CZU: 547.791:615.28:582.998.1 https://doi.org/10.59295/mabt2026.05

SINTEZA DERIVAȚILOR TRIAZOLICI PE BAZA ARTEMIZININEI ȘI AZIDELOR CARANICE ȘI STEROIDICE

Natalia SUCMAN, Serjiu COJOCARI, Dmitri BILAN, Fliur MACAEV

Institutul de Chimie al USM, str. Academiei,3 Chișinău, MD-2028, Republica Moldova

Abstract

This work is focused on the synthesis of 1,2,3-triazole derivatives based on the artemisinin scaffold, employed as a valuable structural motif in the design of biologically active compounds. The copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition reaction was investigated using carane and steroidal azides. It was demonstrated that the nature of the azide and the reaction conditions significantly influence the yield and course of the process, including secondary hydrolysis and rearrangement pathways. As a result, hybrid compounds incorporating both artemisinin and 1,2,3-triazole fragments were obtained. The structures of the products were confirmed by modern spectroscopic methods (IR, ^{1}H and ^{13}C NMR, HSQC, HMBC, NOESY) and mass spectrometry.

Rezumat

Lucrarea este axată pe obținerea derivaților 1,2,3-triazolici pe baza fragmentului de artemisinină, utilizat ca bloc structural valoros în proiectarea compușilor biologic activi. A fost investigată reacția de cicloadație azid–alchină catalizată de cupru, utilizând azide caranice și steroidice. S-a demonstrat că natura azidei și condițiile de reacție influențează semnificativ randamentul și direcția procesului, inclusiv procesele secundare de hidroliză și rearanjare. În urma reacțiilor au fost obținuți compuși hibrizi ce conțin simultan fragmente de artemisinină și 1,2,3-triazol. Structura produșilor a fost confirmată prin metode spectrale moderne (IR, RMN ^{1}H și ^{13}C, HSQC, HMBC, NOESY) și spectrometrie de masă.

Introducere

Compușii de origine naturală rămân, de-a lungul mai multor decenii, una dintre cele mai productive surse de substanțe cu activitate farmacologică, fapt confirmat de introducerea cu succes în practica clinică a unor medicamente precum penicilina, morfina, digitoxina, codeina și chinina [1]. Datorită relevanței biologice determinate evolutiv, moleculele naturale sunt considerate un punct de plecare fiabil pentru descoperirea de noi candidați medicamentoși și servesc drept bază conceptuală pentru dezvoltarea analogilor sintetici și a derivaților construiți pe schelete moleculare naturale [2].

Artemisinina **1** este un lacton sescviterpenic natural, izolat din planta *Artemisia annua*, care prezintă o activitate antimalarică pronunțată [3–5]. Structura sa unică include o punte endoperoxidică responsabilă de activitatea biologică. Datorită reactivității ridicate a grupării peroxidice, precum și prezenței unui schelet hidrofob, artemisinina reprezintă o țintă atractivă pentru modificări organice în vederea obținerii de noi compuși cu activitate antimalarică, antitumorală și antivirală [6–13].

Hibridizarea moleculară a structurilor naturale se bazează pe combinarea, în cadrul aceluiași sistem chimic, a două fragmente farmacofore – fie ambele de origine naturală, fie unul natural și unul sintetic – în scopul obținerii unor compuși cu proprietăți farmacologice optimizate. Un astfel de design permite amplificarea răspunsului biologic prin efect sinergic, extinderea spectrului de ținte, creșterea eficienței livrării, precum și compensarea parțială a dezavantajelor asociate cu solubilitatea scăzută și stabilitatea limitată a moleculelor inițiale [14].

Scopul prezentei lucrări a fost obținerea unor noi derivați hibrizi pe baza artemisininei, care conțin un fragment 1,2,3-triazolic și un alt fragment de compus natural. 1,2,3-Triazolii s-au impus ca fragmente heterociclice versatile, utilizate pe scară largă în modificarea compușilor naturali și în crearea de sisteme hibride cu proprietăți farmacologice îmbunătățite [15]. Cea mai

utilizată metodă de obținere a 1,2,3-triazolilor este reacția de cicloadație azid–alchină catalizată de cupru [16–18].

Metode şi materiale aplicate

Spectrele IR au fost înregistrate pe spectrofotometrul „Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR Spectrometer", utilizând metoda reflectanței totale atenuate (ATR). Spectrele RMN ^{1}H și ^{13}C au fost înregistrate pe spectrometrul „Bruker Avance III" (400,13 și 100,61 MHz) pentru soluții de 5% în $CDCl_3$, cu TMS drept standard intern. Rotația specifică a fost determinată cu ajutorul polarimetrului automat „Jasco-2000" în $CHCl_3$. Datele analizei elementare ale compușilor sintetizați au fost obținute pe aparatul „Elementar Vario LIII". Pentru cromatografia pe coloană s-a utilizat SiO_2 40/63 μ (Fluka). Cromatografia pe strat subțire (TLC) a fost efectuată pe plăci Silica gel 60 F_{254} (Merck).

