

RECEPȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2021

AVIZAT

Secția Științe Exacte și Inginerești a AȘM

_____ 2021

RAPORT ANUAL

**privind implementarea proiectului din cadrul Programului de Stat (2020-2023)
cu titlul: "Noi substanțe cu potențial preventiv și terapeutic în baza compușilor
naturali de origine vegetală și a metodelor moderne de sinteză organică",
cifru 20.80009.8007.03**

Prioritatea Strategică Sănătate

Conducătorul proiectului

Dr. habilitat KULCIȚKI Veaceslav



Directorul Institutului de Chimie
Președintele Consiliului științific
al Institutului de Chimie

Dr. habilitat ARÎCU Aculina



Chișinău 2021

1. Scopul etapei anuale conform proiectului depus la concurs

1. Fraționarea și analiza extractelor vegetale din deșeuri de levănțică, măr și cătină albă.
2. Sinteza chimică a derivaților terpenici polifuncționalizați, inclusiv cu unități structurale terpenice și heterociclice.
3. Aplicarea tehnicilor de analiză fizico –chimică pentru identificarea și dozarea principiilor active în extractele vegetale
4. Testările activității biologice ale extractelor vegetale și compușilor de sinteză

2. Obiectivele etapei anuale

1. Studiul fracționării metaboliților secundari din levănțică și a ligninei din scoarță de molid.
2. Elaborarea unei metode analitice pentru dozarea acizilor triterpenici în extractele vegetale de levănțică, șrot de măr și cătină albă.
3. Sinteza compușilor de tip terpeno-heterociclic ce conțin grupa funcțională benzimidazolică din materia primă accesibilă sclareol.
4. Sinteza derivaților diterpenici cu schelet ent-kauranic, labdanic și scalaranic.
5. Determinarea analitică a compușilor polifenolici, antioxidanți și flavonoidelor în extractele fracționate de levănțică.
6. Testările activității biologice ale extractelor vegetale și compușilor de sinteză.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. Elaborarea unei metode de fracționare a extractelor de levănțică.
2. Caracterizarea ligninei extrapure obținute din scoarța de molid.
3. Izolarea acizilor triterpenici ursolic și oleanolic din extractele vegetale selectate. Prepararea derivaților lor și a standardelor de referință pentru dozarea analitică.
4. Elaborarea unei metode RMN pentru dozarea acizilor ursolic și oleanolic în extractul de levănțică, măr și cătină albă. Compararea metodei elaborate cu metodele cromatografice (GC, HPLC).
5. Elaborarea metodelor de sinteză a compușilor de tip terpeno-heterociclic conținând grupa funcțională benzimidazolică din acizii și cloranhidridele terpenice la cuplarea și/sau heterociclizarea cu fragmentul benzimidazolic.
6. Obținerea unui șir de 2-terpenil-1,3-benzimidazoli, 2-amino-terpenoil-1,3-benzimidazoli substituiți.
7. Sinteza compușilor cu schelet spongianic, labdanic și scalaranic din sclareol și obținerea derivaților funcționalizați ai acestora.
8. Sinteza diterpenoidelor ent-kauranice funcționalizate.

9. Identificarea și dozarea compușilor polifenolici în extractele fracționate de levănțică conform metodei Folin-Ciocalteu.
10. Identificarea și dozarea flavonoidelor cu $AlCl_3$ prin metoda spectrofotometrică UV-VIS.
11. Studiul activității fungicide, antibacteriene și antioxidante a produșilor extractivi selectați și produșilor sintetici.
12. Determinarea citotoxicității produșilor extractivi selectați și produșilor sintetici conform testului MTT.

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. Au fost studiate reziduurile de levănțică pentru a obține extracte din diferite părți ale plantei, în condiții diferite de pretratare și cu utilizarea a două sisteme de solvenți netoxici. S-a utilizat o metodă originală de extracție asistată de iradierea cu ultrasunet. Extractele obținute din părțile mai abundente ale plantei au fost studiate în scopul fracționării în componente ce aparțin diferitor clase de metaboliți secundari.
2. Mostrele de lignină ultrapură obținute din scoarța de molid au fost supuse unui proces de ozonizare cu scopul de a modifica proprietățile adsorbitive a materialului natural. Lignina nativă și lignina ozonizată au fost supuse unui studiu aprofundat fizico-chimic pentru a identifica modificările structurale în procesul de ozonizare. S-au utilizat diverse metode analitice, inclusiv spectroscopia IR, RMN, analiza termică.
3. Din extractele de măr și levănțică au fost separați în stare individuală doi acizi triterpenici predominanți. Acidul oleanolic a fost supus unui proces de oxidare în scopul obținerii derivaților oxigenați. Acizii triterpenici studiați au fost metilați, obținându-se mostre analitice ale esterilor metilici corespunzători. Toate mostrele obținute au fost studiate pentru utilizarea în calitate de standarde de referință la determinarea analitică în baza metodelor cromatografice și spectrale.
4. Pentru analiza cantitativă a acizilor triterpenici în extractele de levănțică a fost elaborată o metodă analitică, bazată pe spectrometria de Rezonanță Magnetică Nucleară bidimensională HSQC. În paralel a fost realizată determinarea cantitativă a acizilor ursolic și oleanolic în extractul integral de levănțică și diferite soiuri de măr prin metoda HPLC.
5. A fost realizată sinteza a patru acizi carboxilici cu structură sesquiterpenică utilizând în calitate de materie primă sclareolida comercială. Aceștea au fost utilizați în calitate de substraturi pentru elaborarea unei metode de sinteză a derivaților benzimidazolului.
6. În baza metodei elaborate de sinteză a derivaților terpenici ai benzimidazolului a fost realizată sinteza a 4 compuși cu structură hibridă compusă din partea terpenică și 2-amino-1,3-benzimidazol. Au fost de asemenea obținuți 2 derivați terpenici hibridi cu 2-aminobenzotiazolul.

7. A fost studiată posibilitatea de sinteză selectivă a epi-manoiloxizilor. A fost elaborată o schemă originală de sinteză a sesterterpenoidelor scalaranice funcționalizate în ciclurile C și D. A fost realizată sinteza diterpenoidelor spongianice din seria izo-copalaților. În toate schemele de sinteză în calitate de materie primă a fost utilizat sclareolul - compus diterpenic disponibil local din deșeurile de salvie. A fost studiată transformarea acidului *ent*-trahilobanoic în derivați naturali biologic activi cu structură *ent*-kauranică.
8. În extractele native și fracționate de levănțică (a se vedea p. 1) a fost determinată cantitatea totală de compuși fenolici utilizând metoda Folin-Ciocalteu.
9. În extractele native și fracționate de levănțică (a se vedea p. 1) a fost determinată cantitatea totală de flavonoide prin reacția cu AlCl₃ și analiza spectrofotometrică.
10. A fost determinată activitatea antioxidantă a extractelor native și fracționate de levănțică, utilizând metoda DPPH. Au fost pregătite și transmise pentru testări a activității fungicide și antibacteriene 16 mostre de compuși obținuți în cadrul proiectului.
11. A fost determinată activitatea citotoxică a 37 mostre de compuși individuali și extracte din plante utilizând culturi celulare de fibroblaste.

5. Rezultatele obținute

1. Pentru identificarea condițiilor optime de extracție a metaboliților secundari din reziduurile de *Lavandula angustifolia* Mill. și fracționarea selectivă a diferitor clase de compuși biologic activi au fost studiate diferite părți ale plantei cu diferit grad de mărunțire și cu utilizarea a două sisteme de solvenți netoxici. S-a utilizat metoda originală de extracție asistată de iradierea cu ultrasunet care a fost elaborată în primul an al proiectului. În rezultat au fost obținute **8 extracte** diferite care au fost studiate ulterior în scopul fracționării. Indicatorii de evaluare a procesului de extracție au fost masele extractelor obținute și profilul cromatografic. Pentru studiul ulterior al fracționării au fost selectate **2 extracte** obținute la pre-tratare minimă din materia primă mai abundentă cu un randament al extracției superior.

