

APROBAT
Agentia Națională pentru Cercetare și
Dezvoltare

Director general Olga Tagadiuc

(semnătura)

“ ” 2022

L.Ș.

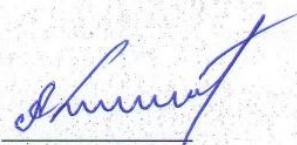
RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL
privind executarea proiectului de cercetări științifice
Program de postdoctorat (2021)

Proiectul: „Metilcetone aromatice în sinteza compușilor heterociclici biologic active”
21.00208.5107.05/PD

Prioritatea Strategică: Agricultură durabilă, securitate alimentară și siguranța alimentelor

termen de executare: 31 decembrie 2021

Directorul Institutului de Chimie,
Președintele Consiliului științific
Dr. habilitat ARÎCU Aculina



Conducătorul proiectului (postdoctorand)
Dr. POGREBNOI Serghei



Chișinău, 2022

1. Scopul și obiectivele propuse spre realizare în cadrul proiectului în anul 2021

Scopul propus spre realizare în cadrul proiectului în anul 2021 a fost dezvoltarea unor molecule hibride în stare enantiomeric pură cu proprietăți antimicobacteriene. Sinteza compușilor vizați se focusează pe obținerea moleculelor cu fragment diterpenic ca sursă de chiralitate, combinat cu fragmentul heterociclic.

Realizarea scopului propus a cuprins următoarele obiective: elaborarea metodelor de sinteză a unui nou grup de molecule hibride enantiomeric pure în baza acidului dehidroabietic. Pentru a atinge acest obiectiv al cercetării, a fost necesar să se rezolve următoarele sarcini: izolarea acidului dehidroabietic din materiile prime disponibile; acilarea regioselectivă a esterului metilic al acidului dehidroabietic și bromurarea produsului obținut. Interacțiunea bromurii cu triazolul. Elaborarea unei metode de eliminare a grupei izopropil în inelul aromatic în prezența clorurii de aluminiu. Efectuarea reacțiilor cu aldehide aromatice, în care produsul acilării al acidului dehidroabietic are rol de componentă metilenică. Determinarea structurii și proprietăților compușilor sintetizați prin intermediul metodelor spectrale moderne de cercetare: HPLC, spectroscopia RMN - ¹H, -¹³C, -IR, -UV/VIS, precum și prin metoda difracției cu raze X.

2. Etapele în anul 2021

1. Izolarea acidului dehidroabietic din rășină.
2. Acilarea regioselectivă a esterului metilic al acidului dehidroabietic. Testarea compușilor sintetizați.
3. Sinteza esterului metilic al acidului dehidroabietic. Testarea compușilor sintetizați.
4. Deplasarea la Universitatea de Stat din Sankt Petersburg

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor

1. Izolarea cantității suficiente de acid dehidroabietic din rășină. Purificarea compusului obținut prin metode clasice și moderne, studiul fizico-chimic și spectral, pentru a fi utilizat la etapa următoare.
2. Sinteza esterului metilic al acidului dehidroabietic. Izolarea compusului obținut, purificarea prin metode clasice și moderne, studiul fizico-chimic și spectral, pentru a fi utilizat la etapa următoare.
3. Deplasarea la Universitatea de Stat din Sankt Petersburg cu scopul schimbului de experiență în sinteza moleculelor hibride

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor

1. La prima etapă rășina a fost dizolvată în benzen pentru înlăturarea impurităților mecanice. În continuare soluția s-a filtrat, benzenul s-a îndepărtat într-un evaporator rotativ. Procedul de izolare a acidului dihidroabietic a presupus încălzirea amestecului reactant, timp de 5 ore, în prezența catalizatorului solid (paladiu-carbon). În final s-a efectuat caracterizarea compusului izolat prin metode RMN, IR, și acumularea unei cantități mari a produsului pur.
2. Procedul de sinteză a esterului metilic al acidului dihidroabietic a inclus dizolvarea materiei prime, acidului dihidroabietic, în alcool metilic în prezența acidului sulfuric. Amestecul reactant a fost lăsat la temperatura refluxării timp de 180 ore.

Apoi a urmat prelucrare sintezei, și caracterizarea produsului obținut prin metode fizico-chimice.

5. Rezultatele obținute (după caz; selectați rezultatul obținut)

❖ Manuscrisul tezei este realizat în volum de _80%

6. Publicațiile la tema tezei de DH:

Capitole în monografii:

1. Pogrebnoi S., Duca Gh., Crudu V., Podgornii A., Valica V., Macaev F. The challenge of new drug discovery for tuberculosis. In: «Compounds and Materials for Drug Development and Biomedical Applications». Ed. Gh. Duca, F. Macaev. Editura Academiei Române-Editura Istros, București-Brăvila. 2018, p. 21-50. ISBN 978-973-27-2944-1, ISBN 978-606-654-297-5.

