

RECEPȚIONAT

Agencia Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2025

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2025

RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL

(pentru etapa 2025)

privind implementarea proiectului din cadrul concursului
Tineri cercetători 2025-2026

Proiectul Sinteza dirijată și studiul activității biologice a unor compuși terpenici cu unități
structurale heterociclice

Cifra proiectului 25.80012.5007.28TC

Prioritatea strategică V. Tehnologii inovative, energie sustenabilă, digitalizare

/ Rector USM

/ Președintele Consiliului științific
al Institutului de Chimie al USM

Conducătorul proiectului

ȘAROV Igor, dr., prof. univ.
(numele, prenumele, semnătura)

ARÎCU Aculina, dr.hab.
(numele, prenumele, semnătura)

LUNGU, Lidia, dr.
(numele, prenumele)

(semnătura)

L.Ș.

Chișinău, 2025

CUPRINS:

1. Scopul etapei 2025 conform proiectului depus la concurs.....	3
2. Obiectivele etapei 2025.....	3
3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei 2025.....	3
4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei 2025.....	3
5. Rezultatele obținute	4
6. Diseminarea rezultatelor la foruri științifice.....	7
7. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului 2025.....	7
8. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului 2025.....	8
9. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului 2025.....	8
10. Dificultăți în realizarea proiectului: financiare, organizatorice, legate de resursele umane	
11. Recomandări, propuneri.....	8
12. Lista lucrărilor științifice, publicate în anul 2025 (Anexa 1).....	9
13. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect 2025 în limba română și în limba engleză (Anexa 2).....	11
14. Executarea devizului de cheltuieli din contractul de finanțare pentru anul 2025 (Anexa 3).....	12
15. Componența echipei conform contractului de finanțare pentru anul 2025 (Anexa 4).....	13

1. Scopul etapei 2025 conform proiectului depus la concurs.

Scopul etapei 2025 constă în elaborarea unor metode eficiente de sinteză a hibrizilor moleculari care conțin fragment tetranorlabdanic, tiosemicarbazidic și 1,3,4-oxadiazolic, confirmarea structurilor, cercetarea activității lor antioxidante, folosind în calitate de materie primă produsele de transformare ale diterpenoidei labdanice naturale (-)-sclareol, izolabilă din materie primă locală și regenerabilă.

2. Obiectivele etapei 2025.

1. Valorificarea deșeurilor provenite de la producerea uleiului volatil de Salvie tămâioasă (*Salvia sclarea* L.)
2. Sinteza, caracterizarea și determinarea activității antioxidante a hibrizilor moleculari.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei 2025.

- Izolarea diterpenoidei labdanice, (-)-sclareol, obținută din deșeurile provenite de la producerea uleiului volatil de Salvie tămâioasă (*Salvia sclarea* L.).
- Sinteza compusului tetranorlabdanic cu fragment hidrazidic din (-)-sclareol.
- Sinteza a 5 compuși aromatici cu fragment 1,3,4-oxadiazolic.
- Sinteza și caracterizarea hibrizilor moleculari.
- Testarea activității antioxidante prin metoda radicalică ABTS și DPPH ale hibrizilor moleculari obținuți.

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei 2025

- A fost izolat și purificat (-)-sclareolul în cantități necesare, din deșeurile provenite de la producerea uleiului volatil de Salvie tămâioasă (*Salvia sclarea* L.).
- A fost realizată sinteza hidrazidei tetranorlabdanice din (-)-sclareol, în 3 etape.
- Sinteza a 5 compuși 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor.
- Sinteza a cinci hibrizi moleculari prin interacțiunea hidrazidei tetranorlabdanice și a compușilor aromatici cu fragment 1,3,4-oxadiazolic.
- A fost testată activitatea antioxidantă a șapte compuși, dintre care patru cu schelet hibrid prin metoda radicalică DPPH.

5. Rezultatele obținute (descriere narativă 3-5 pagini)

Etapă I. Valorificarea deșeurilor provenite de la producerea uleiului volatil de Salvie tămâioasă (Salvia sclarea L.)