Acetilena **2** a fost obținută conform metodei [19].

Azidoalcoolii **3** și **6** a fost obținut conform metodei [20].

(1S,3R,4R,6R)-4-azido-3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptan-3-amină 10 a fost obținută comform metodei [21].

(1S,3R,4S,6R)-4-azido-3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptan-3-amină 11 a fost obținută conform metodei [21].

(1R,3S,4S,6S)-4-azido-3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptan-3-amină 12 a fost obținută analog metodei [21].

Metodă generală de obținere a derivaților 1,2,3-triazolici

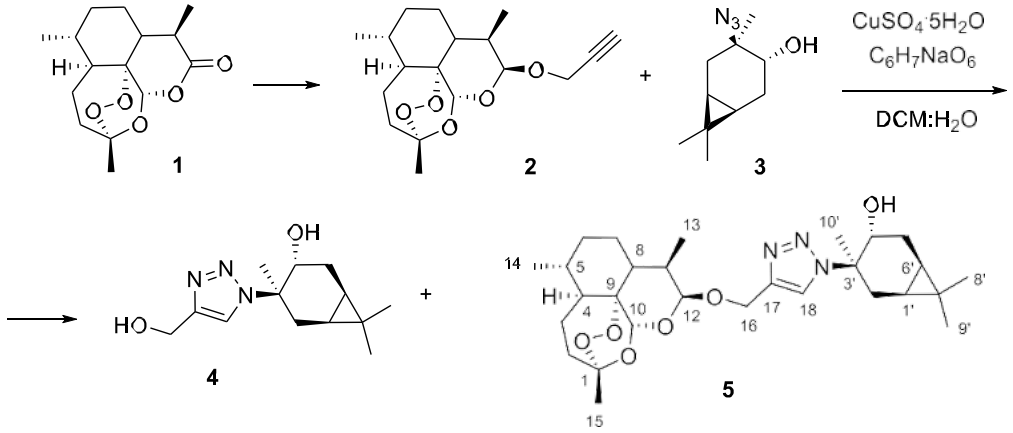
La o soluție de azidă (0,62 mmol, 2 echiv. pentru azidele 4,6 sau 0,31 mmol, 1 echiv. pentru azidele 16,17) și acetilenă 2 (0,31 mmol, 1 echiv.) în CH_2Cl_2 (4 mL) sau într-un amestec CH_2Cl_2/EtOH/hexan (2,5/10/2 mL) s-a adăugat o soluție de $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (30,8 mg, 0,12 mmol, 40 mol%) în H_2O (2,5 mL). La amestecul rezultat s-a adăugat, sub agitare, ascorbat de sodiu (49,2 mg, 0,25 mmol, 80 mol%). Amestecul reacțional a fost agitat la temperatura camerei timp de 20 h până la dispariția acetilenei 2 (control TLC), după care a fost extras cu CH_2Cl_2 (derivați caranici) sau EtOAc (derivați steroizi). Produsul a fost purificat prin cromatografie pe coloană folosind amestecuri de eter petrolier/acetat de etil (10–60% pentru derivați caranici și 25–100% pentru derivați steroizi).

Rezultate obţinute şi discuţii

În literatură sunt descrise metode de sinteză a moleculelor bioactive regioizomere din seria caranică, conținând fragment 1,2,3-triazolic [22], pe baza azidelor **3** și **6**. În cadrul prezentului studiu a fost investigată cicloadația acetilenei **2**, catalizată de cupru, cu diferite azide. În etapa inițială, ca reactivi au fost utilizați azidele **3** (Schema 1) și **6** (Schema 2). La fierberea în *tert*-butanol a unui amestec de compuși **2** și **3**, în prezența $CuSO_4$ și a ascorbatului de sodiu, se formează 4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazolul **4**, care reprezintă produsul de hidroliză al compusului țintă **5**. Atunci când reacția se desfășoară la temperatura camerei, se obține un amestec de substanțe – aductul țintă **5** și compusul **4** — într-un raport de 1:1.

