

RECEPȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____
_____ 2025

AVIZAT

Secția AȘM _____
_____ 2025

RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL
(pentru etapa 2025)

privind implementarea proiectului din cadrul concursului
Proiecte complexe bilaterale cu Republica Moldova

Proiectul **Hibridi heterociclici pe bază de compuși naturali în calitate de noi agenți antimicrobieni: soluții moderne pentru probleme de lungă durată**
(titlul proiectului)

Cifrul proiectului **25.80013.8007.05ROMD**

Prioritatea strategică **Sănătate**

Rectorul/Directorul organizației

Igor ȘAROV
(numele, prenumele)

(semnătura)

Președintele Consiliul științific/Senat

Georgeta STEPANOV
(numele, prenumele)

(semnătura)

Conducătorul proiectului

Veaceslav KULCIȚKI
(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	3
6. Diseminarea rezultatelor la foruri științifice.....	6
7. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului 2025.....	6
8. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului 2025.....	6
9. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului 2025.....	7
10. Dificultăți în realizarea proiectului: financiare, organizatorice, de resurse umane.....	7
11. Recomandări, propuneri.....	7
12. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect 2025 în limba română și în limba engleză (Anexa 1).....	8
13. Lista lucrărilor științifice, publicate în anul 2025 (Anexa 2).....	10
14. Executarea devizului de cheltuieli din contractul de finanțare pentru anul 2025 (Anexa 3).....	11
15. Componenta echipei conform contractului de finanțare pentru anul 2025 (Anexa 4).....	12

1. Scopul etapei 2025 conform proiectului depus la concurs.

Elaborarea procedurilor de sinteză organică pentru obținerea și caracterizarea structurală a compușilor cu structură terpenică care vor servi ca substraturi pentru realizarea sintezei hibrizilor moleculari din seria pirolidinonelor.

2. Obiectivele etapei 2025.

1. Sinteza compușilor homodrimanici din compuși labdanici.
2. Elaborarea metodelor de sinteză a aldehidelor homodrimanice.
3. Elaborarea metodelor de sinteză a aldehidelor homodrimanice cu schelet regrupat.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei 2025

- Realizarea degradării oxidative a sclareolului **1** în scopul obținerii sclareolidei **2**.
- Realizarea degradării oxidative a sclareolului în scopul obținerii acetoxialdehidei homodrimanice **3**.
- Transformarea sclareolidei în produși homodrimanici cu schelet regrupat.

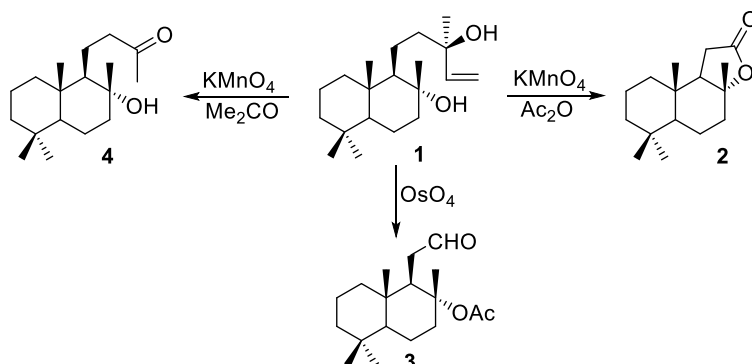
4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei 2025

1. Realizarea unui proces de degradare selectivă a sclareolului pentru obținerea selectivă a sclareolidei **2**.
2. Realizarea unui proces de degradare selectivă a sclareolului pentru obținerea selectivă a acetoxialdehidei homodrimanice **3**.
3. Realizarea unui proces de degradare selectivă a sclareolului pentru obținerea selectivă a cetonei bisnorlabdanice **4**.
4. Transformarea sclareolidei **2** în compuși homodrimanici pentru realizarea ulterioară a regrupărilor moleculare în compuși cu schelet perhidrindanic și *ent*-halimanic.
5. Sinteza aldehidelor triciclice cu structură labdanică a manoiloxizilor.
6. Realizarea studiilor de condensare a acetoxialdehidei homodrimanice **3** cu amine aromatice și acid piruvic în condițiile reacției Dobner.