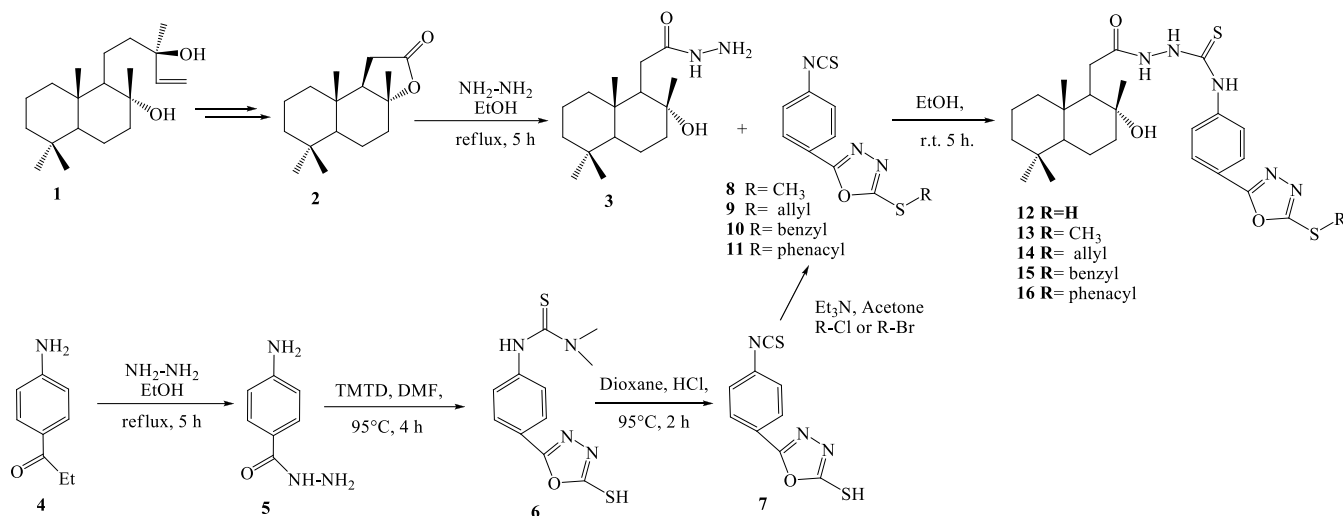
Valorificarea deșeurilor provenite de la producerea uleiului volatil de Salvie tămâioasă (*Salvia sclarea* L.) reprezintă o direcție importantă pentru obținerea unor compuși bioactivi cu valoare adăugată, contribuind totodată la reducerea impactului asupra mediului și la utilizarea sustenabilă a resurselor vegetale. În acest context, a fost utilizat un procedeu de izolare a (-)-sclareolului din *Salvia sclarea* L., care a inclus câteva etape. Prima etapă constă în dizolvarea concretului de salvie în alcool etilic, urmată de sedimentarea cerurilor prin tratare cu o soluție apoasă de hidroxid de calciu, în raport de 1 : 0,5 : 1. Ulterior, faza lichidă este separată de cea solidă, urmată de distilarea solventului, și concentrarea sclareolului brut. În etapa următoare a urmat recristalizarea sclareolului brut, utilizând acetona ca solvent, în vederea sporirii gradului de puritate. Prin aplicarea acestui procedeu, au fost obținute 10 g de sclareol cu puritate înaltă.

Etapă II. Sinteza, caracterizarea și determinarea activității antioxidante a hibrizilor moleculari.

Sinteza și caracterizarea hibrizilor moleculari

A fost realizată sinteza (+)-sclareolidei **2** din (-)-sclareol **1**, în două etape. Prima etapă implică degradarea oxidativă selectivă a catenei laterale, utilizând permanganat de potasiu (KMnO₄) în mediu alcalin, ducând la formarea hidroxicetonei dinorlabdanice, compus intermediar. A doua etapă implică oxidarea hidroxicetonei intermediare cu dicromat de sodiu (Na₂Cr₂O₇), urmată de o hidroliză alcalină și ciclizarea ulterioară, care conduce la obținerea sclareolidei dorite **2**. Ulterior, tratarea sclareolidei **2** cu hidrazină hidrată (NH₂–NH₂) în etanol, la reflux timp de 5 ore, conduce la formarea hidrazidei tetranorlabdanice **3**, cu un randament de 90% (Schema 1).