Formarea produsului cu structura **5** este confirmată de apariția în spectrul RMN ^{1}H a semnalului protonului triazolic HC la δ 7,60 ppm (poziția 18 în Schema 1), iar în spectrul RMN ^{13}C de semnalele la 144,6 ppm (C-17) și 120,8 ppm (C-18). De asemenea, în spectru sunt prezente semnale caracteristice fragmentelor de artemisinină și caran. Structura compusului **5** este confirmată și de datele analizei elementare și ale spectrometriei de masă.

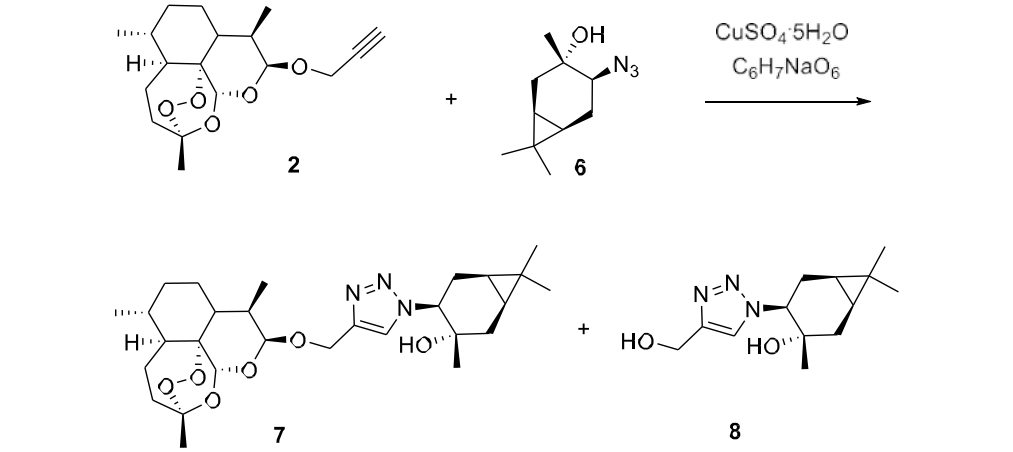
Spectrul de masă GC–MS al compusului **7** este caracterizat prin prezența ionului molecular $[M]^{+\bullet}$ (m/z 517) și a unui ion fragment intens la m/z 500, corespunzător ionului $[M - OH]^{+}$. Pierderea observată a grupării hidroxil este caracteristică fragmentării acestei clase de compuși și confirmă structura propusă.



Schema 1.

Înlocuirea *tert*-butanolului cu un amestec de diclorometan și apă a condus la creșterea randamentului hibridului 1,2,3-triazolic **5** până la 50%, în timp ce produsul de hidroliză **4** nu a putut fi izolat, deoarece în aceste condiții se formează doar în cantități de urme.

O reacție analogă a acetilenei **2** cu azida izomeră 4*S* **6**, în amestec de diclorometan și apă, a condus la obținerea compușilor **7** și **8**, cu randamente de 20% și 39%, respectiv. Structura moleculei hibride **7** rezultă din datele spectrelor IR, RMN ^{1}H și ^{13}C. Astfel, în spectrul RMN ^{13}C al compusului **7** sunt prezente două semnale în domeniul δ 144,4 și 123,0 ppm, caracteristice atomilor C(4) și C(5) ai triazolului, respectiv, iar în spectrul RMN ^{1}H se observă un semnal singlet în regiunea δ 7,51 ppm, tipic pentru protonul vinilic al fragmentului triazolic.



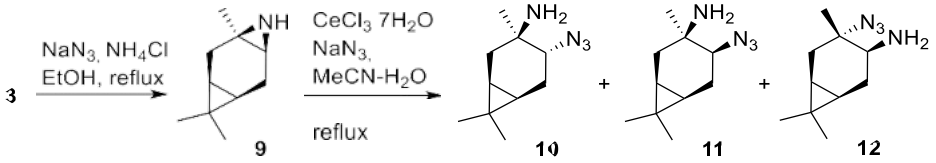
Schema 2.

Similar cazului descris anterior, se observă formarea alcoolului **8** ca urmare a hidrolizei compusului **7**. O diferență notabilă în acest caz constă în faptul că alcoolul corespunzător se formează în cantități relativ mari și, în toate experimentele repetate, randamentul său a depășit randamentul produsului principal. Concluzia care poate fi trasă din datele obținute este că structura azidei caranice inițiale influențează semnificativ viteza reacției de hidroliză.

De asemenea, a fost de interes investigarea reacției de cicloadație a azidocaranei izomere 4*R*. Ca obiect de studiu a fost ales aminoazidul corespunzător **10**, care a fost obținut, la rândul

său, din aziridina **9** în urma reacției cu NaN_3 (Schema 3), conform metodei descrise în literatură [21].