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

1. Sclareolul **1** este un compus diterpenic din seria labdanilor care se produce comercial în Republica Moldova și reprezintă un substrat foarte convenabil pentru sinteza compușilor terpenici cu activitate biologică. Una din căile cel mai des explorate în modificarea chimică a sclareolului o reprezintă degradarea catenei laterale și obținerea derivaților cu

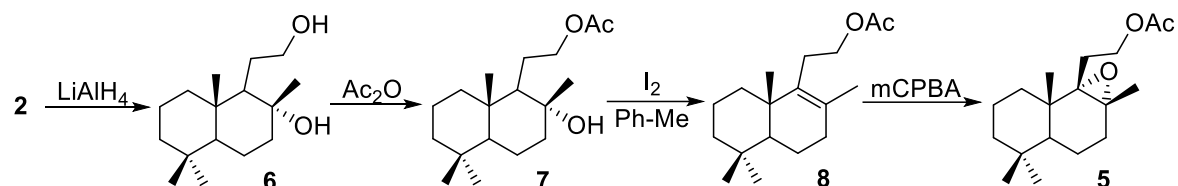
masă moleculară mai mică, în special a celor din familia sesquiterpenoidelor drimanice și homodrimanice. Odată cu aceasta, în structura acestor derivați pot fi introduse grupe funcționale reactive care servesc în calitate de mijloace eficiente pentru lărgirea diversității structurale și generarea colecțiilor de compuși cu potențială activitate biologică.



Schema 1. Degradarea selectivă a sclareolului **1** pentru obținerea compușilor homodrimanici și bisnorlabdanici.

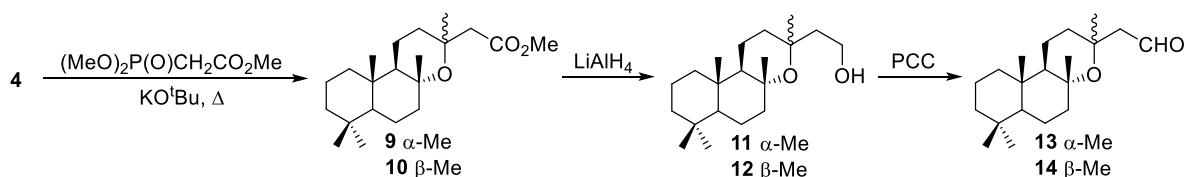
Pentru etapa anului 2025 de realizare a proiectului ne-am propus în primul rând realizarea a trei procese de degradare selectivă a sclareolului, care să conducă la obținerea compusului cu structură drimanică sclareolida **2**, acetoxialhidei homodrimanice **3**, precum și a hidroxiketonei bisnorlabdanice **4** (schema 1). Toate aceste transformări au fost realizate cu succes.

- Un obiectiv important al proiectului planificat în perioada de referință a fost sinteza compușilor homodrimanici cu schelet regrupat, care vor servi la fel în calitate de substraturi pentru obținerea hibrizilor moleculari cu pirolidinona. Pentru realizarea acestui obiectiv, sclareolida **2**, obținută la degradarea oxidativă a sclareolului **1**, a fost supusă unei succesiuni de transformări (4 etape, schema 2) care au condus la sinteza epoxidului **5**. Acesta din urmă reprezintă substratul pentru realizarea reacției de izomerizare conform procedurii elaborate de noi anterior de sinteză a compușilor homodrimanici regrupați.



Schema 2. Sinteza epoxidului **5** din sclareolidă **2**.

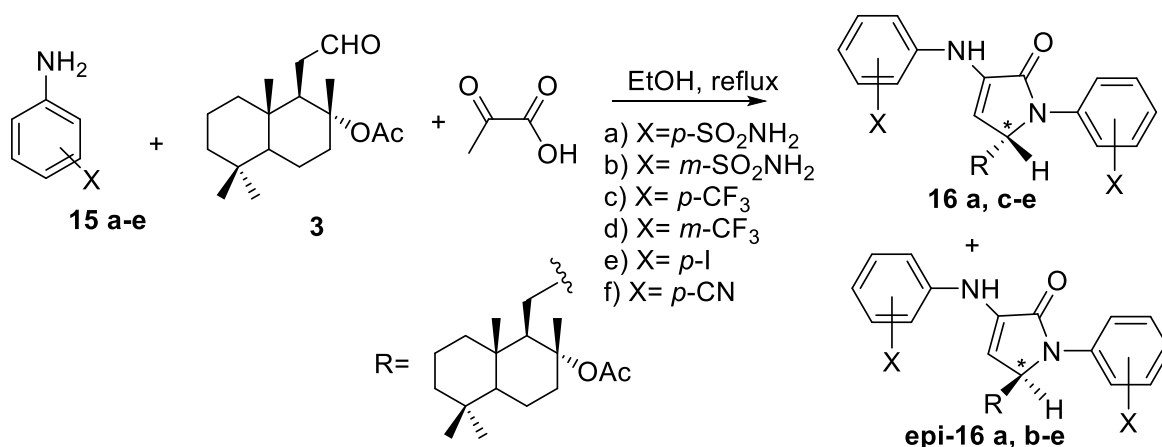
- Un obiectiv al proiectului care a fost planificat pentru perioadele ulterioare, dar a fost realizat în perioada de referință a ținut de sinteza aldehydelor tricyclice de structură labdanică a manoiloxizilor. Pentru aceasta a fost utilizată metilcetona **4**, obținută din sclareol după cum a fost menționat mai sus.