Cea de-a doua direcție de lucru a vizat sinteza derivaților 5-(4-izotiocianatofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiolului (**7–11**). Ca punct de pornire a servit anestezina **4**, care, prin tratare cu hidrazină hidrată, formează hidrazida acidului p-aminobenzoic, urmată de heterociclizare cu disulfura de tetrametiluram (TMTD) în dimetilformamidă, cu obținerea feniloxadiazolului cu fragment N,N-dimetiltioureic **6**. Transformarea grupei tioureice în grupare izotiocianat a fost realizată prin tratarea compusului **6** cu HCl în dioxan, obținându-se 5-(4-izotiocianatofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiolul **7**. Prezența funcției tiolice în compusul **7** a permis efectuarea unor reacții de alchilare cu halogenuri de metil, alil, benzil sau fenacil, în acetonă și în prezență de trietilamină, ceea ce a condus la formarea derivaților ai 5-(4-izotiocianatofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiolului **8–11** (Schema 1).



Schema 1. Schema de sinteză a hibrizilor moleculari.

Etapa finală a urmărit reacția de cuplare a hidrazidei tetranorlabdanice **3** cu derivații ai 5-(4-izotiocianatofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiolului **7–11**, în mediu alcoolic, la agitare timp de 5 ore, cu formarea a 5 compuși noi, având un schelet combinat tetranorlabdanic, tiosemicarbazidic și 1,3,4-oxadiazolic **12-16**, cu randamente cuprinse între 75-86% (Schema 1).

Structurile compușilor obținuți au fost elucidate prin metode spectroscopice: IR, ¹H, ¹³C RMN, aplicații bidimensionale (COSY, HMQC, HMBC) și ¹⁵N RMN, confirmând formarea structurilor propuse.

Testarea activității antioxidante

Pentru determinarea activității antioxidante a compușilor sintetizați a fost utilizată metoda DPPH, având ca radicalul liber compusul 2,2-difenil-1-picrilhidrazil. Au fost testați 8 compuși organici: cinci compuși sintetizați (**3**, **12**, **14-16**), sclareolida (**2**) și sclareolul (**1**) – ca martori naturali, precum și acidul ascorbic (AA) drept antioxidant de referință. Concentrația inițială a compușilor sintetizați a fost de 1 g/L, din care au fost realizate 6–7 diluții succesive. Absorbanța inițială a radicalului DPPH a fost de ≈0.800 u.a.

Conform rezultatelor ilustrate în Figura 1, compușii noi sintetizați – **3**, **12**, **14-16**, au manifestat activitate antioxidantă de la sporită la medie, comparabilă cu activitatea acidului ascorbic.

Dintre compușii sintetizați, compusul **12** a manifestat cea mai ridicată activitate antioxidantă, determinând o scădere accentuată a radicalului liber încă de la cele mai mici raporturi molare. Compușii **14-16** prezintă o activitate de intensitate medie, reducerea intensității culorii soluției de DPPH fiind progresivă, dar mai puțin pronunțată decât în cazul compusului **12**. Compușii inițiali – sclareol (**1**), sclareolida (**2**) și hidrazida tetranorlabdanică **3** au manifestat activitate foarte scăzută spre absentă, procentul de DPPH rămânând aproape constant pe întreg intervalul testat.

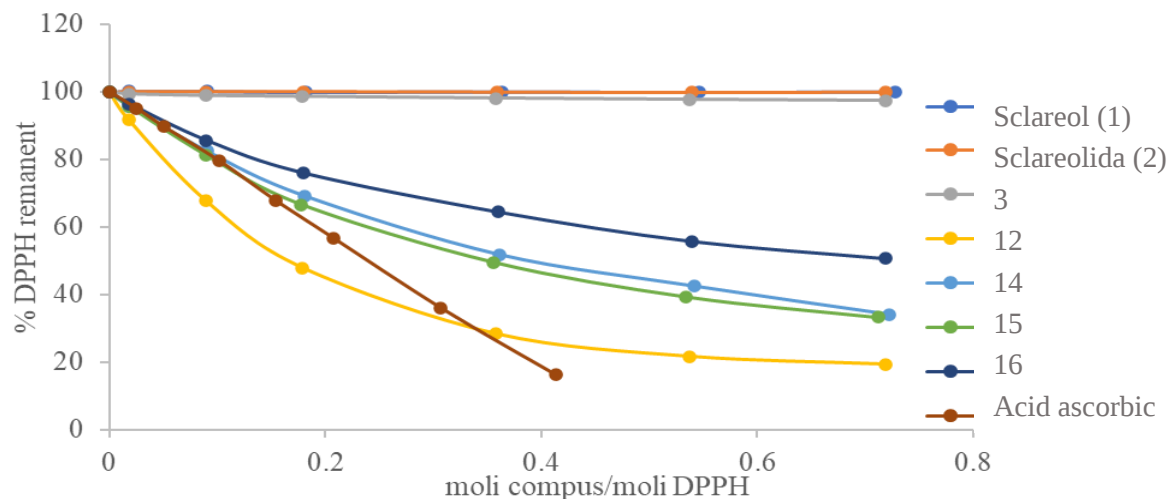


Figura 1. Activitatea antioxidantă a compușilor sintetizați determinată prin metoda DPPH.