Trebuie menționat că, în MeCN apos, în prezența $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ și NH_4Cl, reacția conduce la formarea unui amestec de trei compuși, din care au fost izolate substanțele **10**, **11** și **12**, cu randamente de 14%, 6% și, respectiv, 13%. Formarea derivatului *cis* **11**, necaracteristic pentru astfel de reacții, este probabil legată de faptul că, în aceste condiții, reacția de deschidere a aziridinei are loc nu numai prin mecanism SN2, cu formarea derivaților **10** și **12**, ci și printr-un mecanism SN1, implicând formarea unui carbocation plan, la care nucleofilul se poate atașa de ambele părți ale planului particulei, conducând astfel la formarea compușilor **10** și **11**.



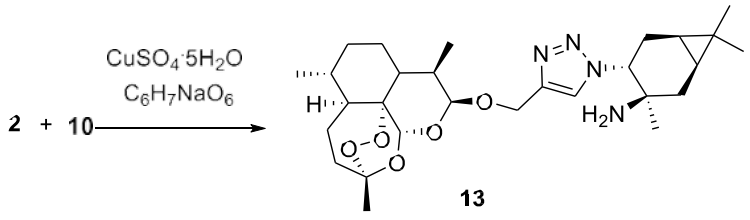
Schema 3.

Structura tuturor aminoazidelor a fost confirmată prin diferite metode spectrale. Astfel, în spectrele IR ale tuturor celor trei azidoamine, la 2095–2097 cm^{-1} se observă un semnal caracteristic grupării azidă. În spectrul RMN ^1H, semnalul protonului în poziția 4 a compusului **12** apare sub formă de triplet la δ 2,89 ppm, iar pentru compușii **10** și **11** valorile δ sunt 3,03 ppm și 3,37 ppm, respectiv.

În spectrul RMN ^{13}C, atomului de carbon din poziția **4** a compusului **12** îi corespunde un semnal la 52,9 ppm, iar atomului de carbon din poziția 3 — la 64,8 ppm. Pentru compușii **10** și **11**, deplasările chimice ale atomilor de carbon din pozițiile 4 și 3 sunt 68,9 ppm, 65,4 ppm, respectiv 51,6 ppm și 54,2 ppm. Datele experimentelor DEPT și $^1H–^{13}C$ HSQC confirmă, de asemenea, aceste atribuiri.

În plus, poziționarea grupărilor amino și azidă este susținută indirect de datele experimentelor bidimensionale $^1H–^{15}N$ HMBC. În spectrul compusului **10** se observă un semnal de corelație intens, caracteristic unei amine primare, la 51,7 ppm, corelat cu protonii grupării metil la 1,06 ppm, ceea ce indică vecinătatea lor directă în scheletul molecular. De asemenea, pentru acest compus se observă un semnal la intersecția δ 248,2 ppm, caracteristic atomului de azot al grupării azidă legat de carbon, și deplasarea chimică a protonului din poziția **3** a scheletului caranic (3,03 ppm).

S-a stabilit că reacția acetilenei **2** cu azida **10** conduce, de asemenea, la formarea unui amestec de compuși, din care a fost posibilă izolarea compusului țintă **13** (Schema 4), a cărui structură a fost confirmată, similar compușilor descriși anterior, prin metode spectrale IR și RMN.



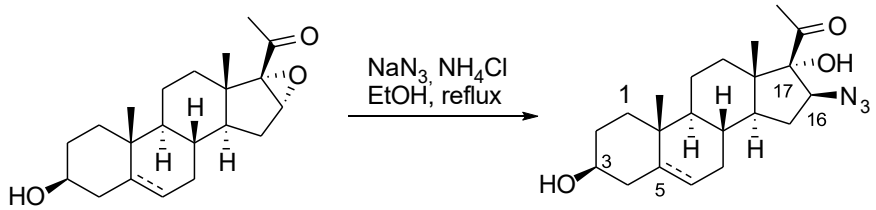
Schema 4.

Este de remarcat o particularitate: în spectrul RMN ^{13}C nu a fost observat un semnal clar al atomului de carbon CH din inelul triazolic; la δ 123,6 ppm a fost prezent doar un semnal slab și lărgit. Atribuirea acestuia a fost realizată cu ajutorul experimentului $^{1}H–^{13}C$ HSQC.

Un interes deosebit în contextul cercetărilor de chimie medicinală îl prezintă fragmentele steroidice și triazolice, care, în pofida originii lor diferite, sunt utilizate pe scară largă ca module funcționale în proiectarea compușilor biologic activi. Steroizii constituie o clasă de biomolecule endogene și exogene, caracterizate printr-un schelet policiclic specific, care îndeplinesc funcții regulatorii și structurale în sistemele vii, inclusiv participarea la cascadele de semnalizare și la formarea membranelor celulare. Reprezentanți tipici ai acestei clase sunt colesterolul și hormonii steroizi, precum și numeroși metaboliți de origine naturală izolați din organisme marine și terestre.