Fracționarea ambelor extracte selectate a fost realizată prin repartiție selectivă în o serie de 4 solvenți imiscibili cu apa în condiții bazice, acide și neutre. Pentru crearea condițiilor bazice au fost utilizate două baze anorganice cu diferite valori ale pK_b. Indicatorii de evaluare a procesului de extracție au fost facilitatea procesului (ușurința separării fazelor), masele extractelor obținute și profilul lor cromatografic, identificat prin metoda cromatografiei în strat subțire cu utilizarea a două sisteme de solvenți cu polaritate diferită. În calitate de standarde de referință au fost utilizați mostre de acizi triterpenici (ursolic, oleanolic), acizi fenolici (cafeic, rosmarinic) și flavonoide (quercetina). În rezultatul acestor studii au fost obținute **36 fracții** de metaboliți secundari. Din acestea au fost selectate **10 fracții** cu masa predominantă care reprezintă toate clasele de metaboliți secundari obținuți pentru studii avansate analitice, inclusiv determinarea conținutului total de compuși fenolici, flavonoide, precum și determinarea activității antioxidante (a se vedea pp. 8-10).

2. A fost realizată ozonizarea ligninei nemodificate, cu scopul de a studia procesul de degradare oxidativă a materialului natural și proprietățile fizico-chimice a ligninei ozonizate. Au fost

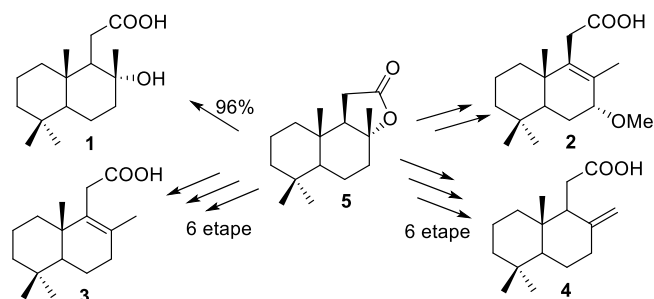
utilizate două surse de lignină: semințele de struguri și scoarța de molid. Materia primă a fost pre-tratată pentru a elimina metaboliții secundari cu masă moleculară mică, după care a fost extrasă cu solvenți ce reprezintă amestecuri eutectice profunde, obținându-se extractul de lignină. Astfel, din materiile prime respective au fost obținute două mostre de lignină pură nemodificată și două mostre de lignină ozonizată. Paralel au fost obținute fracții relevante a compușilor polifenolici, care nu au fost studiați la această etapă.

Mostrele de lignină pură și ozonizată (în total **4 mostre**) au fost supuse unui profund studiu analitic care a inclus spectroscopia IR, RMN (^1H , HSQC, DOSY), analiza elementală și analiza termică. Concluziile preliminare demonstrează o degradare a ligninei native cu obținerea fracțiilor oligomerice intermediare care nu se sedimentează de rând cu fracția de bază. Conform datelor RMN (DOSY) fracțiile de bază de lignină sedimentate atât din produsul nativ, cât și cel ozonizat, au raze hidrodinamice similare, ceea ce denotă o distribuție similară a masei moleculare. Aceste rezultate ne conduc la idea obținerii unei fracții substanțiale de lignină degradată cu masa moleculară intermediară, care în procesul de sedimentare formează particole nanoscopice de material ce nu se sedimentează la centrifugare obișnuită. Aceste rezultate sunt convergente cu datele din literatură privind proprietățile nanoparticulelor de lignină.

3. Separarea acizilor triterpenici ursolic și oleanolic din extractele vegetale studiate (levănțică și măr) este o sarcină complicată, deoarece aceste două substanțe sunt izomeri cu o structură foarte similară. Totuși s-a reușit izolarea acidului ursolic individual, utilizând o transformare chimică selectivă, care a inclus epoxidarea acidului oleanolic, formându-se un derivat oxigenat al acestuia cu proprietăți cromatografice diferite. Separarea acestuia de acidul ursolic nereacționat a permis izolarea unei mostre pure de acid ursolic, fapt ce a fost demonstrat prin metode spectrale (RMN). Produsul de oxidare al acidului oleanolic a fost la fel izolat, iar structura lui confirmată spectral. Puritatea acidului ursolic obținut a fost determinată utilizând spectroscopia ^1H qRMN cu un standard intern. Acesta a fost selectat pentru a evita suprapunerea cu semnalele spectrale ale acidului ursolic. La fel a fost determinată puritatea acidului oleanolic comercial ceea ce a permis pregătirea standardelor de referință pentru studiile analitice ulterioare. Atât acidul ursolic, cât și acidul oleanolic au fost transformați în esterii metilici, care la fel au fost caracterizați calitativ și cantitativ conform aceluiași metode. În rezultat au fost obținute **4 standarde de referință** pentru utilizarea diferitor tehnici analitice, inclusiv qRMN, GC-MS și HPLC.
4. Determinarea cantitativă simultană a acizilor ursolic și oleanolic în obiectele vegetale este îngreunată, deoarece rezoluția la cromatografia HPLC nu este satisfăcătoare. Pentru a soluționa această problemă și a propune o metodă mai ieftină și mai simplă de analiză, a fost abordată spectroscopia qRMN (q=cantitativ). Dat fiind că în spectrele ^1H RMN este greu de identificat semnale caracteristice fiecărui acid, care sunt separate cu o rezoluție nesatisfăcătoare, a fost utilizat experimentul bidimensional HSQC care permite de a desfășura semnalele din spectrul protonic în dimensiunea a doua, corespunzătoare interacțiunilor cu atomii de carbon vecini. În așa fel a fost atinsă o rezoluție suficientă pentru dozarea analitică a ambilor acizi triterpenici în extractele vegetale, care reprezintă amestecuri complexe de substanțe. Pentru aplicarea metodei a fost ales un standard intern și au fost preparate o serie de soluții standard necesare pentru trasarea curbilor de calibrare. Semnalul analitic a reprezentat contururile bidimensionale din spectrele HSQC, care au fost integrate cu utilizarea pachetelor standard de la producătorul utilajului RMN (Bruker). Au fost trasate curbele de calibrare separat pentru acidul ursolic,

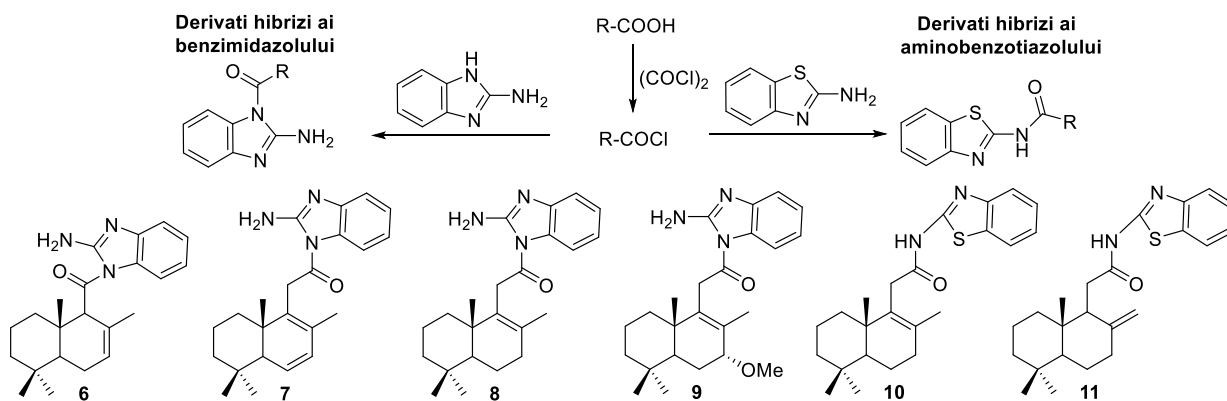
oleanolic și pomolic. În baza acestora a fost determinată cantitatea acestor acizi în mostrele de extracte îmbogățite în acizi triterpenici. Rezultatele determinărilor au demonstrat o convergență sigură între metoda RMN și metodele cromatografice, inclusiv cromatografia HPLC și cromatografia de gaze. Studiile de validare a metodei noi elaborate vor fi continuate în cadrul proiectului.

5. Pentru realizarea obiectivului de sinteză a derivaților terpenici cu structură hibridă heterocyclică au fost realizate sintezele a patru acizi carboxilici cu schelet homodrimanic **1-4**. În calitate de materie primă a servit sclareolida **5**, care este un compus comercial de origine naturală ce se obține industrial din sclareol – produs secundar al valorificării salviei tămâioase



(*Salvia Sclarea L.*). Sinteza a inclus două strategii diferite, inclusiv transesterificarea sclareolidei **5** cu deshidratare simultană care a fost elaborată în condițiile de tratare cu un catalizator acid la iradiere cu microunde. Metoda elaborată a permis de a scurta timpul acestei reacții, care în condiții clasice durează 96 de ore la reflux.