Tabelul 1 prezintă ecuațiile modelelor de fittare obținute pentru curbele de inhibiție ale radicalului DPPH în prezența compușilor sintetizați (**3**, **12**, **14-16**), precum și pentru antioxidantul de referință, acidul ascorbic (AA). Pentru fiecare compus au fost calculați coeficientul de determinare (R^2), valorile concentrațiilor inhibitorii IC_{50} și IC_{100} , precum și stoichiometria totală a reacției n , utilizată ca indicator al reactivității antioxidante.

Tabelul 1. Datele privind ecuația modelului de fittare, concentrația inhibitorie (IC) și stoichiometria reacțiilor compușilor cu activitate antioxidantă

Compus	Ecuația modelului de fittare	R^2	IC_{50}	IC_{100}	n
12	$y = 17.73569 + 82.1369 \cdot e^{(-5.61012 \cdot x)}$	0.99992	0.1666	0.3332	3.00
14	$y = 26.647 + 73.32696 \cdot e^{(-3.31633 \cdot x)}$	0.99974	0.3451	0.6902	1.45
15	$y = 45.06233 + 54.36271 \cdot e^{(-3.03101 \cdot x)}$	0.99807	0.7917	1.5834	0.63
16	$y = 25.7843 + 73.82888 \cdot e^{(-2.88773 \cdot x)}$	0.99902	0.3866	0.7732	1.29
AA (standard)	$y = -204.73 \cdot x + 99.927$	0.9995	0.2439	0.4877	2.05

Modelele de fittare de tip exponențial au descris foarte bine datele experimentale pentru toți compușii sintetizați, coeficienții R^2 fiind cuprinși între 0.99807 și 0.99992, ceea ce indică o potrivire excelentă a modelului. Compusul **2** a prezentat cele mai mici valori IC_{50} (0.1666) și IC_{100} (0.3332), sugerând o capacitate antioxidantă superioară, comparabilă și chiar mai ridicată decât cea a acidului ascorbic ($IC_{50} = 0.2439$, $IC_{100} = 0.4877$). Compușii **14** și **16** au manifestat activitate antioxidantă similară, având valorile indicilor IC_{50} (0.3451 și, respectiv 0.3866) și IC_{100} (0.6902 și, respectiv, 0.7732) asemănători.

Parametrul n variază între compuși, reprezentând numărul de molecule de radical liber care poate fi anihilat de o moleculă de compus sintetizat. Prin urmare, compusul **2** a prezentat cea mai ridicată valoare (3.00), ceea ce sugerează ca o moleculă de compus anihilează 3 molecule de radical liber. Acest rezultat depășește rezultatele pentru standardul de referință – AA, care anihilează 2 molecule de radical liber. O moleculă de compus **14** sau **16** anihilează 1.45 și, respectiv, 1.29 molecule radical liber, iar în cazul **16** sunt necesare 2 molecule de compus sintetizat pentru anihilarea unei molecule de DPPH.

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

Rezultatele au fost prezentate în cadrul a trei conferințe internaționale:

1. Faculty of Chemistry Conference, IasiChem 2025, 30-31 Octombrie, Iași, România, p.28
2. Advances in Noncanonical Nucleic Acids 2025, 23-25 Octombrie, Bohinj, Slovenia, p.58.
3. 25th CEUM Central and Eastern European NMR Symposium and Bruker Users Meeting. Budapest, Ungaria, 3-4 Septembrie, 2025.

- 7. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute** în cadrul proiectului (obligatoriu)

Impactul științific: Sinteza compușilor noi cu schelet combinat tetranorlabdanic, tiosemicarbazidic și 1,3,4-oxadiazolic ce manifestă activitate antioxidantă sporită.

Impactul asupra mediului ambiant: Valorificarea deșeurilor provenite de la producerea uleiului volatil de Salvie tămâioasă (*Salvia sclarea* L.).

Impactul social: Îmbunătățirea calității resursei umane prin creșterea vizibilității, competitivității și contribuțiilor masteranzilor și tinerilor cercetători pe piața științifică internațională, prin publicarea rezultatelor în reviste prestigioase din străinătate și prin participarea la conferințe naționale și internaționale.