Articole în reviste cotate ISI

1. Macaev F., Radul O.M., Sterbet I.N., **Pogrebnoi S.I.**, Sucman N.S., Malinovskii S.T., Barba A.N., Gdaniec M. (2007): Synthesis and structure of new oxindoles. In: Chem. Heterocycl. Comp., v. 3, p. 374-383.
2. Munteanu V., Stingaci E., Barba A., **Pogrebnoi S.**, Macaev F. (2007): New room temperature liquids: Synthesis and characterization. In: Chemistry Journal of Moldova, vol. 2, p.119-122.
3. Sargorovschi V., Sucman N., Iudin T., Duca D., Stingaci E., Prodius D., **Pogrebnoi S.**, Macaev F. (2010): Ionic liquids derivative of 1H-imidazole as novel reagents, catalysts. In: Chemistry Journal of Moldova, vol. 5, № 1, p. 36-56.
4. Ribkovskaia Z., **Pogrebnoi S.**, Barba A., Macaev F. (2011): Synthesis and characterization of [(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl)aryl]-3,5-diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1 carbothioamides. In : Chemistry Journal of Moldova, vol. 6 (1), p. 90-100.
5. Radul, O., Sucman, N., **Pogrebnoi, S.**, Barba, A., Geronikaki, A., Macaev, F. (2011): Synthesis and antiviral activity of new thiazole, 1,2,4-triazol and oxindole derivatives. In: Chemistry Journal of Moldova, vol. 6 (1), p. 101-109.
6. Macaev F., Ribkovskaia Z., **Pogrebnoi S.**, Boldescu V., Rusu G., Shvets N., Dimoglo A., Geronikaki A., Reynolds R. (2011): The structure-antituberculosis activity relationships study in a series of 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazole derivatives. In : Bioorganic and Medicinal Chemistry, v.19, p. 6792-6807.
7. Macaev, F., Ribkovskaia, Z., Bet, L., Sucman, N., **Pogrebnoi, S.** (2012): Synthesis of New 5-Aryl-1,3,4-Oxadiazol-Thioureas and Oxadiazol-Thioxopyrimidinones Derivatives of Monoterpenes and Evaluation of their Catalytic Efficiency for Strecker-type and Epoxide Ring Opening Reactions. In: The All Results Journals: Chemistry, 3(2), 12-18. **ISSN: 2172-4563.**
8. Dulcevsciaia, G., Kravtsov, V. CH., Macaev, F. Z., Duca, GH.G., Stingachi, E.P., **Pogrebnoi, S.I.**, Boldescu, V.V., Clapco, S. F., Tiurina, J. P., Deseatnic-Ciloci, A. A.,

Lipkowski, J., Shi-Xia, Liu, Decurtins, S., Baca, S. G. (2013): New Copper(II) Complexes with Isoconazole: Synthesis, Structures and Biological Properties. In: *Polyhedron*, 52, 106-114. ISSN: 0277-5387. doi.org/10.1016/j.poly.2012.10.040 (IF: 1.813).