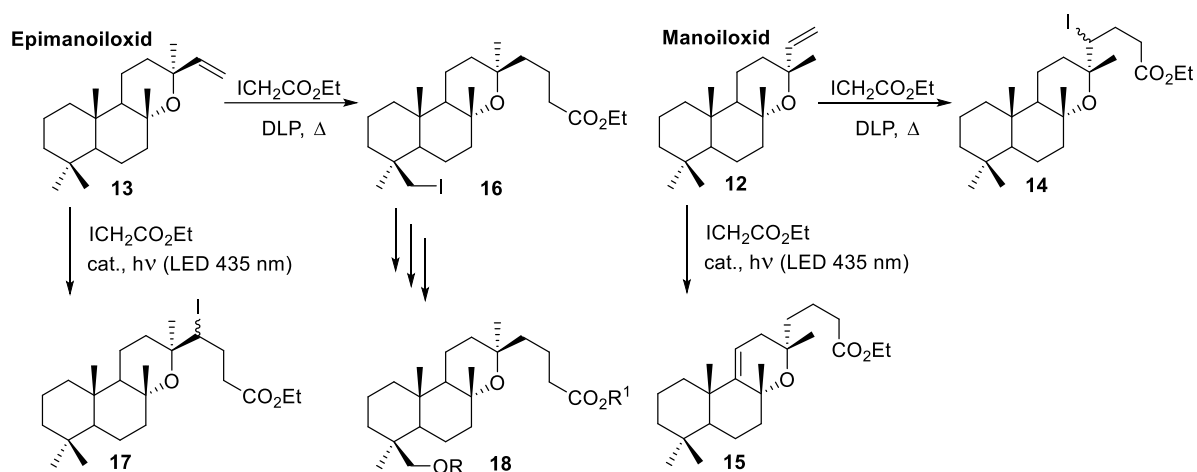
6. O serie de 6 acizi carboxilici cu structură homodrimanică și drimanică au servit ca substraturi pentru sinteza derivaților hibridi cu fragmente 2-amino-1,3-benzimidazolice **6-9** și 2-aminobenzotiazolice **10, 11**.



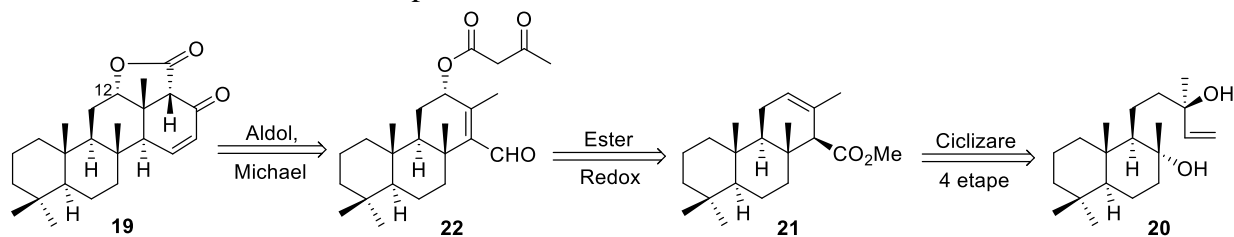
Pentru obținerea derivaților benzimidazolici a fost elaborată o schemă sintetică scurtă, care include activarea acidului carboxilic în formă de cloranhidridă, urmată de reacția de condensare cu 2-amino-1,3-benzimidazol. Reacția are loc la grupa N-H din heterociclul aromatic, la care atomul de hidrogen este mai mobil. Pentru obținerea derivaților benzotiazolici a fost elaborată o schemă sintetică similară, care include condensarea cloranhidridelor respective cu 2-aminobenzotiazol. În acest caz cuplarea are loc la grupa N-H a grupei amine, formând acilaminobenzotiazolii respectivi. Producții de condensare au fost izolați în stare pură și caracterizați în baza datelor spectrale, iar unde a fost necesar și cu aplicarea difracției razelor X pe monocristal.

7. Epimanoiloxizii **12, 13** posedă schelet carbonic identic cu cel al forskolinei, care este un compus sesquiterpenic natural cu activitate biologică relevantă. În acest context a fost realizat

un studiu de sinteză a derivaților manoiloxizilor funcționalizați cu diverse grupe funcționale heteroatomice. Acest studiu a inclus elaborarea unei metode selective de sinteză a epimanoiloxidului, **13** care este un epimer mai greu accesibil, dar derivații lui se întâlnesc în diferite surse vegetale. Cu acest scop a fost studiată ciclizarea superacidă a sclareolului disponibil comercial. În rezultat au fost identificate condițiile de reacție care conduc la o selectivitate remarcabilă a epimanoiloxidului **13** față de manoiloxidul **12**. Ambii epimeri au fost studiați în reacțiile de adiție radicalică cu transfer de atomi. În calitate de inițiatori au fost utilizați atât reagenții clasici ca dilauroilperoxidul, cât și cataliza fotoredox cu lumină vizibilă. În rezultat s-a reușit siza un șir de derivați funcționalizați **14-17**, inclusiv implicând funcționalizarea distală a grupelor C-H neactivate, explicată mecanistic în baza unei secvențe succesive de transfer 1,5 al atomului de hidrogen. Pentru demonstrarea structurii iodurii distale **16**, au fost obținuți **7** derivați oxigenați cu formula generală **18** pentru studiile difracției cu raze X.

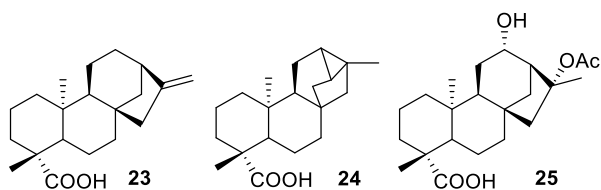


În contextul sintezei metaboliților biologic activi de origine marină, a fost elaborată o metodă alternativă de asamblare a unui compus **19** cu scheletului tetraciclic al sesterterpenoidelor scalaranice funcționalizate la atomul de carbon C-12. În calitate de substrat inițial a fost utilizat sclareolul **20** de origine vegetală locală. Schema sintetică a inclus 11 etape liniare, inclusiv obținerea esterului cunoscut **21**, care în o succesiune de transformări simple a condus la acetilacetatul **22** – substratul potrivit pentru o cascadă de condensări intramoleculare Michael-aldol ce au rezultat în scheletul pentaciclic al lactonei **19**.



Structura și stereochemia compusului obținut a fost demonstrată fără echivoc în baza datelor spectrale, precum și a analizei cu raze X pe monocristal a derivatului saturat obținut la hidrogenizarea catalitică a lactonei **19**.

În continuarea studiului diterpenoidelor au fost întreprinse tentative de sinteză a compușilor cu schelet *ent*-kauranic din derivați ai trahilobanului. Ambele clase de compuși abordați reprezintă metaboliți secundari izolați cu ușurință din reziduurile de



floarea soarelui, cei mai abundenți fiind acizii *ent*-kaurenoic **23** și *ent*-trahilobanoic **24**. Recent în laboratorul nostru a fost descoperită o metodă originală de transformare a acidului **24** în derivați funcționalizați ai acidului **23** implicând o singură etapă sintetică, care rezultă în hidroxiacetatul **25**. Acest compus poate fi ușor transformat în alți compuși *ent*-kauranici naturali, inclusiv care posedă activitate biologică. Deaceea a fost realizată sinteza unei cantități preparative a acetatului **25** pentru a fi studiată transformarea lui ulterioară.