Impactul economic: Contribuie la îmbunătățirea condițiilor de muncă și de trai pentru masteranzi și tinerii cercetători, stimulând astfel implicarea acestora în activități de cercetare și inovare.

- 7. Colaborare la nivel național** în cadrul implementării proiectului (obligatoriu)

Agent economic: Molsalvia SA (Cimișlia).

- 8. Colaborare la nivel internațional** în cadrul implementării proiectului (obligatoriu)

La etapa data nu au fost colaborări la nivel internațional.

9. Dificultățile în realizarea proiectului de natură financiară, organizatorică, legate de resursele umane etc. (obligatoriu).

În cadrul implementării proiectului au fost întâmpinate dificultăți în procurarea reactivilor, generate de problemele din procesul de achiziții publice. Ca urmare, reactivii necesari pentru sintezele planificate nu au fost livrați până în luna decembrie, fiind necesară utilizarea unor stocuri vechi, fapt care a condus la obținerea unor cantități limitate de substanțe, și nu s-a reușit testarea activității antioxidate prin metoda ABTS a compușilor obținuți, preconizată pentru acest an.

10. Recomandări, propuneri (opțional).

Conducătorul de proiect

LUNGU Lidia

(numele, prenumele, semnătura)

Data: 28.11.2025

LȘ



Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în anul 2025

Cifra proiectului 25.80012.5007.28TC

Denumirea Proiectului **Sinteza dirijată și studiul activității biologice a unor compuși terpenici cu unități structurale heterociclice**

Rezumat în limba română pentru anul 2025

Scopul principal al proiectului pentru perioada anului 2025 s-a axat pe elaborarea unor metode eficiente de sinteză a hibrizilor moleculari care conțin fragment tetranorlabdanic, tiosemicarbazidic și 1,3,4-oxadiazolic, pe confirmarea structurilor acestora și pe cercetarea activității lor antioxidante. În acest sens, au fost utilizate, ca materie primă, produsele de transformare ale diterpenoidei labdanice naturale (-)-sclareol, izolat din materie primă locală și regenerabilă.

Prima etapa a fost axată pe valorificarea deșeurilor provenite de la producerea uleiului volatil de Salvie tămâioasă (*Salvia sclarea* L.) cu obținerea diterpenoidei labdanice naturale (-)-sclareol.

Ulterior, a fost realizată sinteza a 5 compuși noi cu schelet combinat tetranorlabdanic, tiosemicarbazidic și 1,3,4-oxadiazoli, pornind de la sclareol. Structurile compușilor sintetizați au fost confirmate prin metode spectroscopice: IR, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, ^{15}N -RMN și aplicații bidimensionale (COSY, HMQC, HMBC).

A fost cercetată activitatea antioxidantă prin metoda radicalică DPPH pentru 7 compuși, dintre care 4 cu schelet hibrid tetranorlabdanic, tiosemicarbazidic și 1,3,4-oxadiazolic. Unul dintre compușii analizați a manifestat o capacitate antioxidantă superioară, comparabilă și chiar mai ridicată decât cea a acidului ascorbic ($\text{IC}_{50} = 0.2439$, $\text{IC}_{100} = 0.4877$).

Rezultatele obținute subliniază importanța arhitecturii structurale a noilor compuși sintetizați, ale cărei particularități electronice și sterice influențează direct capacitatea acestora de a interacționa cu radicalul DPPH și, implicit, de a manifesta activitate antioxidantă. În continuare, se propune investigarea detaliată a relației dintre structura compușilor și activitatea lor antioxidantă, pentru a identifica fragmentele structurale care conferă moleculei eficiență biologică—un demers esențial pentru dezvoltarea noilor candidați terapeutici în industria farmaceutică.

For the year 2025

The main objective of the project for 2025 focused on developing efficient synthetic methods for molecular hybrids containing tetranorlabdane, thiosemicarbazide, and 1,3,4-oxadiazole fragments, confirming their structures, and investigating their antioxidant activity. In this context, the transformation products of the natural labdane-type diterpenoid (-)-sclareol, isolated from local and renewable raw materials, were used as starting materials.

The first stage focused on the valorization of waste resulting from the production of the essential oil of clary sage (*Salvia sclarea* L.), leading to the isolation of the natural labdane diterpenoid (-)-sclareol.

