

**APROBAT**  
**Agencia Națională pentru Cercetare și**  
**Dezvoltare**

**Director general HANGANU Aurelia**

\_\_\_\_\_  
(semnătura)

“ ” 2023

L.Ș.

**RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL etapa 2023**

privind executarea proiectului de cercetări științifice

Program de postdoctorat (2023-2024)

Proiectul *Sinteza controlată stereo și regio a moleculelor policiclice bioactive pe bază de compuși carbonilici din seria oxindol, naftochinonă și androsteron*

(titlul proiectului)

Cifrul proiectului 23.00208.5007.04/PD I

Prioritatea Strategică Competitivitate economică și tehnologii inovative

Directorul/Rectorul organizației

Igor ȘAROV

Conșiliul Științific/Senat

Georgeta STEPANOV

Conducătorul proiectului (postdoctorand)

Natalia SUCMAN

L.S.



Chișinău 2023



Nr. 551

Prezentul Raport este pus la dispoziție prin Licența [Atribuire - Necomercial – Distribuire în Condiții Identice 4.0 Internațional \(CC BY-NC-SA 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

© 2023, Institutul de Chimie al USM



## 1. Scopul și obiectivele propuse spre realizare în cadrul proiectului în anul 2023

Obiectivul principal al propunerii constă în elaborarea metodelor stereo- și regioselective de sinteză a compușilor policiclici în baza substanțelor carbonilici: isatină, 2-hidroxijuglonă, steroizi; elucidarea mecanismelor de reacție și a condițiilor optime de obținere a compușilor indicați, sinteza dirijată a compușilor noi cu potențialul înalt de activitate biologică. Pentru realizarea obiectivului au fost propuse următoarele sarcini:

- Elaborarea unei concepții noi în sinteza organică fină, bazată pe utilizarea substanțelor carbonilici în construirea moleculelor chirale pentru necesitățile industriei farmaceutice și agricole.
- Obținerea noilor cunoștințe fundamentale în domeniul stabilirii influenței factorilor structurali, sterici și electronici asupra proceselor de formare chemo-, regio- și stereoselective a legăturilor C-C, C-N și C-O în moleculele compușilor oxindolici, naftohinonici și steroizi.
- Determinarea bioactivității compușilor sintetizați virtual, *in vitro* și *in vivo* (în colaborare cu Institutul Rega (Leuven, Belgia), Universitatea Aristotelian (Thessaloniki, Grecia), Universitatea de Stat de Medicina și Farmacia Testimițeanu (Moldova), Facultatea Agrară a Universității de Stat din Comrat (Moldova).
- Determinarea structurii și stereochemiei compușilor noi sintetizați prin metode spectrale moderne de cercetare și prin metoda difracției cu raze X.

## 2. Etapele în anul 2023

Etapa I. Sinteza și caracterizarea compușilor pe baza oxindolului

Etapa II. Sinteza și caracterizarea compușilor pe bază 2-hidroxijuglonei

## 3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor

### Etapa I

1. Activitatea 1. Selectarea condițiilor optime de sinteză și separare a compușilor țintă și obținerea lor.
2. Activitatea 2. Obținerea moleculelor nedescrise anterior pe bază de oxindol
3. Activitatea 3. Stabilirea concentrațiilor minime de inhibiție a virusilor umani și ai plantelor

### Etapa II

4. Activitatea 1. Selectarea condițiilor optime de sinteză și separare a compușilor țintă și obținerea lor.
5. Activitatea 2. Caracterizarea substanțelor sintetizate prin diferite metode moderne de analiză
6. Activitatea 3. Stabilirea concentrațiilor minime de inhibiție a creșterii celulelor canceroase, determinarea toxicității compușilor sintetizați și altor bioactivități.

## 4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor

1. A fost propusă metodologia de sinteză stereo- și regioselectivă a spiro[oxindol-ciclopropanilor] cu trei centre de asimetrie
2. A fost obținută o serie de compuși derivați ai oxindolului, din care 6 au arătat activitatea anti-HIV pronunțată.
3. Compușii sintetizați au fost testate *in vivo* la activitatea antivirală contra virusul te mozaic a tutunului în camere cu climat-controlul și contra virus de bronzul al tomatului pe terenuri experimentale.
4. Au fost sintetizați 16 compuși noi ale 2-hidroxijuglonei cu diferite aldehide, care au fost testate la diferite bioactivități (anticanceroase, antioxidante, antivirale,