8. În scopul caracterizării extractelor integrale de levănțică (8 mostre) și a substanțelor obținute la fracționare (10 mostre) a fost realizat un studiu frontal al conținutului de compuși polifenolici utilizând metoda spectrofotometrică Folin-Ciocalteu. În calitate de standard de referință a fost utilizat acidul galic, din care au fost preparate o serie de soluții de diferite concentrații și trasată curba de calibrare. Rezultatele determinărilor au arătat o concentrație diferită a compușilor polifenolici în diferite fracții ale extractului, ceea ce a permis identificarea fracțiilor cu conținut sporit de compuși polifenolici.
9. Flavonoidele reprezintă o clasă de compuși polifenolici care manifestă proprietăți specifice, deaceea în aspect farmaceutic reprezintă interes determinarea cantității sumare a acestora în extractele vegetale cu potențial de activitate biologică. Astfel, în extractele vegetale obținute în cadrul proiectului (18 mostre) a fost determinată cantitatea de flavonoide utilizând reacția cu clorura de aluminiu și determinarea spectrofotometrică la 300 – 400 nm, în dependență de standardul de referință utilizat. În calitate de standarde de referință au fost utilizați trei compuși individuali: quercetina, rutozida și apigenina, pentru fiecare fiind trasate curbele de calibrare. În rezultatul măsurărilor au fost identificate fracțiile vegetale cu conținut sporit de flavonoide.
10. Activitatea biologică a compușilor polifenolici este de regulă corelată cu proprietățile antioxidante. Pentru evaluarea potențialului antioxidant în extractele vegetale obținute (18 mostre) a fost utilizată metoda spectrofotometrică bazată pe reactivitatea radicalului de 2,2-difenil-1-picrililhidrazil (DPPH). Această metodă este aplicată cel mai des, deoarece DPPH este caracterizat ca un radical liber stabil în virtutea delocalizării electronului neîmperecheat, fenomen care este acompaniat de o culoare violetă profundă, cu o absorbție în soluție de etanol la 520 nm. La interacțiunea cu compuși antioxidanți care captează radicalul DPPH, absorbția UV scade. Rezultatele se prezintă prin concentrația de inhibiție (IC50), iar în calitate de standard de referință a fost utilizat acidul 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxilic (Trolox), pentru care la fel a fost determinată valoarea IC50. Astfel, a fost determinat potențialul oxidant al extractelor studiate în unități Trolox.
11. Un obiectiv important al proiectului este legat de studiul activității biologice a compușilor naturali obținuți sintetic sau extractiv. Activitatea citotoxică reprezintă o prioritate strategică în acest context, deoarece poate fi exploatată în mod flexibil cu scopuri aplicative. Astfel, compușii cu citotoxicitate înaltă reprezintă candidați pentru preparate farmaceutice antitumorale, iar compușii cu proprietăți de stimulare a dezvoltării celulare pot fi abordați ca

mijloace eficiente de inginerie celulară. În cadrul proiectului ne-am pus ca scop prioritar identificarea compușilor naturali sau derivații lor care au efect de stimulare a dezvoltării celulelor, realizând un studiu larg al citotoxicității *in vitro* pe culturi celulare de fibroblaste obținute în cadrul proiectului. În perspectiva aplicării acestor rezultate în practica terapeutică, au fost vizate în primul rând leziunile cutanate, care reprezintă o provocare de sănătate pentru o serie de condiții patologice.

Pentru realizarea acestui studiu au fost izolate culturi de fibroblaste din dermă de la iepuri prin metoda de izolare a fibroblastelor prin cicluri volumetrică care a fost elaborată de membrii echipei de cercetare. Activitatea citotoxică a fost studiată în baza testelor MTT pe culturile celulare de fibroblaste preparate. În total au fost studiate **19 mostre** de compuși extractivi și **18 mostre** de derivați naturali de sinteză. Experimentele au fost realizate la 4 concentrații diferite: 10 µg/ 100 µl, 5 µg/ 100 µl, 1 µg/ 100 µl și 0.5 µg/ 100 µl. Conform rezultatelor testului MTT au demonstrat o viabilitate contrastantă a probelor la concentrațiile 10 µg/ 100 µl, 5 µg/ 100 µl, de unele având viabilitatea scăzută, iar la altele viabilitatea fiind mai mare ca martorul. De asemenea, a fost identificată o viabilitate celulară înaltă la majoritatea probelor la concentrațiile de 0.5 µg/ 100 µl, 1 µg/ 100 µl, care depășesc lotul martor și au demonstrat un potențial efect pozitiv al acestor substanțe și utilizarea acestora pe modele *in vivo*. Substanțele identificate care determină o viabilitate joasă a fibroblastelor au fost excluse din planificarea experimentelor *in vivo* care urmează ulterior pe animale. Concluzia cea mai importantă al acestui studiu ține de proprietatea extraordinară a extractele obținute din levănțică de a stimula eficient dezvoltarea fibroblastelor: toate cele 8 mostre de extracte studiate au demonstrat o viabilitate mai mare a fibroblastelor decât martorul.

6. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de publicații

Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice

1. Editor culegere de articole, materiale ale conferințelor naționale/internaționale

1. ARÎCU, A., KULCIŢKI, V. eds. *New frontiers in natural product chemistry*. Scientific seminar with international participation, VI-th edition. Book of Abstracts. Chişinău, Institute of Chemistry, 2021. DOI: <https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021>.

IBN: https://ibn.idsi.md/ro/collection_view/1058

2. Articole în reviste științifice

- în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS

1. CIOCARLAN, A., LUPASCU, L., ARICU, A., DRAGALIN, I., POPESCU, V., GEANA, E.I., IONETE, R.E., VORNICU, N., DULIU, O.G., HRISTOZOVA, G. AND ZINICOVSCAIA, I. Chemical composition and assessment of antimicrobial activity of lavender essential oil and some by-products. In: *Plants*, 2021, 10(9), 1829. DOI: <https://doi.org/10.3390/plants1091829> (FI 3.935).
IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/138166
2. PRUTEANU, E., GÎRBU, V., UNGUR, N., PERSOONS, L., DAELEMANS, D., RENAUD, P., KULCIŢKI, V. Preparation of antiproliferative terpene-alkaloid hybrids by free radical-

- mediated modification of ent-kauranic derivatives. In: *Molecules*, 26(15), 4549. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26154549> (FI 4.411).
3. GEANĂ, E.-I., CIUCURE, C.T., IONETE, R.E., CIOCARLAN, A., ARICU, A., FICAI, A., ANDRONESCU, E. Profiling of phenolic compounds and triterpene acids in different apple (*Malus domestica* Borkh.) cultivars. In: *Foods*, 2021, 10(2), 267-282. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10020267> (FI 4.350).
IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/126448
 4. MORARESCU, O., GRINCO, M., KULCIŢKI, V., SHOVA, S., UNGUR, N. *An Alternative Approach towards C-12 Functionalized Scalaranic Sesterterpenoids. Synthesis of 17-Oxo-20-norscalarin-12 α ,19-O-lactone*. In: *Marine Drugs*, 2021, 19(11), 636. DOI: <https://doi.org/10.3390/md19110636> (FI 5.118).
 5. PRUTEANU, E., TAPPIN, N.D., GÎRBU, V., MORARESCU, O., DÉNÈS, F., KULCIŢKI, V., RENAUD, P. Forskolin Editing via Radical Iodo-and Hydroalkylation. In: *Synthesis*, 2021, 53(07), 1247-1261. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1706003> (FI 3.157).
IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/125941
 6. BLAJA, S.P., LUNGU, L.V., KUCHKOVA, K.I., CIOCARLAN, A.G., BARBA, A.N., VORNICU, N., ARICU, A.N. Norlabdane Compounds Containing Thiosemicarbazone or 1,3-Thiazole Fragments: Synthesis and Antimicrobial Activity. In: *Chemistry of Natural Compounds*, 2021, 57(1), 101-110. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10600-021-03292-3> (FI 0.809).
IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/126852
 7. CIOCARLAN, A., LUNGU, L., BLAJA, S., DRAGALIN, I., ARICU, A. The use of some non-conventional methods in chemistry of bicyclohomofarnesenic methyl esters. In: *Chemistry Journal of Moldova*, 2020, 15(2), 69-77. DOI: <https://doi.org/10.19261/cjm.2020.791>.
IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/118145
 8. ARÎCU, A. The natural product chemistry of terpenoids - a tribute to the remarkable legacy of academician Pavel Vlad. In: *Chemistry Journal of Moldova*. 2021, 16, (1), 8-29 DOI: <https://doi.org/10.19261/cjm.2021.856>.
IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/134250
 9. CIOCARLAN, A. (+)-Larixol and larixyl acetate: syntheses, phytochemical studies and biological activity assessments. In: *Chemistry Journal of Moldova*. 2021, 16, (1), pp. 30-45. DOI: <https://doi.org/10.19261/cjm.2021.836>
IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/134251

- în reviste din Registrul National al revistelor de profil, categoria B

10. DRAGALIN, I., MELNIC, V., PELEAH, E. Polichimismul intraspecific mentha spicata. In: *Studia Universitatis Moldaviae. Seria Ştiinţe reale şi ale naturii*. 2020, 6 (136), 60-63. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4431568>.
IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/120149

- în alte reviste naţionale

11. ORGAN, A., GÎRBU, V., COJOCARU-TOMA, M., KULCIŢKI, V., COTELEA T., UNGUR, N. Therapeutic potential and preventive effects of major triterpenic secondary metabolites from *Lavandula angustifolia*. In: *Revista Farmaceutică a Moldovei*, 2021, 45(1), 79-81. IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/138710

12. KULCIŢKI, V., GIRBU, V., PRUTEANU, E., RENAUD, PH., DAELEMANS, D., MOLLO, E., DEFRANOUX, F., UNGUR, N. Metil ent-17-amino-kauran-19-oat cu activitate citotoxică selectivă. In: *BOPI*, 10/2020, p. 47-48.