În ultimii ani, scheletul steroidic a fost utilizat intens ca platformă pentru proiectarea structurilor hibride, orientate în principal către aplicații antitumorale, fapt confirmat de numărul semnificativ de publicații din domeniul chimiei medicinale [23]. Un interes deosebit îl prezintă sinteza derivaților care conțin fragmentul artemizinin–triazol în ciclul D al steroizilor.

Recent s-a demonstrat că epoxizii **14** și **15** reprezintă precursori convenabili pentru sinteza sărurilor imidazolice cu activitate antitumorală ridicată [24]. În prezenta lucrare, acești epoxizi au fost utilizați, de asemenea, ca materii prime pentru obținerea derivaților azidici. Metoda deschiderii nucleofile a ciclului epoxidului **14** (NaN_3, H_2SO_4, DMSO) [25] a permis sinteza β-azidoalcoolului **16** cu un randament de 25%. Prin fierbere prelungită a epoxidului **14** cu NaN_3 și NH_4Cl în etanol apos, randamentul a crescut până la 86% (Schema 5). S-a demonstrat că, în condiții similare, epoxidul **15** conduce la β-azidoalcoolul **17** cu un randament de 58%.



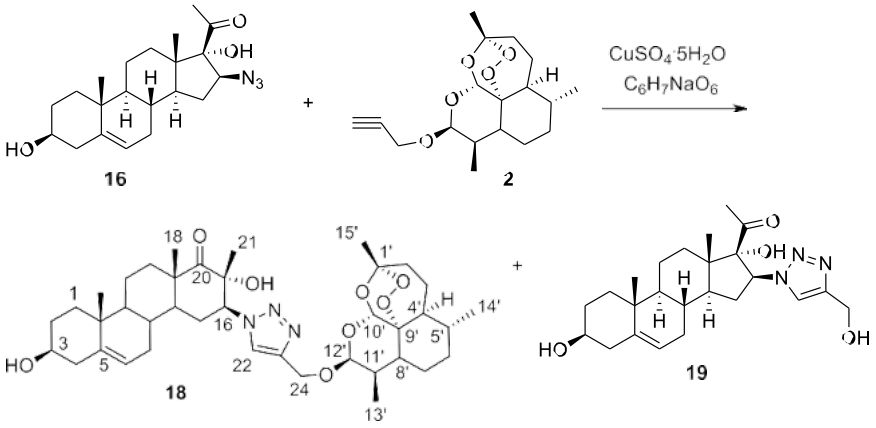
14: Δ^5
15: 5α

16: Δ^5
17: 5α

Schema 5.

Structura compușilor obținuți a fost confirmată prin diverse metode de spectroscopie RMN. Semnalul la 3,39–3,30 ppm a fost atribuit protonului legat de atomul de carbon C-3 pe baza datelor experimentului HSQC; în spectrul ^{1}H RMN acesta este parțial suprapus cu semnalul apei reziduale în DMSO-d_6. În spectrul NOESY, protonul hidroxilic cu deplasarea chimică de 5,73 ppm prezintă corelații de tip cross-peak cu protonul de la C-16 (3,97 ppm) și cu protonii grupării metil a substituentului acetil (2,13 ppm). Aceste corelații indică apartenența acestei grupări hidroxil la ciclul D. În combinație cu absența unui cross-peak cu gruparea metil de la C-13 (0,80 ppm), acest fapt indică orientarea α a grupării hidroxil.

Cicloadația azidei **16** la acetilena **2** în prezența $CuSO_4$ și a ascorbatului de sodiu, în amestec CH_2Cl_2–H_2O, adică în condițiile optimizate anterior pentru azidele caranice, nu are loc (Schema 6). S-a presupus că acest fapt este determinat de solubilitatea foarte scăzută a azidei **16**. Pentru a elimina această problemă, la CH_2Cl_2 s-a adăugat un exces de patru ori de etanol până la dizolvarea completă a azidei.