- antiinflamatoare, citotoxicitatea).
5. A fost propus un mecanism posibil de formare a moleculelor hibride ale 2-hidroxiuglonei cu diferite aldehide.
  6. Rezultatele au fost prezentate la prezentarea plenară a Congresului “XXXIIIth edition of the International Congress of “Apollonia” University of Iasi “By promoting excellence, we prepare the future” 2st – 5rd of March 2023 (Iași, România) cu titlu “*Synthesis of spirooxindoles and study of their antiviral activity*” în secție “Advanced materials in modern medicine”. Rezumatul a fost publicat în materialele congresului.
  7. Au fost efectuate deplăsări în Universitatea Aristotel din Salonik, Grecia și în Universitatea Ion Cuză din Iași, România, unde au fost testate compuși sintetizați la diferite bioactivități.
  8. A fost scris manuscrisul monografiei “Steroizi anabolizanti”, care a fost aprobat spre publicarea de Consiliul Științific al Institutului de Chimie și Consiliul Științific al USM. Unele capitole vor fi utilizate în capitol «Sinteza științifică» al tezei.
  9. A fost publicat un capitol în monografie: Sucman N; Macaev F. Photosensitive Nanopesticides for Environmentally Friendly and Sustainable Agriculture. In "Handbook of Research on Environmental and Technological Aspects of Redox Processes", 410 p. <https://www.igi-global.com/book/handbook-research-environmental-technological-aspects/322794>. Unele materiale vor fi utilizate în capitol «Sinteza științifică» al tezei.
  10. Rezultatele au fost prezentate la prezentări poster la *Central European NMR Symposium & Bruker users meeting CEUM 2023* in Prague, Czech Republic și la *Scientific seminar with international participation “New frontiers in natural product chemistry”*, 12-13 Octombrie 2023, Chișinău, Republica Moldova.

## 5. Rezultatele obținute

- ❖ Manuscrisul tezei este realizat în volum de 15%

## 6. Publicațiile la tema tezei de DH

### Monografia

1. SUCMAN, N., MACAEV, F. Steroizi anabolizanti. Chisinau: CEP USM, 2023. 220 p. (în press)

### Capitol în monografie

2. SUCMAN, Natalia, MAKAEV, Fliur. Photosensitive nanopesticides for environmentally friendly and sustainable agriculture. In: *Environmental and Technological Aspects of Redox Processes*. Pennsylvania, SUA: 2023, pp. 188-211. ISBN 979-836930514-0, 979-836930512-6. DOI: 10.4018/979-8-3693-0512-6.ch011

### Rezumate

3. DUCA, G., SUCMAN, N., MACAEV, F. Synthesis of spirooxindoles and study of their antiviral activity. In: *Proceedings Of International Congress “By Promoting Excellence We Prepare The Future” - Selection Of Abstracts*. 2 - 5 March 2023 Iași, România, p. 370. <https://ijmd.ro/2023/proceedings-of-international-congress-by-promoting-excellence-we-prepare-the-future-selection-of-abstracts-2-5-march-2023/>

4. COJOCARI, S., BILAN, D., SUCMAN, N., STĂNGACI, E., MACAEV, F.. Transforming the five-membered ring d in a pregnenolone derivative into a six-membered ring through skeletal rearrangement. In: *New frontiers in natural product chemistry*, 12-13 octombrie 2023, Chişinău, Republica Moldova, p. 29. DOI: 10.19261/nfnpc.2023.ab22
5. BILAN, D., COJOCARI, S., POGREBNOI, V., SUCMAN, N., MACAEV, F. The opening of dehydropregnenolone epoxide leading to the non-saturated skeletal rearrangement product. In: *New frontiers in natural product chemistry*, 12-13 octombrie 2023, Chişinău, Republica Moldova, p. 30. DOI: 10.19261/nfnpc.2023.ab23
6. SUCMAN, N. Nucleophilic addition of pyridine amines to the double bond of in situ generated morita-baylis-hillman adducts from indole-2,3-dione. In: *New frontiers in natural product chemistry*, 12-13 octombrie 2023, Chişinău, Republica Moldova. p. 26. DOI: 10.19261/nfnpc.2023.ab19
7. SUCMAN, N. Diastereoselective synthesis of a novel cyclic derivative based on 2,3-indolinedione. In: *New frontiers in natural product chemistry*, 12-13 octombrie 2023, Chişinău, Republica Moldova. p. 25. DOI: 10.19261/nfnpc.2023.ab18
8. POGREBNOI, V., SUCMAN, N., MACAEV, F. The amides of dehydroabiatic acid in synthesys of spiropyranes with the participation of carbonyl compounds. In: *New frontiers in natural product chemistry*, 12-13 octombrie 2023, Chişinău, Republica Moldova. p. 23. DOI: 10.19261/nfnpc.2023.ab16
9. POGREBNOI, V., SUCMAN, N., MAKAEV, F. The spirocyclopropane with fragments of dehydroabiatic acid and aminooxindole. In: *New frontiers in natural product chemistry*, 12-13 octombrie 2023, Chişinău, Republica Moldova. p. 22. DOI: 10.19261/nfnpc.2023.ab15
10. SUCMAN, N., COJOCARI, S., BILAN, D., MACAEV, F. Applying NMR for the detection of unusual reaction products of steroids. În: *"BOOK OF ABSTRACTS", Central European NMR Symposium & Bruker Users Meeting*, 13-15 September 2023, Praga, Cehia, P.32
11. SUCMAN, N., COJOCARI, S., BILAN, D., POGREBNOI, V., MACAEV, F. Applying NMR for ascertaining the product's structure of unexpected dehydropregnenolone moiety skeletal rearrangement. În: *"BOOK OF ABSTRACTS", Central European NMR Symposium & Bruker Users Meeting*, 13-15 September 2023, Praga, Cehia, P.32
12. SUCMAN, N., CALINICENCO, S., MACAEV, F. Using NMR analysis to identify unconventional adducts of indole-2,3-dione. În: *"BOOK OF ABSTRACTS", Central European NMR Symposium & Bruker Users Meeting*, 13-15 September 2023, Praga, Cehia, P.31

