

Noi substanțe cu potențial preventiv și terapeutic în baza compușilor naturali de origine vegetală și a metodelor moderne de sinteză organică

20.80009.8007.03

A fost realizat un studiu analitic al extractelor obținute din deșeuri de măr, lavandă și cătină albă. În extractele de măr în baza metodelor HPLC și qRMN a fost determinată cantitatea relativă a acizilor triterpenici oleanolic, pomolic și ursolic. Astfel a fost demonstrată fezabilitatea obținerii extractelor îmbogățite cu acești componenți în cantități de peste 50%, ceea ce permite de a le propune în calitate de ingrediente în preparate nutraceutice. În extractele de lavandă a fost determinată cantitatea acizilor triterpenici și a acidului rosmarinic (qRMN), conținutul total de compuși polifenolici (Folin-Ciocalteu) și flavonoide (AlCl_3), activitatea antioxidantă (DPPH, ABTS) și citotoxicitatea (MTT, fibroblaste), identificându-se fracțiunile cele mai relevante din punct de vedere a proprietăților studiate. Extractul integral din inflorescențe de lavandă a fost supus studiilor preclinice *in vivo* pentru a determina toxicitatea acută, demonstrând perspectiva utilizării acestui produs în calitate de aditiv alimentar cu efect antioxidant. În extractele de cătină albă a fost determinată cantitatea totală de compuși fenolici și flavonoide, activitatea antioxidantă și citotoxicitatea. Extractele de lavandă și cătină albă care au demonstrat un efect relevant de stimulare a dezvoltării fibroblastelor au fost studiate în teste preclinice *in vivo* în calitate de remedii a plăgilor prin combustie, demonstrând o activitate sporită. Pentru derularea studiilor preclinice *in vivo* au fost preparate două forme farmaceutice compatibile cu administrarea topică și introgastrală. Din două deșeuri agricole (floarea soarelui și tutun) au fost extrași o serie de compuși terpenici individuali, care au fost folosiți pentru sinteza unor diterpenoide naturale *ent*-kauranice (din acidul *ent*-trahilobanoic), iar solanesolul extras din reziduurile de tutun urmează a fi studiat în procesele radicalice, precum și înaintat pentru comercializare în scopuri de cercetare. A fost sintetizată o serie din 5 acizi cu structură drimanică și homodrimanică care au fost cuplați cu o-fenilendiamina formând amidele respective. Acestea vor fi studiate în continuare în calitate de substraturi pentru sinteza compușilor terpenici cu fragmente benzimidazolice. Doi compuși cu structură mixtă homodrimanică-benzimidazolică au fost obținuți și înaintați spre testări ale activității antimicrobiene. A fost demonstrată o sinteză scurtă a acizilor naturali *ent*-gomerici. În baza acizilor *ent*-gomerici, precum și a altor acizi cu structură labdanică au fost sintetizate o serie de acilguanidine care au demonstrat activitate antibacteriană cu spectru larg de acțiune și efect sinergic în comun cu antibioticele cunoscute. Reacția de carboazidare radicalică a fost realizată pe 3 substraturi, inclusiv *epi*-manoiloxid, albicanol și albicanilacetat. Producții de reacție care reprezintă azide au fost izolați, iar structura lor a fost demonstrată în baza datelor spectrale. Azida derivată din *epi*-manoiloxid a fost transformată în gama lactam prin reacție de hidrogenizare și lactamizare spontană. Modificarea structurală a azidelor obținute și studiul activității biologice a compușilor rezultanți vor fi realizate în continuarea proiectului. A fost studiată modificarea chimică a 5 uleiuri volatile prin intermediul reacțiilor de fotooxidare sensibilizată, urmate de reducere și esterificare. Separat a fost supus tionilării uleiul volatil de coriandru, folosind reagentul Lawesson. Uleiurile modificate au fost înaintate la studii ale activității antimicrobiene.

Noi substanțe cu potențial preventiv și terapeutic în baza compușilor naturali de origine vegetală și a metodelor moderne de sinteză organică

20.80009.8007.03

An analytical study of extracts obtained from apple, lavender and sea buckthorn wastes has been performed. The quantitative determination of triterpenic oleanolic, pomolic and ursolic acids in apple extracts has been achieved basing on HPLC and qNMR methods. This led to the demonstration of feasibility to obtain enriched extracts containing over 50% of these valuable components, which allows promoting them as ingredients of nutraceutical preparations. The above mentioned triterpenic acids as well as rosmarinic acid have been determined in the extracts of lavender (qNMR), along with total phenolics (Folin-Ciocalteu), flavonoids (AlCl_3), antioxidant capacity (DPPH, ABTS) and cytotoxicity (MTT, fibroblasts). Relevant fractions in the context of investigated properties have been identified. The lavender inflorescences integral extract was submitted to the *in vivo* pre-clinical studies in order to determine its acute toxicity, demonstrating the perspective of using this product as a food additive with antioxidant properties. The total phenolics, flavonoids, antioxidant capacity and cytotoxicity have been determined in sea buckthorn extracts. The extracts of lavender and sea buckthorn which demonstrated a relevant stimulative effect on fibroblast development have been investigated in pre-clinical *in vivo* tests of burns remediation showing an increased activity. For both preclinical investigations two pharmaceutical dosage forms have been elaborated in order to be compatible with topical and intragastral use. Two agricultural wastes (sunflower and tobacco) have been extracted to provide a series of individual terpenic compounds which were used for the synthesis of some natural *ent*-kauranic diterpenoids (from *ent*-trachilobanic acid) and the solanesol isolated from tobacco wastes will be investigated in free radical reactions, as well as for international commercialization for research purposes. A series of 5 carboxylic acids of drimanic and homodrimanic structures have been synthesized and coupled with *o*-phenylenediamine providing the corresponding amides. The resulting amides will be investigated further as substrates for the synthesis of terpenic derivatives containing benzoimidazole fragments. Two compounds of this structure have been synthesized and submitted to tests for antibacterial activity. A short synthesis of natural *ent*-gomeranic acids has been demonstrated. The obtained *ent*-gomeranic acids, along with other acids of labdanic structure have been converted to the guanidine derivatives which demonstrated broad spectrum antibacterial activity and a synergistic effect to the known antibiotics. The radical carboazidation reaction has been realized on three substrates, including *epi*-manoyloxide, albicanol and albicanylacetate. Reaction products represent azides and their structure has been demonstrated basing on spectral data. The azide derived from *epi*-manoyloxide has been converted into a gamma lactam by hydrogenation and spontaneous lactamisation. The structural modification of all obtained azides and their biological activity profile investigation will be performed in the following project steps. The chemical modification of 6 natural essential oils has been performed *via* sensitized photooxygenation followed by reduction and esterification. The coriander volatile oil has been submitted to thionylation on the use of Lawesson reagent. The chemically modified oils have been submitted to antibacterial activity tests.