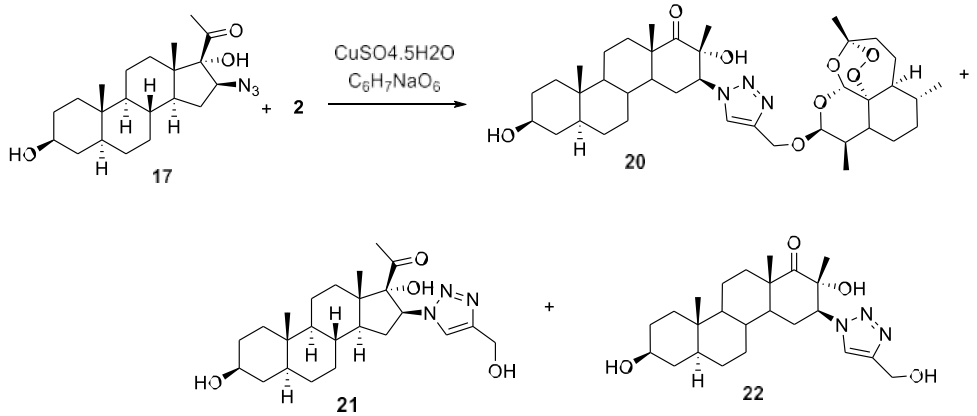
Schema 6.

În aceste condiții, randamentul produsului țintă s-a dovedit a fi scăzut: acetilena **2** se descompunea înainte de a reacționa, iar azida steroidică inițială rămânea în mediul de reacție. Este de menționat că masa de reacție, după adăugarea soluției apoase de sulfat de cupru, se rășiniza relativ rapid, formând un sistem omogen, spre deosebire de experimentele anterioare, în care amestecul CH_2Cl_2–H_2O genera un mediu heterogen.

S-a emis ipoteza că prezența fazei apoase, în care se dizolvă și se concentrează predominant sarea de cupru(II), împiedică transferul ionilor metalici în concentrații mari în faza organică, contribuind astfel la stabilitatea scheletului de artemizinină. Pornind de la aceste considerații și pentru a obține un sistem heterogen după adăugarea soluției apoase de sulfat de cupru, s-a adăugat hexan până la apariția unei turbidități vizibile a masei de reacție.

Această abordare a permis obținerea produsului 18 cu un randament de 20%. S-a constatat că, concomitent cu generarea fragmentului 1,2,3-triazolic, a avut loc o rearanjare cu formarea unui schelet homo-D-androstanic. Astfel de rearanjări sunt descrise în literatură și au loc sub acțiunea temperaturilor ridicate, precum și a ionilor de Cu(II) [25]. Din mediul de reacție a fost izolat, de asemenea, produsul de hidroliză 19; analiza structurii acestuia a arătat că acest compus nu a suferit rearanjări scheletice.

În mod analog decurge reacția de interacțiune a azidei **17** cu acetilena **2** (Schema 7).



Schema 7.

Prin cromatografiere au fost izolați produșii **20**, **21** și **22**, ale căror structuri au fost stabilite pe baza spectrelor IR, RMN, spectrometriei de masă și a datelor analizei elementare. Similar cazului precedent, a fost obținut produsul hibrid rearanjat **20**, precum și un amestec de produși de hidroliză rearanjați și nerearanjați.

Concluzii

În cadrul prezentei lucrări a fost elaborată o abordare eficientă pentru sinteza derivaților 1,2,3-triazolici pe baza artemizininei, utilizând reacția de cicloadație azid–alchină catalizată de Cu(I). S-a demonstrat că natura azidelor (caranice și steroidice), precum și condițiile de reacție, influențează semnificativ randamentul și selectivitatea procesului.

A fost evidențiat faptul că, pe lângă formarea nucleului 1,2,3-triazolic, în anumite condiții au loc procese secundare, precum hidroliza și rearanjările scheletice, inclusiv formarea structurilor de tip homo-D-androstan. Aceste transformări sunt favorizate de temperaturi ridicate și de prezența ionilor de Cu(II).

Structura compușilor obținuți a fost confirmată prin metode spectrale moderne (IR, RMN ^{1}H și ^{13}C, HSQC, HMBC, NOESY) și spectrometrie de masă, ceea ce a permis elucidarea detaliată a arhitecturii moleculare.

Rezultatele obținute demonstrează potențialul utilizării artemizininei ca platformă structurală pentru construcția de sisteme hibride triazolice, deschizând perspective pentru dezvoltarea de noi compuși cu proprietăți biologice relevante.

Mulțumiri

Acest studiu a fost susținut de proiectul de cercetare „Studiul chimic al metaboliților secundari din surse naturale locale și valorificarea potențialului lor aplicativ prin extinderea diversității moleculare cu funcționalitate multiplă (MetNatVal)”, nr. 010601, finanțat de Ministerul Educației și Cercetării al Republicii Moldova.