9. Parii, S.; Valica, V.; Macaev, F.; **Pogrebnoi, S.**; Boldescu, V.; Stîngaci, E.; Duca, Gh.; Ivancic, A.; Rusnac, L.; Nicolai, E.; Ungureanu, A.; Uncu, L.; Macaeva, A. Determinarea toxicității acute a unor noi compuși chimici cu proprietăți antituberculoase. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2015, 1, 445-451.
10. Ivancic, A.; Macaev, F.; Aksakal, F.; Boldescu, V.; **Pogrebnoi, S.**; Duca, Gh. Preparation of alginate-chitosan-cyclodextrin micro- and nanoparticles loaded with anti-tuberculosis compounds. *Beilstein J. Nanotechnol.* 2016, 7, 1208-1218.
11. **Pogrebnoi, S.**; Chiriță C.; Valica, V.; Macaev, F.; Chifiriuc, M. C.; Kamerzan, C.; Uncu, L.; Uncu, A.; Negreș, S.; Ionică, F. E.; Nicolescu, F.; Marandiuc, I.M.; Ștefănescu, E. Studies on the antimycobacterial action of a novel compound of the thiadiazole class, 2-(propylthio)-5H-[1,3,4]-thiadiazole[2,3-b]-quinazoline-5-one. *Farmacia*, 2017, 65 (1), 69-74.
12. Duca, Gh., **Pogrebnoi, S.**, Boldescu, V., Aksakal, F., Uncu, A., Valica, V., Uncu, L., Negreș, S., Nicolescu F., Macaev F. Tryptanthrin analogues as inhibitors of enoyl-acyl carrier protein reductase: activity against Mycobacterium tuberculosis, toxicity, modeling of enzyme binding. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2019, 19 (32), 609-619. ISSN:1860-7187.
13. L Lungu, A Ciocarlan, A Barba, S Shova, S Pogrebnoi, I Mangalagiu, Costel Moldoveanu, Nicoleta Vornicu, Michele D'Ambrosio, Maria V Babak, Vladimir B Arion, Aculina Aricu "Synthesis and evaluation of biological activity of homodrimane sesquiterpenoids bearing hydrazinecarbothioamide or 1, 2, 4-Triazole Unit" *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2019.55 (8), p.716-724.
14. Stîngaci, E.; Zveaghinteva, M.; **Pogrebnoi, S.**; Lupascu, L.; Valica, V.; Uncu, L.; Smetanscaia, A.; Drumea, M.; Petrou, A.; Ciric, A.; Glamoclija, J.; Sokovic, M.; Kravtsov, V.; Geronikaki, A.; Macaev, F. New vinyl-1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2020, 30 (17), 127368.
15. ZVEAGHINTSEVA, M., STINGACI, E., POGREBNOI, S., SMETANSCAIA, A., VALICA, V., UNCUCU, L., KRAVTSOV, V., MELNIC, E., PETROU, A., GLAMOČLIJA, J., SOKOVIĆ, M., CARAZO, A., MLADĚNKA, P., POROIKOV, V., GERONIKAKI, A., MACAEV, F.Z. Chromenols derivatives as novel antifungal agents. Synthesis, In Silico and In Vitro Evaluation biological evaluation and molecular docking. În: *Molecules*, 2021, 26(14), 4304. (IF: 4.411). ISSN 1420-3049 (Online) DOI: [10.3390/molecules26144304](https://doi.org/10.3390/molecules26144304)

7. Protecția rezultatelor obținute în formă de obiecte de proprietate intelectuală

1. MACAEV, F., ZVEAGHINȚEVA, M., STÂNGACI, E., POGREBNOI, S., LUPAȘCU, L. Utilizare a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-onei în calitate de ingredient activ contra bacteriilor fitopatogene. Institutul de Chimie. Brevet de invenție MD № 4740B1 acordat din 2021.02.28. BOPI nr.2/202 1 <http://www.db.agepi.md/Inventions/details/a%202020%200056> https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20210228&CC=MD&NR=4740B1&KC=B1

2. MACAEV, F., STÂNGACI, E., POGREBNOI, S., BOLDESCU, V. (Z) -5-metil-1- (4-nitrofenil) -2- (1H-1,2,4-triazol-1-il) hex-1-en-3-onă, procedeuși sinteză ei în calitate de remediu antifungic. Institutul de Chimie. Brevet de invenție MD № 4703C1., eliberat din 2020.07.31. <http://www.db.agepi.md/Inventions/details/a%202019%200028>
https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=2&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20200731&CC=MD&NR=4703B1&KC=B1
3. Ribkovskaia Z., Pogrebnoi S., Macaev F. Compuși 1,3,4-oxadiazolici cu proprietăți antituberculoase conținând tiouree disubstituită. Brevet de invenție № 4118 (MD) din 2010.09.02.
4. Ribkovskaia Z., Pogrebnoi S., Macaev F. Compuși 1,3,4-oxadiazolici cu proprietăți antituberculoase conținând tiouree monosubstituită. Brevet de invenție № 4125 (MD) din 2010.09.17

