**RECEPȚIONAT**

Agenția Națională pentru Cercetare și Dezvoltare _____

___ _____ 2024

**AVIZAT**

Secția AȘM _____

___ _____ 2024

# RAPORT ȘTIINȚIFIC FINAL

## pentru perioada 2020-2023
## privind implementarea proiectului din cadrul Programului de Stat (2020-2023)

Proiectul **Noi substanțe cu potențial preventiv și terapeutic în baza compușilor naturali de origine vegetală și a metodelor moderne de sinteză organică**

Cifrul proiectului **20.80009.8007.03**

Prioritatea Strategică **I. Sănătate**

Rectorul ŞAROV Igor _____
(numele, prenumele) (semnătura)

Consiliul științific/Senatul ARÎCU Aculina _____
(numele, prenumele) (semnătura)

Conducătorul proiectului KULCIȚKI Veaceslav _____
(numele, prenumele) (semnătura)

L.Ș.

Chișinău 2024

**CUPRINS:**


1. Scopul, obiectivele și rezultatele planificate și realizate pe parcursul anilor 2020-2023
2. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute
3. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect 2020-2023
4. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în limba română (Anexa nr. 1)
5. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în limba engleză (Anexa nr. 1)
6. Lista publicațiilor științifice pentru perioada 2020-2023 (Anexa nr. 2)
7. Volumul total al finanțării proiectului pentru perioada 2020-2023 (Anexa nr. 3)
8. Componența echipei pe parcursul anilor 2020-2023 (Anexa nr. 4)
9. Raportarea indicatorilor (Anexa nr. 5)

1. **Scopul proiectului**

Valorificarea surselor vegetale disponibile în Republica Moldova pentru elaborarea noilor remedii farmaceutice și nutraceutice.

2. **Obiectivele proiectului 2020–2023**

1. Identificarea compușilor naturali din surse vegetale locale cu un potențial sporit de izolare preparativă, inclusiv în formă de substanțe individuale pure.

2. Elaborarea proceselor noi de transformare a compușilor terpenici selectați cu scopul obținerii de noi derivați și studiul activității lor biologice.

3. Studiul proprietăților substanțelor izolate din sursele naturale și a celor obținute în urma modificării lor chimice.

4. Elaborarea produselor finale farmaceutice și nutraceutice în baza extractelor obținute din sursele vegetale studiate.

3. **Rezultate planificate** conform proiectului depus

Izolarea metaboliților secundari din sursele vegetale selectate care prezintă preponderent deșeuri agricole. Studiul fitochimic al produselor vegetale extractive. Extracția metaboliților importanți, utilizând diverse metode și condiții de extracție. Identificarea compușilor majoritari cu potențial de utilizare, folosind metodele cromatografice și spectrale. Elaborarea schemelor de fracționare și izolare preparativă a compușilor de interes.

Transformarea chimică a metaboliților secundari izolați preparativ din sursele vegetale studiate cu scopul lărgirii diversității lor structurale. Aplicarea transformărilor bazate pe cataliza acido-bazică și degradări oxidative. Aplicarea transformărilor bazate pe procese radicalice. Aplicarea transformărilor bazate pe conversia grupelor funcționale.

Identificarea noilor compuși de origine naturală cu proprietăți relevante. Studiul activității fungicide, antimicrobiene, antioxidante și citotoxice.

Identificarea aplicațiilor noilor compuși obținuți din sursele naturale în formă nativă sau modificată chimic. Testarea *in vitro* și *in vivo* a extractelor selectate din sursele vegetale. Studiul citotoxicității, viabilității, toxicității actute și toxicității cronice. Standarizarea produselor extractive şi elaborarea documentaţiei tehnice de normare pentru formele farmaceutice din materie primă autohtonă.

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

În urma **cercetărilor realizate în primul an** al proiectului au fost obținute o serie de 12 extracte din 5 surse vegetale locale care reprezintă deșeuri ale producției industriale (levănțica, mărul, cătina albă, floarea soarelui și molidul). Au fost utilizate metode de extracție care permit de a atinge un randament maxim de extracție cu un impact minim asupra mediului ambiant. Rezultatele cele mai bune a prezentat extracția cu solvenți în câmp de ultrasunet. Ajustarea condițiilor de extracție a permis optimizarea randamentului și îmbogățirea selectivă a componenței cu compuși polifenolici sau terpenici. Utilizarea amestecurilor eutectice profunde a permis extracția selectivă a ligninei naturale extra pure. Potențialul de utilizare a produselor extractive a fost demonstrat prin identificarea în acestea a compușilor cu activitate biologică cunoscută (terpenoide, polifenoli, flavonoide), dintre care 3 compuși individuali au fost izolați în stare pură.