Referințe:

1. Alamgir, A. N. M. Drugs: Their Natural, Synthetic, and Biosynthetic Sources. In: *Therapeutic Use of Medicinal Plants and Their Extracts: Volume 1*. Progress in Drug Research, 73. Springer, 2017, 105–123. DOI: 10.1007/978-3-319-63862-1_4.
2. Butler, M., Capon, R., Blaskovich, M., Henderson, I. Natural product-derived compounds in clinical trials and drug approvals. *Nat. Prod. Rep.*, 2025, 43. DOI: 10.1039/d5np00031a.
3. Vashisth, D., Mishra, S. Unlocking the potential of Artemisia annua for artemisinin production: current insights and emerging strategies. *3 Biotech*, 2025, 15, 164. DOI: 10.1007/s13205-025-04332-3.
4. Swamikannu, B., Umapathy, V. R., Natarajan, P. M., Nandini, M. S., Queency Stylin, A. G. S., Vimalarani, V., Rajinikanth, S. Unlocking the Therapeutic Benefits of Artemisia Annua: A Comprehensive Overview of its Medicinal Properties. *J. Pharm. Bioallied Sci.*, 2024, 16(5), S4248–S4253. DOI: 10.4103/jpbs.jpbs_1250_24.
5. Al-Khayri, J. M., Sudheer, W. N., Lakshmaiah, V. V., Mukherjee, E., Nizam, A., Thiruvengadam, M., Nagella, P., Alessa, F. M., Al-Mssallem, M. Q., Rezk, A. A., Shehata, W. F., Attimarad, M. Biotechnological Approaches for Production of Artemisinin, an Anti-Malarial Drug from Artemisia annua L. *Molecules*, 2022, 27(9), 3040. DOI: 10.3390/molecules27093040.
6. Shah, P., Tiwari, S., Siddiqi, M. I. Recent Progress in the Identification and Development of Anti-Malarial Agents Using Virtual Screening Based Approaches. *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, 2015, 18(3). DOI: 10.2174/1386207318666150305154913.
7. Liu, H., Liu, X., Zhang, L. Computational Analysis of Artimisinin Derivatives on the Antitumor Activities. *Nat. Prod. Bioprospect.*, 2017, 7, 433–443. DOI: 10.1007/s13659-017-0142-x.
8. Blazquez, A. G., Fernandez-Dolon, M., Sanchez-Vicente, L., Maestre, A. D., Gomez-San Miguel, A. B., Alvarez, M., Serrano, M. A., Jansen, H., Efferth, T., Marin, J. J., Romero, M. R. Novel artemisinin