AGEPI: <http://agepi.gov.md/ro/bopi/10-2020>

2. Articole în culegeri științifice naționale/internaționale

- culegeri de lucrări științifice editate în Republica Moldova

13. ARÎCU, A., LUNGU, L., BLAJA, S., CUCICOVA, C., CIOCÂRLAN, A. Sinteza și studiul activității antimicrobiene a compușilor norlabdanici cu unități structurale heterociclice. In: *Acad. A. Gulea - Conferința Științifică Națională cu participare Internațională: „Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică”*, Culegere de articole, Chișinău, 2021, 10-34.
14. UNGUR, N., MORARESCU, O. Sinteza dirijată a unor diterpenoide tetraciclice bioactive din acidul ent-kaur-16-en-19-oic. In: *Acad. A. Gulea - Conferința Științifică Națională cu participare Internațională: „Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică”*, Culegere de articole, Chișinău, 2021, 294-313.

3. Teze ale conferințelor științifice

- în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

1. MORARESCU, O., GRINCO, M., KULCIŢKI, V., UNGUR, N. A short and efficient synthesis of a C(12)-functionalized norscalarane. In: *The 21st Tetrahedron Symposium – Online*, 21 – 24 June 2021. (Reg. number: ETR2021_0497). <https://app.oxfordabstracts.com/events/1644/secure/program-app/submission/241851>
2. CIOCÂRLAN, A., BLAJA, S., CUCICOVA, C., LUNGU, L., ARICU, A. Synthesis of some new homodrimane sesquiterpenoids with benzothiazole fragment. In: *The 21st Tetrahedron Symposium – Online*, 21 – 24 June 2021. (Reg. numb. ETR2021_0478). <https://app.oxfordabstracts.com/events/1644/secure/program-app/submission/241532>

- în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

3. LUNGU, L., BLAJA, S., CIOCÂRLAN, A., DRAGALIN, I., ARICU, A. The electrochemical transformations of methyl bicyclohomofarnesoates. In: *New frontiers in natural product chemistry*. Online scientific seminar, Chisinau, June 4, 2021, Book of Abstracts, p. 15. DOI/IBN: <https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab08>.
4. COJOCARU-TOMA, M., COTELEA, T., KULCIŢKI, V., UNGUR, N., CIRIMPEI, O., NACU, V., JIAN, M., COBZAC, V., ORGAN, A., Phytochemical study and antioxidant action of *Lavandulae angustifoliae* residues. In: *New frontiers in natural product chemistry*. Online scientific seminar, Chisinau, June 4, 2021, Book of Abstracts, p. 17. DOI/IBN: <https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab10>.
5. UNGUR, N., KULCIŢKI, V. Molecular rearrangements in the synthesis of bioactive terpenoids with new carbon skeletons. In: *New frontiers in natural product chemistry*. Online scientific seminar, Chisinau, June 4, 2021, Book of Abstracts, p. 18. DOI/IBN: <https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab11>.
6. CIOCÂRLAN, A., CAZACU, V., LUNGU, L., BLAJA, S., DRAGALIN, I., ARÎCU, A. The use of non-conventional methods for the isolation of chromatographically inseparable compounds. In: *New frontiers in natural product chemistry*. Online scientific seminar,

- Chisinau, June 4, 2021, Book of Abstracts, p. 19. DOI/IBN: <https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab12>.
7. KULCIŢKI, V., CAZACU, C., MORARESCU, O., PRUTEANU, E., GÎRBU, V., UNGUR, N., RENAUD, PH. Late stage functionalization of unactivated C-H bonds in terpenes – a fruitful field for free radical chemistry. In: *New frontiers in natural product chemistry*. Online scientific seminar, Chisinau, June 4, 2021, Book of Abstracts, p. 20. DOI/IBN: <https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab13>.
 8. BLAJA S., KUCHKOVA K., LUNGU L., LOZOVAN V., ARÎCU A. Synthesis of hydrazide containing trinorlabdane derivatives. In: *New frontiers in natural product chemistry*. Online scientific seminar, Chisinau, June 4, 2021, Book of Abstracts, p. 22. DOI/IBN: <https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab15>.
 9. DRAGALIN, I., COCÎRŢĂ, P. GC-MS analysis of the essential oil of *Mentha Piperita* L. of vietnam origin. In: *New frontiers in natural product chemistry*. Online scientific seminar, Chisinau, June 4, 2021, Book of Abstracts, p. 25. DOI/IBN: <https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab18>.
 10. GÎRBU, V., PRUTEANU, E., UNGUR, N., PERSOONS, L., DAELEMANS, D., RENAUD, P., KULCIŢKI, V. New cytotoxic ent-kauranes with unprecedented pharmacophores. In: *New frontiers in natural product chemistry*. Online scientific seminar, Chisinau, June 4, 2021, Book of Abstracts, p. 26. DOI/IBN: <https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab19>.
 11. GÎRBU, V., UNGUR, N., RENAUD, P., KULCIŢKI, V. Free radical functionalizations of labdanes and related diterpenoids. In: *New frontiers in natural product chemistry*. Online scientific seminar, Chisinau, June 4, 2021, Book of Abstracts, p. 27. DOI/IBN: <https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab20>.
 12. GRINCO, M., BARBA, A., KULCIŢKI, V. Extraction of pharmaceutical grade lignins and their ozonolytic cleavage in a deep eutectic solvent. In: *New frontiers in natural product chemistry*. Online scientific seminar, Chisinau, June 4, 2021, Book of Abstracts, p. 28. DOI/IBN: <https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab21>.
 13. JIAN, M., COBZAC, V., GÎRBU, V., MORĂRESCU, C.O., ORGAN, A., COJOCARU-TOMA, M., COTELEA, T., CIRIMPEI, O., KULCIŢKI, V., NACU, V. In vitro evaluation of *Lavandula Augustifolia* and *Hippophae rhamnoides* extracts on promotion of bone marrow mesenchymal stem cells proliferation. In: *New frontiers in natural product chemistry*. Online scientific seminar, Chisinau, June 4, 2021, Book of Abstracts, p. 31. DOI/IBN: <https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab24>.
 14. ARICU, A., KUCHKOVA, K., BLAJA, S., BARBA, A. Synthesis of some homodrimane sesquiterpenoids with dihydrazide fragment from norambreinolide. In: *New frontiers in natural product chemistry*. Online scientific seminar, Chisinau, June 4, 2021, Book of Abstracts, p. 32. DOI/IBN: <https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab25>.
 15. BLAJA, S., ARICU, A., KUCHKOVA, K., BARBA, A. Synthesis of some new homodrimane derivatives of benzothiazole from norambreinolide. In: *New frontiers in natural product chemistry*. Online scientific seminar, Chisinau, June 4, 2021, Book of Abstracts, p. 33. DOI/IBN: <https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab26>.
 16. MORĂRESCU, C.O., TRAIȘTARI, M., BARBA, A., DUCA, G., UNGUR, N., KULCIŢKI, V. Selective synthesis of 13-epi-manoyl oxide. In: *New frontiers in natural product chemistry*. Online scientific seminar, Chisinau, June 4, 2021, Book of Abstracts, p. 34. DOI/IBN: <https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab27>.
 17. POPESCU V., CIOCARLAN A., DRAGALIN I., LUNGU L., ARÎCU A. Chemical composition of essential oil of Dill (*Anethum graveolens* L.) growing in Republic of Moldova. In: *New frontiers in natural product chemistry*. Online scientific seminar,