Schema 2. Sinteza alchidelor **13**, **14**.

Asamblarea scheletului triciclic al manoiloxizilor a fost realizată la tratarea compusului **4** în condițiile unei reacții tandem de olefinare Horner și adăiere oxa-Michael. Amestecul obținut de esteri **9**, **10** inseparabili a fost redus cu hidrură de litiu aluminii în alcoolii respectivi **11**, **12**, care au fost separați cromatografic și caracterizați individual. Oxidarea ulterioară în alchidele respective **13**, **14**, va fi realizată pe durata perioadei de referință (decembrie, 2025).

- Un obiectiv al proiectului realizat împreună cu partenerii de proiect de la Institutul de Chimie Macromoleculară „P.Poni” din Iași a inclus realizarea studiilor de condensare a alchidelor terpenice sintetizate în proiect cu amine aromatice și acid piruvic în condițiile reacției Dobner pentru obținerea derivaților pirolidinonici (Schema 3). În acest context a fost utilizată acetoxialhida **3** obținută în cadrul proiectului, care a fost supusă condițiilor reacției Dobner cu câteva amine aromatice, inclusiv care posedă gruparea sulfonilamidică (Schema 3).



Schema 3. Sinteza pirolidinonelor **16a-16e**.

Obiectivul final al acestui studiu a fost obținerea unor compuși noi cu potențial antimicrobian sporit. Strategia utilizată permite modificarea selectivă a scheletului pirrol-2-onic și evaluarea influenței fragmentului terpenic asupra activității biologice a compuşilor sintetizați. În aceste condiții, au fost izolați două tipuri de produși: derivați terpenici ai pirolului (**16a-16e**), precum și un derivat pirolc nesubstituit în calitate de produs secundar.

Structurile compuşilor sintetizați au fost confirmate prin tehnici spectroscopice RMN, IR și spectrometrie de masă, în timp ce structura compusului **16e** a fost elucidată suplimentar prin analiza difracției de raze X (Figura 1).

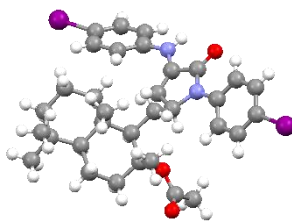


Figura 1. Structura moleculară obținută prin difracție de raze X a compusului **16e**, cu etichetarea atomilor și elipsoizi termici la nivel de 50%.

- 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).

Primele rezultate preliminare obținute în cadrul proiectului au fost prezentate la Congresul „Medicină, Științe Moleculare și de Mediu 2025” (MedMolMed2025) care s-a desfășurat la Chișinău în perioada 10-15 noiembrie. Lista comunicărilor prezentate este inclusă în anexa 2.

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

Impactul științific cel mai important obținut în cadrul proiectului în perioada de referință este determinat de demonstrarea principală a fezabilității realizării procesului de cuplare a trei componente în condițiile reacției Dobner și formarea compușilor hibridi care includ un fragment terpenic optic activ, un ciclu de pirolidinonă și două cicluri aromatice. A fost realizat un proces remarcabil de asamblare a complexității moleculare în o singură etapă sintetică. Pentru prima dată a fost realizată sinteza pirolidinonelor optic active în condițiile reacției Dobner. A fost demonstrată reactivitatea aldehidelor terpenice cu cerințe sterice avansate în reacțiile tricomponent de tip Dobner. A fost demonstrată reactivitatea aminelor aromatice cu diferiți substituenți electronoacceptori în reacțiile de tip Dobner cu compuși terpenici în calitate de parteneri de cuplare și formare preponderentă a derivaților pirolidinonei. A fost realizată sinteza a 5 compuși noi care vor fi promovați în studiile activității biologice.