derivatives with potential usefulness against liver/colon cancer and viral hepatitis. *Bioorg. Med. Chem.*, 2013, 21(14), 4432–4441. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.04.059.
9. Shukla, S., Kushwah, S., Mani, A. Targeting Malaria's Achilles' Heels: A Review of Plasmodium Life Cycle Vulnerabilities for Drug Discovery. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2025, 25(27), 3157–3189. DOI: 10.2174/0115680266348099250108065838.
10. Wang, X., Zheng, B., Ashraf, U., Zhang, H., Cao, C., Li, Q., Chen, Z., Imran, M., Chen, H., Cao, S., Ye, J. Artemisinin inhibits the replication of flaviviruses by promoting the type I interferon production. *Antiviral Res.*, 2020, 179, 104810. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104810.
11. Oiknine-Djian, E., Weisblum, Y., Panet, A., Wong, H. N., Haynes, R. K., Wolf, D. G. The Artemisinin Derivative Artemisone Is a Potent Inhibitor of Human Cytomegalovirus Replication. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2018, 62(7), e00288-18. DOI: 10.1128/AAC.00288-18.
12. Yang, D., Ning, J., Zhang, Y., Xu, X., Zhang, D., Fan, H., Wang, J., Lu, G. In vitro assessment of the anti-adenoviral activity of artemisinin and its derivatives. *Virus Res.*, 2024, 349, 199448. DOI: 10.1016/j.virusres.2024.199448.
13. Obeid, S., Alen, J., Nguyen, V. H., Pham, V. C., Meuleman, P., Pannecouque, C., Le, T. N., Neyts, J., Dehaen, W., Paeshuyse, J. Artemisinin analogues as potent inhibitors of in vitro hepatitis C virus replication. *PLoS ONE*, 2013, 8(12), e81783. DOI: 10.1371/journal.pone.0081783.
14. Sflakidou, E., Leonidis, G., Foroglou, E., Siokatas, C., Sarli, V. Recent Advances in Natural Product-Based Hybrids as Anti-Cancer Agents. *Molecules*, 2022, 27(19), 6632. DOI: 10.3390/molecules27196632.
15. Agalave, S., Maujan, S., Pore, V. Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores. *Chem. Asian J.*, 2011, 6, 2696–2718. DOI: 10.1002/asia.201100432.
16. Ragab, S. Recent Advancements in CuAAC Click Approaches for the Synthesis of 1,2,3-Triazole Hybrid Compounds as Anticancer Agents. *Chem. Biodiversity*, 2025, e202403462. DOI: 10.1002/cbdv.202403462.
17. Rodrigues, S., De Moraes, R., Pinto, G., Martins, M., Nascimento, P., Soares, D., Botelho, A. B., Cruz, C., Cunha, A. A Review on Chemistry and Methods of Synthesis of 1,2,4-Triazole Derivatives. *Chem. Rec.*, 2024, 25, e202400190. DOI: 10.1002/tcr.202400190.
18. Rohila, Y., Gupta, M., Swami, B., Sebastian, S., Ansari, A., Kumar, V. Diverse Synthetic Approaches to Access 1,2,3-Triazoles: Highly Versatile Heterocycles. *ChemistrySelect*, 2026, 11(4), e06879. DOI: 10.1002/slct.202506879.
19. Çapci, A., Lorion, M. M., Wang, H., Simon, N., Leidenberger, M., Borges Silva, M. C., Moreira, D. R. M., Zhu, Y., Meng, Y., Chen, J. Y., Lee, Y. M., Friedrich, O., Kappes, B., Wang, J., Ackermann, L., Tsogoeva, S. B. Artemisinin-(Iso)quinoline Hybrids by C-H Activation and Click Chemistry: Combating Multidrug-Resistant Malaria. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, 58(37), 13066–13079. DOI: 10.1002/anie.201907224.
20. Curlat, S., Macaev, F. Synthesis of 1,2,3-Triazole-Substituted 3,7,7-Trimethylbicyclo[4.1.0]Heptanols Based on (+)-3-Carene. *Chem. Nat. Compd.*, 2021, 57. DOI: 10.1007/s10600-021-03461-4.
21. Cimarelli, C., Fratoni, D., Palmieri, G. Stereoselective synthesis of new vicinal diaminoalkyl naphthols by three-component Mannich-type reaction of α,β-unsaturated aldehydes. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2011, 22, 1560–1567. DOI: 10.1016/j.tetasy.2011.08.025.
22. Curlat, S. N., Barba, A. N., Boldescu, V. V., Panekok, K., Macaev, F. Z. Synthesis of Aminoalkylated Aziridines from (+)-3-Carene. *Chem. Nat. Compd.*, 2019, 55(2), 269–274. DOI: 10.1007/s10600-019-02664-0.
23. Al-Awadhi, F. H., Mohamed, A. S., Habib, O. M., Al-Awadi, N. A. Synthesis and Characterization of Natural Product-Based Steroid-Triazole Hybrids via Click Reaction and Evaluation of Their Anticancer and Antibacterial Activities. *ACS Omega*, 2026, 11(3), 4653–4667. DOI: 10.1021/acsomega.5c11199.
24. Sucman, N. S., Bilan, D. Ya., Cojocari, S. V., Pogrebnoi, V. S., Stîngaci, E. P., Khripach, V. A., Zhabinskii, V. N., Tsybruk, T. V., Grabovec, I. P., Panibrat, O. V., Persoons, L., Schols, D., Froeyen, M., Shova, S., De Jonghe, S., Macaev, F. Z. Steroidal 21-imidazolium salt derivatives: Synthesis and anticancer activity. *Steroids*, 2024, 210, 109475. DOI: 10.1016/j.steroids.2024.109475.

25. Kotovshchikov, Y. N., Latyshev, G. V., Lukashev, N. V., Beletskaya, I. P. Synthesis of novel 1,2,3-triazolyl derivatives of pregnane, androstane and D-homoandrostane. Tandem “click” reaction/Cu-catalyzed d-homo rearrangement. *Org. Biomol. Chem.*, 2014, 12(22), 3707–3720. DOI: 10.1039/c4ob00404c.

Date despre autori:



Natalia SUCMAN, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova
e-mail: natalia_sucman@yahoo.com
ORCID: 0000-0001-8733-3040



Sergiu COJOCARI, cercetător științific, Institutul de Chimie al Universității de Stat din Moldova
e-mail: sergiu.cojocari@sti.usm.md
ORCID: 0000-0001-6825-5390



Dmitri BILAN, Institul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova
e-mail: dumitru.bilan@sti.usm.md
ORCID: 0000-0003-4283-2510



Fliur MACAEV, Membru corespondent al AȘM, doctor habilitat în științe chimice, Institutul de Chimie al Universității de Stat din Moldova, profesor cercetător
e-mail: fliur.macaev@sti.usm.md
ORCID: 0000-0002-3094-1990