- în lucrările conferințelor științifice naționale

18. COJOCARU-TOMA, M., COTELEA, T., ORGAN, A., JIAN M., COBZAC V., NACU V., CIRIMPEI O., UNGUR, N., KULCIȚKI, V. Evaluarea in vitro a potențialului regenerativ al extractelor din lavandula angustifolia mill. In: *Conferința Științifico-practică Națională cu participare Internațională „Actualități și perspective în studiul farmaceutic al plantelor medicinale”*. Chișinău, 01 Octombrie 2021. p. 40.
19. GÎRBU, V., GRINCO, M., BARBĂ, A., DUCA, GH., UNGUR, N., KULCIȚKI, V. Utilizarea spectroscopiei RMN pentru evaluarea analitică a extractelor de levănțică. *Conferința Științifico-practică Națională cu participare Internațională „Actualități și perspective în studiul farmaceutic al plantelor medicinale”*. Chișinău, 01 Octombrie 2021. p. 83.
20. ORGAN, A., GÎRBU, V., COTELEA, T., COJOCARU-TOMA, M., UNGUR, N., KULCIȚKI, V. Extracția și fracționarea rapidă a deșeurilor de levănțică. *Conferința Științifico-practică Națională cu participare Internațională „Actualități și perspective în studiul farmaceutic al plantelor medicinale”*. Chișinău, 01 Octombrie 2021. p. 87.

9. Brevete de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală, materiale la saloanele de invenții

1. KULCIȚKI, V., GIRBU, V., PRUTEANU, E., RENAUD, PH., DAELEMANS, D., MOLLO, E., DEFRANOUX, F., UNGUR, N. Metil ent-17-amino-kauran-19-oat cu activitate citotoxică selectivă. Brevet de invenție MD 4718 B1. In: *BOPI*, 10/2020, p. 47-48. <http://agepi.gov.md/ro/bopi/10-2020> (n-a fost inclus în raportul din a. 2020).
2. ARÎCU, A., CIOCÂRLAN, A., LUNGU, L., BLAJA, S., VORNICU, N. 5-(Homodrim-6,8-dien-11-il)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-imină cu proprietăți antifungice. Brevet de invenție MD 4765.
3. ARÎCU, A., CIOCÂRLAN, A., LUNGU, L., BLAJA, S., VORNICU, N. (Z/E)-2-(1-((1R,2R,8aS)-2-hidroxi-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il)propan-2-iliden)hidrazincarbotoamidă pentru utilizare în calitate de remediu antifungic. Brevet de invenție MD 4780.
4. ARÎCU, A., CIOCÂRLAN, A., LUNGU, L., BLAJA, S., VORNICU, N. 5-(Homodrim-6,8-dien-11-il)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-imină cu proprietăți antifungice. Salonul internațional de invenții și inovații „TRAIAN VUIA” ediția a VII-a, 06-08 octombrie 2021, Timișoara.
5. KULCIȚKI, V., GÎRBU, V., PRUTEANU, E., RENAUD, PH., DAELEMANS, D., UNGUR, N. *New methyl azido-ent-kauranoates with selective cytotoxic activity*. Salonul internațional de invenții și inovații „TRAIAN VUIA” ediția a VII-a, 06-08 octombrie 2021, Timișoara.
6. ARÎCU, A., LUNGU, L., CIOCÂRLAN, A., BLAJA, S., VORNICU, N. *Compușii terpenici noi cu fragment tiadiazolic/tiosemicarbazonic cu proprietăți antifungice*. EIS

„INFOINVENT”, ediția a XVII-a, 17-20 noiembrie 2021, Chișinău.

7. KULCIŢKI, V., GÎRBU, V., PRUTEANU, E., RENAUD, PH., DAELEMANS, D., MOLLO, E., DEFRANOUX, F., UNGUR, N. *Metil ent-17-amino-kauran-19-oat și activitatea lui citotoxică selectivă*. EIS „INFOINVENT”, ediția a XVII-a, 17-20 noiembrie 2021, Chișinău.

7. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului

Pe parcursul anului de referință impactul științific cel mai relevant al rezultatelor obținute în cadrul proiectului a fost determinat de organizarea la 4 iunie a seminarului științific cu participare internațională „Noi Frontiere în Chimia Compușilor Naturali”, la care au asistat 58 participanți din 8 țări. Comunicările orale și prezentările poster expuse la acest seminar de membrii echipei de cercetare a proiectului au trezit un viu interes în rândul audienței și au generat multiple noi idei de colaborare. De asemenea, rezultatele obținute la sinteza derivaților sesquiterpenici hibridi cu fragmente ale benzotiazolului și a sesterterpenoidelor scalaranice cu grupe funcționale oxigenate au fost acceptate pentru prezentare la simpozionul internațional Tetrahedron 2021 și în ediții internaționale cu factor de impact.

Impactul social al proiectului este definit în mare măsură de implicarea membrilor proiectului în pregătirea cadrelor de calificare înaltă. Astfel, laboratorul „Chimie a Compușilor Naturali și Biologic Activi” a găzduit anul curent 6 studenți de la universitățile din Moldova pentru realizarea tezelor de licență și masterat, precum și un student de la Universitatea Strasbourg pentru realizarea practicii științifice. A fost înaintat un proiect la concursul Național de proiecte doctorale care a fost acceptat și în rezultat a fost înmatriculat un doctorand. Un doctorand a finalizat cu succes studiile doctorale și a prezentat teza la ședința comisiei lărgite de îndrumare cu aviz pozitiv pentru susținere publică. Alți doi tineri cercetători sunt integrați în cadrul proiectului și realizează în paralel și studiile de doctorat.

Impactul economic demonstrat anul curent reprezintă servicii de cercetări științifice acordate agenților economici contra plată în sumă de 18 mii lei.

8. Infrastructura de cercetare utilizată în cadrul proiectului

Pentru realizarea proiectului a fost utilizată infrastructura de cercetare disponibilă în cadrul instituțiilor partenere, inclusiv facilitățile proprii ale laboratorului „Chimie a Compușilor Naturali și Biologic Activi”: 10 spații de laborator înzestrate cu nișe de ventilare și echipament de sinteză organică și studiu al compușilor naturali, 8 rotovapoare performante (inclusiv 5 unități Heildolph și o unitate Buchi), 5 pompe de vid autonome cu membrană, 6 balanțe analitice moderne. Utilaj cromatografic: 2 sisteme HPLC (Gilson, Agilent), 2 sisteme GC (Agilent GC-MS, Chrom 5). Polarimetru JASCO, utilaj pentru determinarea punctului de topire Boetius, generator de ozon, centrifugă de capacitate majoră, baie cu ultrasunet, reactor fotochimic, utilaj electrochimic. De asemenea au fost utilizate infrastructura și utilajul din Institutul de Chimie disponibil pentru uz comun, inclusiv: spectrometru RMN Bruker 400 Avance III, spectrometru IR Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR, spectrofotometru UV-Vis Perkin Elmer Lambda 25. Pentru izolarea, conservarea culturilor celulare și realizarea testelor de toxicitate conform metodei MTT au fost utilizate facilitățile laboratorului Inginerie Tisulară și Culturi Celulare a USMF „Nicolae

Testemițanu”. Pentru determinarea compușilor polifenolici și flavonoidelor au fost utilizate facilitățile facultății de Farmacie a USMF „Nicolae Testemițanu”.

9. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului

- Universitatea de Stat din Moldova, Departamentul de Chimie;
- Universitatea de Stat din Moldova, Departamentul de Biologie;
- Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Laboratorul de Biochimie;
- Institutul de Genetică, Fiziologie și Protecție a Plantelor, Laboratorul Plante Aromatice și Medicinale;
- Institutul de Zoologie, Laboratorul de Sistemătică Moleculară și Filogenetică;
- Institutul de Chimie, Laboratorul Chimie Ecologică;
- Institutul de Chimie, Laboratorul Chimie Coordinativă;
- Institutul de Chimie, Laboratorul Chimie Fizică și Cuantică.

10. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului

- Universitatea „A.I. Cuza”, Iași, România;
- Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni”, Iași, România;
- Institutul Național de Cercetare și Dezvoltare pentru Tehnologii Criogenice și Izotopice - ICSI Rm. Valcea, Romania;
- Universitatea București, Magurele, Romania;
- Institutul Național de Cercetare și Dezvoltare în Fizică și Inginerie Nucleară Horia Hulubei Magurele, Romania;
- Laboratorul metropolitan de microbiologie T.A.B.O.R., Iași, România;
- Universitatea Plovdiv, Bulgaria;
- Universitatea Szeged, Ungaria;
- Institutul Unificat de Cercetări Nucleare, Dubna, Rusia;
- Institutul de Chimie Biomoleculară, Napoli, Italia;
- Universitatea Berna, Elveția;
- Universitatea Catolică Leuven, institutul REGA, Belgia.

11. Dificultățile în realizarea proiectului

Anul curent au încheiat activitatea în cadrul proiectului din motive obiective 2 cercetători cu experiență. O persoană cu funcția de inginer a decedat. Suplinirea pozițiilor vacante cu cadre calificate reprezintă dificultăți majore.

12. Diseminarea rezultatelor obținute **în proiect** în formă de prezentări la foruri științifice (comunicări, postere – pentru cazurile când nu au fost publicate în materialele conferințelor, reflectate în p. 6)

N/A

13. Aprecieri și recunoașterea rezultatelor obținute **în proiect** (premiu, medalii, titluri, alte aprecieri).

- MORARESCU O. Diploma de Onoare Ministerului Educației, Culturii și Cercetării pentru rezultate remarcabile în activitatea de cercetare și cu prilejul zilei internaționale a femeilor și fetelor din domeniul științei. Februarie 2021.
 - ARÎCU, A., CIOCÂRLAN, A., LUNGU, L., BLAJA, S. Medalie de Aur la Salonul internațional de invenții și inovații „TRAIAN VUIA” ediția a VII-a, 06-08 octombrie 2021, Timișoara.
 - KULCIȚKI, V., GÎRBU, V., PRUTEANU, E., UNGUR, N. Medalie de Aur la Salonul internațional de invenții și inovații „TRAIAN VUIA” ediția a VII-a, 06-08 octombrie 2021, Timișoara.
14. Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute **în proiect** în mass-media:
- Menținerea paginii proiectului în rețeaua Facebook: @LCCNBA
15. Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate în anul 2021 de membrii echipei proiectului
N/A
16. Materializarea rezultatelor obținute **în proiect**
N/A
17. Informație suplimentară referitor la activitățile membrilor echipei în anul 2021
- Membru/președinte al comitetului organizatoric/științific, al comisiilor, consiliilor științifice de susținere a tezelor
 - Dr. hab. Veaceslav KULCIȚKI / Consiliul Științific Specializat D 143.01-38 de susținere a tezei de doctorat / 18 februarie 2021 / Președinte al Consiliului.
 - Dr. hab. Aculina ARÎCU / Seminar științific cu participare internațională „Noi Frontiere în Chimia Compușilor Naturali” / 4 iunie 2021 / Președinte al Comitetului de Organizare
 - Dr. hab. Veaceslav KULCIȚKI / Seminar științific cu participare internațională „Noi Frontiere în Chimia Compușilor Naturali” / 4 iunie 2021 / Co-președinte al Comitetului de Organizare
 - Dr. hab. Aculina ARÎCU / Comisia de Examinare a tezelor de masterat la Universitatea de Stat din Chișinău / 06-08 iunie 2021 / Președinte al Comisiei.
 - Dr. hab. Nikon UNGUR / Comisia de Examinare a tezelor de licență și de masterat la Universitatea de Stat din Tiraspol (sediul Chișinău) / 08-11 iunie 2021 / Președinte al Comisiei.
 - Redactor / membru al colegiilor de redacție al revistelor naționale / internaționale
 - Dr. hab. Aculina ARÎCU / Chemistry Journal of Moldova (cat. A) / membru al Colegiului de Redacție
 - Dr. hab. Veaceslav KULCIȚKI / Chemistry Journal of Moldova (cat. A) / membru al Colegiului de Redacție
 - Dr. hab. Nikon UNGUR / Chemistry Journal of Moldova (cat. A) / membru al Colegiului de Redacție
 - Dr. hab. Nikon UNGUR / Studia Univesitatis Moldaviae. Seria Științe reale și ale naturii (cat. B) / membru al Colegiului de Redacție

18. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect.

RO

A fost realizat un studiu comparativ al separării claselor principale de metaboliți secundari din deșeurile de cultivare a levănțicăi. În urma extracției materialului vegetal au fost obținute 8 extracte diferite care au fost supuse fracționării prin repartiție în solvenți imiscibili. Au fost obținute 36 de fracții a metaboliților secundari, din acestea au fost selectate 10 fracții cu masă predominantă care reprezintă clasele majoritare de compuși (ceruri, terpenoide, acizi fenolici, flavonoide) prezente în extract. Aceste fracții au fost înaintate pentru studii complexe analitice, inclusiv determinarea conținutului total de compuși fenolici, flavonoide, precum și determinarea activității antioxidante. Din scoarța de molid și semințele de struguri au fost obținute mostre de lignină care au fost supuse ozonizării în scopul modulării proprietăților adsorbitive ale acesteea. Lignina pură și ozonizată a fost caracterizată prin metode fizico-chimice. Rezultatele obținute demonstrează obținerea unei fracții substanțiale de lignină degradată cu masa moleculară mai mică decât lignina nativă, care în procesul de sedimentare formează particole nanoscopice de material polimeric. Au fost obținute standarde de referință a acizilor triterpenici pentru utilizarea în determinarea lor analitică în extractele vegetale de levănțică, măr și cătină albă. A fost elaborată o metodă analitică bazată pe spectroscopia qRMN bidimensională pentru determinarea analitică a acizilor triterpenici în extractele vegetale. A fost realizată sinteza a 4 acizi terpenici cu schelet homodrimanic. A fost elaborată o metodă de sinteză a derivaților terpenici hibridi ai benzimidazolului și benzotiazolului. În baza acizilor terpenici cu schelet homodrimanic au fost sintetizați 6 derivați ai aminobenzimidazolului și aminobenzotiazolului care au fost înaintați la studii ale activității biologice. A fost elaborată o metodă selectivă de sinteză a epi-manoiloxidului din sclareolul de origine locală. Transformările radicalice au condus la sinteza unei serii de derivați funcționalizați ai manoiloxidului și epimanoiloxidului. A fost elaborată o schemă eficientă de sinteză a derivaților sesterterpenici scalaranici cu grupe funcționale oxigenate. A fost elaborată o cale de transformare selectivă a compușilor diterpenici cu schelet trahilobanic izolați din deșeurile de floarea soarelui în compuși naturali cu schelet ent-kauranic. A fost realizat un studiu sistematic al conținutului de compuși polifenolici și flavonoide în extractele intacte și fracționate de levănțică obținute în cadrul proiectului. Rezultatele determinărilor au arătat o concentrație diferită a compușilor polifenolici în diferite fracții ale extractului, ceea ce a permis identificarea fracțiilor cu conținut sporit de compuși polifenolici. Au fost identificate fracțiile vegetale cu conținut sporit de flavonoide. A fost determinată activitatea antioxidantă a fracțiilor vegetale relevante. Au fost preparate culturi celulare de fibroblaste care au servit pentru testarea activității citotoxice a unei serii de 19 mostre extractive și 18 mostre sintetice de derivați naturali în baza testului MTT. Astfel, a fost identificată proprietatea extraordinară a extractelor obținute din levănțică de a stimula eficient dezvoltarea fibroblastelor: toate mostrele de extracte studiate au demonstrat o viabilitate mai mare a fibroblastelor decât martorul. Produsele cu capacitatea maximă de stimulare vor fi incluse în experimentele in vivo care vor urma la etapele ulterioare a proiectului.

