicurilor cu azot, care cuprindeau compuși cu activitate de conservare a fructelor, sucurilor, berii, uleiurilor eterice și hrăni pentru animale. Cu acest scop au fost supuși investigațiilor acizii hidroxamici, derivații chinolinei, anhidridele mixte ale unor acizi (L.A. Vlad, N.P. Dormidontova). Au fost propuși conservanți pentru petalele de trandafir și icrele de pește (acidul undecilenic) (E.P. Stîngaci). În calitate de conservant activ pentru băuturile răcoritoare a fost propusă juglona (L.A. Vlad). Au fost efectuate studii în domeniul derivaților indolului, izatinei și chinolinei. S-au obținut compuși ce posedau proprietăți antioxidative, antivirale și psihotrope, utile pentru medicină. Unul dintre cele mai eficiente s-a dovedit a fi compusul numit chetizalul, un derivat indolic (G.I. Junghietu, E.P. Stîngaci, M.A. Rehter, O.M. Radul). Au fost elaborate căi noi sintetice de preparare a acizilor 1,2-dihidrochinolin-4-carboxilici, compuși de perspectivă cu acțiune antioxidantă pentru protecția materiei vinicole și pentru conservarea gameților animalelor. În 1983 șef al laboratorului devine dr. M.Z. Krimer.

În anul 1985, în baza Laboratorului Chimia conservanților, a fost organizat Laboratorul Chimia pesticidelor (șef dr. M.Z. Krimer), modificându-se și direcția de cercetare a laboratorului: elaborarea tehnologiilor de obținere a derivaților 1,2,4-triazolului, noi compuși de protecție a plantelor. S-au elaborat metode noi de sinteză a 1-alcilderivaților 1,2,4-triazolici, 1,4-ditionelor, a tretbutilmetilcetonelor și s-au stabilit condițiile de obținere selectivă a lor.

A fost descoperită o nouă regrupare – a enolacetaților triazolilcetonelor (E.P. Stîngaci, M.A. Rehter, O.M. Radul).

În 1991, laboratorul și-a recăpătat denumirea inițială – Laboratorul Sinteză organică.

A fost elaborată metoda și tehnologia de obținere a preparatului sistemic fungicidic tilt (propiconazol), atât a componentelor structurale ale lui, 2,4-dicloracetofenonelor, 1,2-pentandiolului și a 1,2,4-triazolului, cât și a reacției de alchilare a 1,2,4-triazolilor (M.Z. Krimer, G.V. Roitburd, I.B. Calian, S.I. Pogrebnoi). S-a sintetizat o serie de derivați hidroxilici ai 1,2,4-triazolilor (E.P. Stîngaci). S-au efectuat cercetări în scopul obținerii azolilor și amidelor unor acizi alifatici (F.G. Șepeli, M.Z. Krimer, F.Z. Macaev). Fuseseră elaborate metode noi de preparare a derivaților ciclohexanolic și ciclo-pentanolic care conțin fragmente structurale nitro- și ceto - (F.Z. Macaev, I.B. Calian).

În anul 1999, în fruntea laboratorului este desemnat F.Z. Macaev. Direcția de cercetare devine sinteză dirijată a compușilor heteroatomici alifatici și ciclici.

A fost studiată reacția fenacilbromurilor cu benzil guanidina și s-a stabilit că natura produșilor reacției depinde de coraportul dintre compușii inițiali dând derivați a 1,2-diamino-4-fenilimidazolului sau imidazo[1,2 $\alpha$ ]-imidazolului (F.Z. Macaev, S.I. Pogrebnoi, E.P. Stîngaci, L.A. Vlad). Pentru prima dată s-a realizat sinteza 2-mercapto-5-aryl-1,3,4-oxadiazolilor, unii dintre care posedă activitate antituberculoasă (F.Z. Macaev, S.I. Pogrebnoi, E.P. Stîngaci, L.A. Vlad, G. Rusu, A. Gudima). La fel, pentru prima dată au fost sintetizați antifidantul criptomelona și carvona din  $\alpha$ -pinen (F.Z. Macaev, L.A. Vlad, A.P. Gudima). S-a demonstrat că din acidul pinonic pot fi obținuți în mod selectiv esterii clorhidrinelor sau acizii chinolin-4-carboxilici, substituți în poziția 2 (F.Z. Macaev, O.M. Radul, A.P. Gudima).