8. Diseminarea rezultatelor proiectului:

1. POGREBNOI, S.I. Synthesis of miconazole, econazole and their nitrogen analogues using ionic liquids. In: 7th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Applied Physics of the Academy of Sciences of Moldova. Chișinău, Moldova, September 16-19, 2014. Book of abstr. Chișinău, 2014, 49. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/70800
2. Погребной, С.И. Синтез 2-метил-2-фенил-1,3-диоксоланов и их предшественников. Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья». Аэтерна, Уфа, Россия. 2015, 151-154. ISBN 978-5-906836-11-3.
3. Погребной, С.И. Синтез новых производных 2-аминотиазола, содержащих 1,2,4-триазольный фрагмент. Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья». Аэтерна, Уфа, Россия. 2015, 147-150. ISBN 978-5-906836-11-3.
4. ПОГРЕБНОЙ, С.И. Ароматические метилкетоны в синтезе биологически активных гетероциклических соединений. Conferința "Достижения молодых ученых: химические науки" Уфа, Russia, 17-20 august 2017 стр.132-133. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/108466.
5. POGREBNOI, S.I. Design, synthesis and relationship of structure-property of 1-(dichlorobenzyloxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl)-azoles and their biological activity. Conferința "Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry" Chișinău, Moldova, 8-9 octombrie 2015, 123. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/101876
6. MACAEV, F., ZVEAGHINȚEVA, M., STÂNGACI, E., POGREBNOI, S., LUPAȘCU, L. Use of (Z)-4,4-dimethyl-1-(4-nitrophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pent-1-en-3-one as a remedy against phytopathogenic bacteria. Brevet: MD 4740. Euroinvent 2021. European exhibition of creativity and innovation. Ediția a XVII. Expoziție Internațională Specializată 22 mai, Iași, România, 2021, Catalog Oficial, V 1, p. 179. <http://www.euroinvent.org/cat/E2021.pdf>

7. MACAEV, F., ZVEAGHINȚEVA, M., STÂNGACI, E., POGREBNOI, S., LUPAȘCU, L. Use of (Z)-4,4-dimethyl-1-(4-nitrophenyl)-2-(1H-1.2.4-triazol-1-yl)pent-1-en-3-one as a remedy against phytopathogenic bacteria. Brevet: MD 4740. Invention 2021. Ediția a XVII-a. Catalog Oficial. Expoziție Internațională Specializată 17-19 noiembrie. Chișinău, 2021, p. 14. (A 14). <https://drive.google.com/file/d/1wWVNFhJGSGJEiskNePkDZu7iZFU16ZZi/view>

9. Concluzii în limba română:

În cadrul proiectului în anul 2021 a fost optimizată și îmbunătățită metoda de izolare a acidului dehidroabietic, și ca urmare, a fost crescut randamentul produsului țintă. Pe baza compusului izolat s-a obținut esterul metilic a acidului dehidroabietic. Acilarea ulterioară a esterului a condus la derivatul corespunzător, după ce a fost efectuată bromurarea, urmată de reacția derivatului bromurat cu 1,2,4-triazol sau imidazol. În urma sintezelor au fost obținute noi molecule hibride cu fragmente de acid dehidroabietic și un reziduu heterociclic triazol sau imidazol, respectiv.

Trebuie remarcat faptul că cu succes a avut loc transformarea grupării carbonil într-un derivat de acetilenă, iar în viitorul apropiat prin interacțiunea acestuia cu azide este planificată obținerea moleculelor cu un fragment 1,2,3-triazol.

Putem concluziona că metoda investigată poate fi utilizată pentru sinteza moleculelor hibride, enantiomeric pure, care sunt compuse dintr-o bază chirală diterpenică (rezidu de acid dehidroabietic) în combinație cu un fragment heterociclic (diferiți triazoli sau imidazoli).

Compuși noi au fost izolați, purificați și caracterizați prin toate metodele fizico-chimice disponibile. În cadrul deplasării la Saint-Petersburg, a fost vizitată Universitatea națională de cercetare, laboratoare științifice de cercetare. Au fost discutate oportunitățile de colaborare științifică între Institutul de Chimie și universitatea menționată, prin testarea bioactivității compușilor sintetizați.

Concluzii în limba engleză:

In the course of optimizing the method, the process of isolating Dehydroabietic acid improved, and, as a result, the yield of the target product increased, and methyl ester was initially obtained on its basis. Its further acylation led to the corresponding derivative, after which bromination was carried out, followed by the reaction of the bromo derivative with 1,2,4-triazole or imidazole. As a result, new hybrid molecules with fragments of dehydroabietic acid and a heterocyclic residue, triazole or imidazole, respectively, were obtained.

It should be noted that the successful transformation of the carbonyl group into an acetylene derivative took place, and in the near future, it is planned to obtain molecules with a 1,2,3-triazole fragment by its interaction with azides.

The method is applicable for the synthesis of enantiomerically pure hybrid molecules containing a chiral diterpene base (Dehydroabietic acid residue) in combination with a heterocyclic fragment (various triazoles or imidazoles).

New compounds have been isolated, purified, and characterized by all available physicochemical methods. The study of biological properties will be carried out on various strains of pathogenic bacteria, and the results of the assessment of their biological activity will establish recommendations for practical application.

During a business trip to the State University of St. Petersburg, plans for further biological testing of the obtained compounds were discussed.

Conducătorul proiectului Pogrebnoi Serghei,

dr. în științe chimice, conferențiar cercetător _____