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

*Nu sunt*

## 8. Diseminarea rezultatelor proiectului

1. “XXXIIIth edition of the International Congress of “Apollonia” University of Iasi “By promoting excellence, we prepare the future” 2 – 5 Martie, 2023 (Iași, România)
2. Central European NMR Symposium & Bruker users meeting CEUM 2023, 13-15 Septembrie 2023 Prague, Czech Republic.
3. Scientific seminar with international participation “New frontiers in natural product chemistry”, 12-13 Octombrie 2023, Chișinău, Republica Moldova.

## 9. Concluzii în limba română și engleză.

Proiectul este dedicat obținerii compușilor cu proprietăți biologice în stare enantiomeric pură care asigură o bioactivitate mai mare și mai puține efecte adverse în comparație cu amestecul racemic sau diasteriomic. Compușii sintetizați au structură policiclică și au fost obținuți pe baza modificării substanțelor carbonilici. În anul 2023 au fost realizate 2 etape planificate, care au inclus sinteza și caracterizarea compușilor pe baza oxindolului și compușilor pe baza 2-hidroxijuglonei. Etapele anului 2023 au fost axate pe identificarea de candidați noi și mai eficienți ca alternative medicamentelor. Pentru atingerea acestui obiectiv s-au aplicat două strategii sintetice. În primul rând, a fost creată o bibliotecă de analogi de substanțe similare produselor naturale și sintetice cunoscute. Isatina și naftochinona au fost folosite ca elemente de bază pentru a introduce diversitatea moleculară. În al doilea rând, o serie de derivați noi au fost sintetizate prin introducerea nucleilor noi pentru a obține compuși policiclici. Pentru realizarea ambelelor strategii au fost folosite abordări sintetice avansate. În colaborare cu Institutul de Cercetări Medicale Rega, (Leuven, Belgia), Universitatea Aristotilian (Tessaloniki, Grecia), Universitatea Ion Cuză (Iași, România), Universitatea de Medicina și Farmacia Testimiteanu (Moldova) au fost efectuate testările biologice ale compușilor obținuți.

The project is dedicated to obtaining compounds with biological properties in enantiomerically pure form, ensuring higher bioactivity and fewer side effects compared to racemic or diastereomeric mixtures. The synthesized compounds have a polycyclic structure and were obtained by modifying carbonyl compounds. In 2023, two planned stages were completed, involving the synthesis and characterization of compounds based on oxindole and compounds based on 2-hydroxyjuglone. The stages of 2023 focused on identifying new and more efficient candidates as alternatives to medications. To achieve this goal, two synthetic strategies were applied. Firstly, a library of analogues of substances similar to known natural and synthetic products was created. Isatin and naphthoquinone were used as basic elements to introduce molecular diversity. Secondly, a series of new derivatives were synthesized by introducing new nuclei to obtain polycyclic compounds. Advanced synthetic approaches were used for both strategies. In collaboration with the Rega Institute for Medical Research (Leuven, Belgium), Aristotle University (Thessaloniki, Greece), Ion Cuza University (Iași, Romania), and the Testimiteanu University of Medicine and Pharmacy (Moldova), biological testing of the obtained compounds was conducted.

Conducătorul proiectului Natalia SUCMAN, dr.