A fost sintetizată o serie de derivați heterociclici ai 2,2-dimetilciclobutanului, printre care au fost descoperite substanțe cu activitate anti-SIDA (F.Z. Macaev, O.M. Radul, A.P. Gudima). S-au aplicat metode generale stereoselective de obținere a piretroidelor și clerodanilor bioactivi și a predecesorilor lor din (+)-3-carenă și a (-)- și (+)-carvone (F.Z. Macaev, S.I. Pogrebnoi, L. Bet). Au fost obținute în mod regio- și stereoselectiv serii de compuși chiralici enantiomerici, derivați ai 2,2-dimetilciclopropanului și ciclohexanonei. Au fost propuse căi de sinteză a acizilor decametrinici și cigaletrinici, componente structurale ale unor insecticide. Printre analogii heterociclici ai permetrinei au fost descoperiți compuși cu activitate antiinflamatorie, fungică, antimicrobiană și insectică. Reieșind din (-)-R-carvonă, au fost obținuți în mod stereoselectiv

lupulina C și (-)-dihidroclerodanul, diterpenoide naturale cu activitate antifidantă (F.Z. Macaev). Un specific al acestor sinteze este introducerea diastereoselectivă a fragmentului hexahidro[2,3-b]-furanic în molecula ciclohexanonelor respective, folosind reacția Mucoyama.

Au fost preparate N-alchilizatine noi și produșii de condensare a acestora cu acetofenona și 2,4-dicloracetofenona (F.Z. Macaev, S.I. Pogrebnoi, O.M. Radul, E.P. Stîngaci). Au fost obținute lichide ionice imidazolice și s-a stabilit că ele influențează pozitiv în reacția Bidgineli (F.Z. Macaev, E.P. Stîngaci, V. Sargorovschi, L. Bet). S-a depistat posibilitatea de obținere a (+)-2-carenului substituit în poziția 4 din (+)-3-caren, folosind lichide ionice (F.Z. Macaev, L.A. Vlad, L.P. Bet, E.P. Stîngaci, V. Sargorovschi).

Printre diamidele asimetrice ale acidului malonic au fost obținuți compuși capabili de a spori capacitatea de contracție a miocardului, care posedă activitate de dilatare a vaselor sanguine și care sporesc considerabil viteza circulației sângelui. Unii din acești compuși fuseseră aprobați în condiții de clinică și sunt la etapa implementării în practica medicală (F.Z. Macaev, F.G. Sepeli).

S-au obținut nanoparticule ale oxizilor de fier și cupru pe baza unor derivați ai acidului salicilic. Nanomaterialele obținute au manifestat activitate catalitică înaltă în reacțiile de ciclocondensare a  $\beta$ -cetoesterilor, ureei și aldehydelor (F.Z. Macaev, E.P. Stîngaci, V. Sargorovschi). A fost elaborată metoda de transformare a acizilor aminobenzoici în S-aril-2-tio-1,3,4-oxadiazoli, adsorbiți pe nanoparticule de oxid de fier, ca o alternativă de obținere a compușilor noi cu activitate antituberculoasă (F.Z. Macaev, S.I. Pogrebnoi, Z. Ribkovskaia).

Una dintre măsurile ce ar da posibilitatea de a obține rezultate științifice notorii în domeniul științelor reale, prin reducerea cheltuielilor, este organizarea centrelor corporative de cercetare și de utilizare a aparatului științific performant. Scopul principal al centrelor constă în concentrarea resurselor intelectuale într-un anumit domeniu și în asigurarea cercetărilor științifice cu măsurători de performanță, dezvoltarea metodelor de studiu, implementarea rezultatelor științifice, ameliorarea procesului de pregătire a cadrelor cu studii superioare și științifice, precum și rezolvarea unor probleme de profil ale agenților economici din țară. Tocmai de acest aspect ne-am condus la realizarea modificărilor care au fost efectuate în structura Institutului de

Chimie al ASM în anul 2016.

În scopul concentrării resurselor intelectuale și materiale, disponibile în Institutul de Chimie al AȘM, au fost formate trei centre științifice, tematica de cercetare a carora corespunde celor trei profiluri de cercetare ale institutului.

Un caz de succes al cercetătorilor Institutului de Chimie a fost și rămâne *Sinteza dirijată a compușilor organici biologic activi, inclusiv a celor naturali*. Savanții au obținut produse biologic active pe bază de compuși organici de sinteză și naturali care pot fi utilizați pe larg în industria farmaceutică.

Cele două laboratoare de profil organic (Laboratorul Sinteza organică, redenumit în Laboratorul Sinteza organică și biofarmaceutică și Laboratorul Chimia terpenoidelor, redenumit în Laboratorul Chimia compușilor naturali și biologic activi), preocupate de aceste importante cercetări, au fost unite în Centrul „Chimie Organică și Biologică”, tot aici fiind concentrat arsenalul de metode fizico-chimice necesare pentru derularea cu succes a investigațiilor date.



Mihail Grecu. *Fetele din Ceadâr-Lunga*. 1959–1960, ulei pe pânză, 200 × 180 cm