Impactul social și economic al rezultatelor proiectului nu a fost demonstrat la această etapă de realizare a proiectului.

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

La nivel național a fost demonstrată colaborare cu subdiviziunile Institutului de Chimie, USM care au asigurat studii analitice și spectrale. De asemenea activitățile din cadrul proiectului au fost susținute de subprogramul de cercetare al USM „Studiul chimic al metaboliților secundari din sursele naturale locale și valorificarea potențialului lor aplicativ în baza lărgirii diversității moleculare cu funcționalitate multiplă” (MetNatVal, cod subprogram 010601), din fondurile

căruia au fost asigurați reactivii și consumabilele utilizate pentru realizarea transformărilor chimice planificate.

9. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului (obligatoriu)

Proiectul reprezintă o colaborare bilaterală între Institutul de Chimie, USM și Institutul de Chimie Macromoleculară „P.Poni” din Iași, Romania.

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

În perioada de 4 luni de realizare a proiectului nu au fost semnalate dificultăți deosebite.

11. Recomandări, propuneri (opțional).

La etapa actuală de realizare a proiectului nu există suficiente date pentru formularea recomandărilor și propunerilor.

Conducătorul de proiect Veaceslav KULCIŢKI / _____

Data: 03.12.2025

LȘ

Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în anul 2025

Cifra proiectului 25.80013.8007.05ROMD

Denumirea Proiectului **Hibrizi heterociclici pe bază de compuși naturali în calitate de noi agenți antimicrobieni: soluții moderne pentru probleme de lungă durată**

Au fost realizate trei procese de degradare selectivă a sclareolului, în rezultat obținându-se doi compuși cu structură homodrimanică și unul cu structură bisnorlabdanică. Unul din compușii sintetizați care posedă grupa funcțională aldehydă a fost studiat în reacția de condensare de tip Dobner dintre trei componente, inclusiv amine aromatice și acidul piruvic. În rezultat a fost obținută o serie de compuși cu structură hibridă care include fragmente aromatice, heterociclice și terpenice. Acești compuși posedă o arhitectură moleculară nouă, cu un potențial relevant al activității biologice, care va fi studiată la etapele ulterioare a proiectului.

Au fost realizate patru etape de transformare a sclareolidei în compuși homodrimanici pentru sinteza ulterioară a compușilor cu schelet perhidrindanic și *ent*-halimanic.

Produsul de degradare a sclareolului cu structură bisnorlabdanică a fost transformat în aldehide triciclice cu structură labdanică a manoiloxizilor, care vor servi în calitate de parteneri de cuplare în reacții de tip Dobner cu aminele aromatice și acidul piruvic.

Rezultatele preliminare a proiectului au fost prezentate la Congresul „Medicină, Științe Moleculare și de Mediu 2025” (MedMolMed2025) care s-a desfășurat la Chișinău în perioada 10-15 noiembrie.

Conducătorul de proiect Veaceslav KULCIŢKI / _____

Data: 03.12.2025

LŞ

Abstract of activities and results obtained within the project in 2025

Project code: 25.80013.8007.05ROMD

Project title: **Natural product based heterocyclic hybrids as new antimicrobial agents: modern solutions to long-standing challenges**

Three selective degradation processes of sclareol were carried out, resulting in two compounds with homodrimanic structure and one with bisnorlabdanic structure. One of the synthesized compounds possessing the aldehyde functional group was studied in the Dobner-type three-component reaction, including aromatic amines and pyruvic acid. As a result, a series of compounds with a hybrid structure including aromatic, heterocyclic and terpenic fragments was obtained. These compounds possess a novel molecular architecture, with a relevant potential for biological activity, which will be studied in the subsequent stages of the project.

Four stages of transformation of sclareolide into homodrimanic compounds were carried out for the subsequent synthesis of compounds with perhydrindanic and *ent*-halimanic skeletons.

The degradation product of sclareol with a bisnorlabdanic structure was transformed into tricyclic aldehydes with a labdanic structure of manoyl oxydes, which will serve as coupling partners in Dobner-type reactions with aromatic amines and pyruvic acid.

Preliminary results of the project were presented at the "Medicine, Molecular and Environmental Sciences 2025" Congress (MedMolMed2025) which took place in Chişinău from November 10 to 15.