EN

A comparative study on the separation of main classes of secondary metabolites isolated from lavender wastes has been undertaken. 8 different extracts obtained on vegetal material extraction have been submitted to different fractionation procedures based on partition in immiscible solvents. 36 fractions of secondary metabolites have been obtained and 10 predominate fractions that represent major classes of compounds (waxes, terpenoids, phenolic acids, flavonoids) present in the extract have been selected. These fractions have been submitted to complex analytical studies, including determination of total polyphenolics, flavonoids, as well as determination of antioxidant activity. Samples of intact lignin has been obtained from spruce bark and grape seeds and submitted to ozonolysis in order to modulate native lignin adsorptive properties. The intact and oxidized lignins have been characterized by physico-chemical methods. The obtained results demonstrate generation of a substantial degraded lignin fraction with lower molecular mass which does not sediment on treatment with an antisolvent and forms nanoscopic particles of polymeric material. Reference samples of triterpenic acids have been obtained for their use in their analytical determination in vegetal extracts of lavender, apple and sea-buckthorn. An analytical method based on qNMR bidimensional spectroscopy has been elaborated for the determination of triterpenic acids in vegetal extracts. A synthesis of 4 terpenic acids with the homodrimanic skeleton has been realized. A method for the synthesis of terpenic hybrids with benzimidazole and benzothiazole has been elaborated. 6 derivatives of aminobenzimidazole and aminobenzothiazole have been synthesized basing on terpenic acids with homodrimane skeleton. These compounds have been submitted to biological activity studies. A selective method for the synthesis of epi-manoyloxide from sclareol of local origin has been elaborated. Free radical transformations led to the synthesis of a series of functionalized derivatives of manoyloxide and epimanoiloxide. An efficient synthetic scheme towards sesterterpenic scalaranic compounds with oxygenated functional groups has been elaborated. A method for the conversion of trachilobanic compounds available from sunflower wastes has been demonstrated to selectively provide natural compounds of entkauranic skeleton. A systematic investigation of polyphenolics and flavonoids content in intact and fractionated extracts obtained within the project has been undertaken. Determination results showed a different concentration of polyphenolic compounds in different fractions of the extract which allowed for the selection of polyphenol rich fractions. The fractions with high flavonoid content have been revealed too. The antioxidant activity of the relevant fractions has been determined. Fibroblasts cellular cultures have been prepared and were used for testing the cytotoxic activity of a series of 19 extractive samples and 18 synthetic natural product derived compounds. Basing on MTT tests an extraordinary property of lavender derived extracts to stimulate fibroblast multiplication has been revealed. All studied samples demonstrated a higher fibroblasts viability than the reference. Products with maximum stimulative capacity will be included in the *in vivo* experiments that follow during the next project stages.

19. Recomandări, propuneri

- Flexibilitate în realizarea bugetului, în limitele a 5% din valoarea anuală a proiectului.
- Permișiunea de a cumula sursele din diferite proiecte pentru achiziții de utilaj.
- Posibilitatea de a face modificări în state fără avizul ANCD în cazul angajării tinerilor cercetători (până la 40 ani).

Conducătorul de proiect  / Dr. hab. KULCITKI Veaceslav

Data: 15.11.2021

LS



**Executarea devizului de cheltuieli, conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare
(Institutul de Chimie)**

Cifrul proiectului: 20.80009.8007.03

Cheltuieli, mii lei				
Denumirea	Cod		Anul de gestiune	
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
Remunerarea muncii angajaților conform statelor	211180	936,1		936,1
Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii	212100	271,5	-3,2	268,3
Prime de asigurare obligatorie de asistenta medicală achitate de angajator și angajați pe teritoriul țării	212210	-	3,2	3,2
Deplasări în interes de serviciu peste hotare	222720	2,5		2,5
Servicii neatribuite altor aliniate	222990	2,5		2,5
Indemnizații pentru incapacitatea temporară de muncă achitate din mijloacele financiare ale angajatorului	273500	3,8		3,8
Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	82,0		82,0
Total		1 298,4		1 298,4

Directorul Institutului de Chimie  Dr. hab. ARICU Aculina

Contabil șef  / BOLOGA Viorica

Conducătorul de proiect  / Dr. hab. KULCITKI Veaceslav



Componența echipei proiectului (Institutul de Chimie)

Cifrul proiectului 20.80009.8007.03

Echipei proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului)						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Kulcițki Veaceslav	1969	d.h	0.75	02.01.2020	-
2.	Ungur Nikon	1954	d.h	1.00	02.01.2020	-
3.	Arîcu Aculina	1959	d.h	0.5	02.01.2020	-
4.	Dragalin Ion	1947	dr	0.75	02.01.2020	-
5.	Ciocârlan Alexandru	1971	dr	1.0	02.01.2020	-
6.	Grinco Marina	1976	dr	1.0	02.01.2020	-
7.	Morărescu Olga	1985	dr	1.0	02.01.2020	-
8.	Gîrbu Vladilena	1989	dr	1.0	02.01.2020	-
9.	Cucicova Caleria	1938	dr	0.75	02.01.2020	-
10.	Blaja Svetlana	1983	-	1.0	02.01.2020	-
11.	Lungu Lidia	1985	dr	0.25	02.01.2020	-
12.	Secară-Kușnir Elena	1988	dr	1.0	02.01.2020	*
13.	Barbă Alic	1958	dr	0	-	-
14.	Lupașcu Lucian	1978	dr	0	-	-

* Concediu pentru îngrijirea copilului

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare	36%
---	------------

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2021					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.	Bîrcă Natalia	1996	-	deplină	01.09.2021

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor la data raportării	100 %
--	--------------

Directorul Institutului de Chimie *Arîcu Aculina* / Dr. hab. ARÎCU Aculina

Contabil șef *BoLOGA Viorica* / BOLOGA Viorica

Conducătorul de proiect *Kulcițki Veaceslav* / Dr. hab. KULCIȚKI Veaceslav



**Executarea devizului de cheltuieli, conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare
(USMF)**


Cifrul proiectului: 20.80009.8007.03

Cheltuieli, mii lei				
Denumirea	Cod		Anul de gestiune	
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
Remunerarea muncii angajaților conform statelor	211180	187,6		187,6
Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii	212100	45,0		45,0
Servicii de cercetări științifice contractate	222930	7,8		7,8
Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	32,4		32,4
Total		272.8		272.8


Rectorul Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

 / Dr. hab. CEBAN Emil


Șef Departament Economie,
Buget și Finanțe

 / LUPAȘCO Svetlana

Conducătorul de proiect

 / Dr. hab. KULCITKI Veaceslav

Coordonator de proiect din partea
Universității de Stat de Medicină
și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

 / Dr. COTELEA Tamara

Data: 15.11.2021



Componența echipei proiectului (USMF)

Cifrul proiectului 20.80009.8007.03

Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului)						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Nacu Viorel	1965	Dr. hab.	-	4.01.2021	
2.	Cirimpei Octavian	1971	Dr.	0,25	4.01.2021	
3.	Cotelea Tamara	1959	Dr.	0,5	4.01.2021	
4.	Cojocaru –Toma Maria	1963	Dr.	0,25	4.01.2021	
5.	Jian Mariana	1986	f/g	0,5	4.01.2021	
6.	Organ Adina	1996	f/g	0,5	4.01.2021	

Ponderea tinerilor (40%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare	40%
--	-----

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2021					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.					
2.					
3.	N/A				
4.					
5.					
6.					

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor la data raportării	
---	--


Rectorul Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

 / Dr. hab. CEBAN Emil


Șef Departament Economie,
Buget și Finanțe

 / LUPAȘCO Svetlana

Conducătorul de proiect

 / Dr. hab. KULCIŢKI Veaceslav

Coordonator de proiect din partea
Universității de Stat de Medicină
și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

 / Dr. COTELEA Tamara





04.02.2021 nr. 2
la nr. 100 din 25.11.2020

Aviz favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării

La proiectul de cercetare cu cifrul 20.80009.8007.03, titlul: „Noi substanțe cu potențial preventiv și terapeutic în baza compușilor naturali de origine vegetală și a metodelor moderne de sinteză organică”, coordonator de echipă: **Cotelea Tamara**, dr. șt. farm., conf. univ., Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, USMF „Nicolae Testemițanu”.

Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu”, examinând la ședința din 21 decembrie 2020 următoarele documente:

1. Formularul de solicitare pentru evaluare etică a cercetării;
2. Ordinul nr. 01-PC din 10.01.2020 Cu privire la aprobarea listei proiectelor selectate pentru finanțare și volumul alocațiilor bugetare pentru anul 2020 a proiectelor din cadrul concursului „Program de Stat” (2020-2023);
3. Protocolul cercetării;
4. CV-ul coordonatorului de echipă;
5. CV-urile unor membri ai grupului de lucru,

a decis că proiectul de cercetare cu cifrul 20.80009.8007.03, titlul: „Noi substanțe cu potențial preventiv și terapeutic în baza compușilor naturali de origine vegetală și a metodelor moderne de sinteză organică” corespunde exigențelor etice.

Președintele
Comitetului de Etică a Cercetării
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Victor Vove