Subsequently, the synthesis of five new compounds bearing a combined tetranorlabdane, thiosemicarbazide and 1,3,4-oxadiazole scaffold was carried out starting from sclareol. The

structures of the synthesised compounds were confirmed using spectroscopic methods, including IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{15}N NMR, and two-dimensional NMR techniques (COSY, HMQC, HMBC).

The antioxidant activity of seven compounds was evaluated using the DPPH radical method, four of which possessed the hybrid tetranorlabdane, thiosemicarbazide and 1,3,4-oxadiazole framework. One of the analysed compounds exhibited superior antioxidant capacity, comparable to or even exceeding that of ascorbic acid ($\text{IC}_{50} = 0.2439$, $\text{IC}_{100} = 0.4877$).

The obtained results highlight the importance of the structural architecture of the newly synthesized compounds, whose electronic and steric features directly influence their ability to interact with the DPPH radical and, consequently, their antioxidant activity. Further studies are proposed to investigate in detail the relationship between molecular structure and antioxidant activity, in order to identify the structural fragments that confer biological efficiency - an essential step for the development of new therapeutic candidates in the pharmaceutical industry.

Conducătorul de proiect

LUNGU Lidia

(numele, prenumele, semnătura)

Data: 28.11.2025

LŞ



**Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice
publicate în anul 2025 în cadrul proiectului**

**Sinteza dirijată și studiul activității biologice a unor compuși terpenici cu unități structurale
heterociclice**

7. Teze ale conferințelor științifice

7.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

1. L. LUNGU, C. VICOL, V. POGREBNOI, A. ARICU. Antioxidant activity of new molecular hybrid based on homodrimane, thiosemicarbazone and oxadiazole unit. In: Faculty of Chemistry Conference, IasiChem 2025, 30-31 October, Iași, România, p.28
2. L. LUNGU, V. POGREBNOI, D. BILAN, I.-A. SANDU, A. ROTARU, B. PAGANO, J. AMATO, F. MACAEV, A. ARICU, E. GORINCIOI. New anticancer molecular hybrids based on homodrimane, thiosemicarbazone and oxadiazole core target M2 G-Quadruplex DNA featuring parallel topology. In: Advances in Noncanonical Nucleic Acids 2025, 23-25 October, Bohinj, Slovenia, p.58.
https://www.slommr.si/anna_2025/ANNA2025_BookOfAbstracts.pdf
3. V. POGREBNOI, S. POGREBNOI. The investigation of products of diazomethane-dehydroabietic acid derivative and mineral acids by NMR method. 25th CEUM Central and Eastern European NMR Symposium and Bruker Users Meeting. Budapest, Hungary, 3-4 September, 2025.

Executarea devizului de cheltuieli,
conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare pentru anul 2025
Cifrul proiectului: 25.80012.5007.28TC

Cheltuieli, mii lei				
Denumirea	Cod		Anul de gestiune	
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
Deplasări în interes de serviciu peste hotare	222720	41 488,0		41 488,0
Servicii de cercetări științifice	222930	287 370,0		287 370,0
Servicii neatribuite altor aliniate	222999	19 840, 0		19 840, 0
Cheltuieli curente neatribuite la alte categorii	281900	4 000,0		4 000,0
Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	47 302,0		47 302,0
Total		400 000,0		400 000,0

Rector USM

ȘAROV Igor, dr., prof. univ

Contabil șef

COJOCARU Liliana

Conducătorul de proiect

LUNGU Lidia, dr.



Data: 28.11.2025

LȘ

Componența echipei conform contractului de finanțare 2025

Cifrul proiectului 25.80012.5007.28TC

Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului) pentru 2025						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Nr. de ore conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Lungu Lidia	1985	doctor	25	1.08.2025	31.12.2025
2.	Pogrebnoi Vsevolod	1987	doctor	24	1.08.2025	31.12.2025
3.	Gîrbu Vladilena	1989	doctor	21	1.08.2025	31.12.2025
4.	Vicol Crina	1994	doctor	24	1.08.2025	31.12.2025
5.	Cojocari Sergiu	1998	-	18	1.08.2025	31.12.2025
6.	Cojocaru Ciprian	2001	-	23	1.08.2025	31.12.2025

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2025					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă sau nr. de ore conform contractului	Data angajării
1.	-	-	-	-	-

Rector USM

ȘAROV Igor, dr., prof. univ

Contabil șef

COJOCARU Liliana

Conducătorul de proiect

LUNGU Lidia, dr.

Data: 28.11.2025

LȘ