Project leader Veaceslav KULCIŢKI / _____

Date: 03.12.2025

LŞ

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

**Hibridi heterociclici pe bază de compuși naturali în calitate de noi agenți antimicrobieni:
soluții moderne pentru probleme de lungă durată**

7. Teze ale conferințelor științifice

7.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

1. SIMIONESCU N., AL-MATARNEH A., POPUȘOI A., ALINA NICOLESCU A., KULCIŢKI V., AL-MATARNEH C. Design, synthesis, and characterization of novel pyrrole–terpenic hybrids. In: Medicine, Molecular and Environmental Sciences Congress, 10-15 november 2025, Chișinău. Abstracts of communications, p. 122. DOI: <https://doi.org/10.19261/medmol25>
2. GRINCO, M., POPUȘOI, A., GÎRBU, V., AL-MATARNEH, M.C., KULCIŢKI, V. Structural diversity of sclareol degradation products and their medicinal chemistry potential. In: Medicine, Molecular and Environmental Sciences Congress, 10-15 november 2025, Chișinău. Abstracts of communications, p.133. DOI: <https://doi.org/10.19261/medmol25>

**Executarea devizului de cheltuieli,
conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare pentru anul 2025**

Cifrul proiectului: 25.80013.8007.05ROMD

Cheltuieli, mii lei				
Denumirea	Cod		Anul de gestiune	
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
Servicii de cercetări științifice	222930	99101,0		
Total		99101,0		

Conducătorul organizației Igor ȘAROV / _____

Contabil șef Liliana COJOCARU / _____

Conducătorul de proiect Veaceslav KULCIŢKI / _____

Data: 03.12.2025

LȘ

Componenta echipei conform contractului de finanțare 2025

Cifrul proiectului 25.80013.8007.05ROMD

Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului) pentru 2025						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă sau nr. de ore conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Kulcițki Veaceslav	1969	Dr. habilitat	64	01.09.2025	
2.	Grinco Marina	1976	Dr.	64	01.09.2025	
3.	Gîrbu Vladilena	1989	Dr.	28	01.09.2025	
4.	Popușoi Ana	1983	Dr.	28	01.09.2025	

Conducătorul organizației Igor ȘAROV / _____

Contabil șef Liliana COJOCARU / _____

Conducătorul de proiect Veaceslav KULCIȚKI / _____

Data: 03.12.2025

LȘ

INFORMAȚIE SUPLIMENTARĂ

1. **Nu vor fi examinate** rapoartele incomplete, fără toate semnăturile și parafa instituției și care nu corespund cerințelor de tehnoredactare (pct. 6).
2. Rapoartele anuale privind implementarea proiectelor ce implică activități de cercetare **pe animale** vor fi însoțite de avizul Comitetului de etică național/instituțional în corespundere cu HG nr.318/2019 *privind aprobarea Regulamentului cu privire la organizarea și funcționarea Comitetului național de etică pentru protecția animalelor folosite în scopuri experimentale sau în alte scopuri științifice* (https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=115171&lang=ro).
3. Rapoartele anuale privind implementarea proiectelor ce implică activități de cercetare **cu implicarea subiecților umani** vor fi însoțite de avizul Comitetului instituțional de etică a cercetării, în corespundere cu prevederile *Convenției europene pentru protecția drepturilor omului și a demnității ființei umane față de aplicațiile biologiei și medicinei*, adoptată la Oviedo la 04.04.1997, semnată de către RM la 06.05.1997, **ratificată prin Legea nr. 1256-XV din 19.07.2002, în vigoare pentru RM din 01.03.2003**) și a protocoalelor adiționale.
4. **Nu pot fi prezentate informații identice în Rapoartele anuale ale mai multor proiecte.**
5. Se acceptă publicațiile în care expres sunt stipulate datele de identificare ale proiectului (denumire și/sau cifrul).
6. **Cerințe de tehnoredactare a Raportului:**
 - a) Se va exclude textul în culoare roșie din raport, întrucât reprezintă precizări referitor la informația solicitată (de ex. *denumirea și cifrul, perioada de implementare a proiectului, anul/anii; nume, prenume; etc.*).
 - b) Câmpurile cu mențiunea „*opțional*” se completează dacă sunt rezultate ce se încadrează în activitățile respective. În absența rezultatelor, câmpurile rămân **necompletate (nu se exclud rubricile respective)**.
 - c) Raportul se completează cu caractere TNR – 12 pt, în tabelele referitor la buget și personal – 11 pt; interval 1,15 linii; margini: stânga – 3 cm, dreapta – 1,5 cm, sus/jos – 2 cm.
 - d) **Copertarea se va face după modelul european – spirală.**