În baza compușilor terpenici disponibili local la scară industrială a fost sintetizat un șir de acizi organici din seriile di- sesqui- și monoterpenice (Figura 1), majoritatea dintre care au servit ca substraturi pentru conjugarea grupelor funcționale heteroatomice cu azot și sulf.

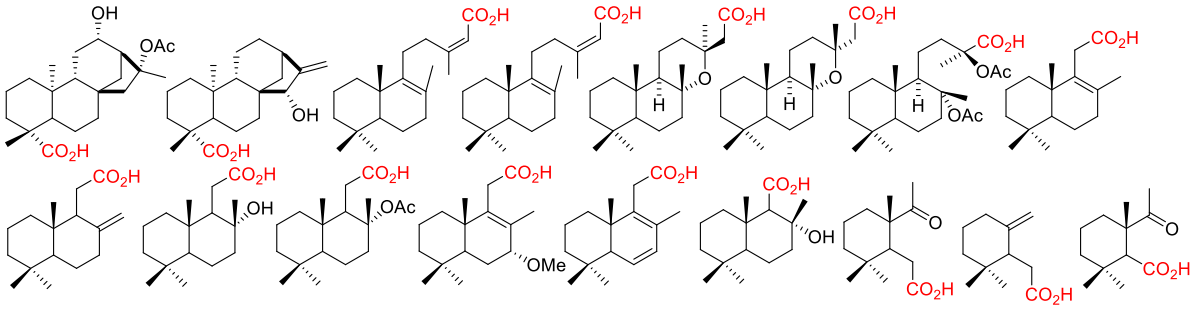


**Figura 1**. Acizii terpenici obținuți sintetic în cadrul proiectului.

Din această serie menționăm sinteza a 7 compuși terpenici noi (Figura 2) funcționalizați cu grupe amidă, tioamidă, benzotiazolinică și tiolactamică, care datorită originii naturale pot prezenta activități biologice selective cu impact în diverse aplicații terapeutice. Pentru a evalua potențialul aplicativ, compușii de sinteză noi obținuți au fost înaintați spre testarea avansată a activității biologice.

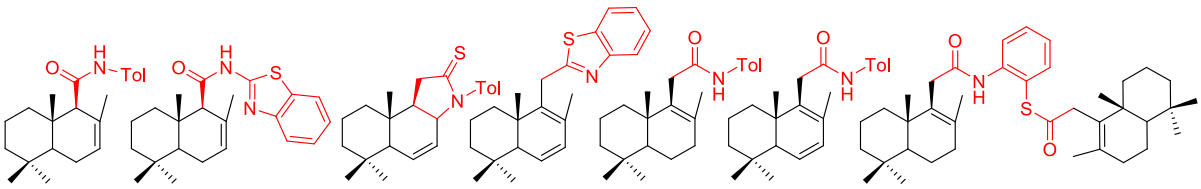


**Figura 2**. Hibrizi moleculari cu fragmente de amide, tioamide, benzotiazoline și tiolactame.

A fost realizată sinteza a unui șir de compuși diterpenici cu structură *ent*-kauranică funcționalizați, dintre care majoritatea au demonstrat activitate citotoxică relevantă față de câteva linii tumorale (Figura 3).

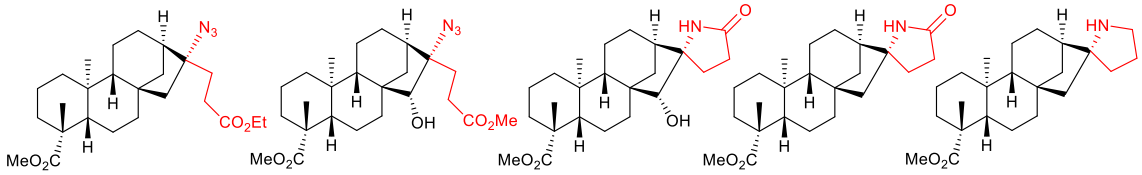


**Figura 3**. Derivați *ent*-kauranici cu activitate antitumorală.

Toxicitatea a 9 mostre de compuși extractivi și a produșilor de sinteză a fost evaluată preliminar utilizând teste rapide *in vitro*, ce a permis selectarea candidaților pentru utilizarea în calitate de nutraceutice (toxicitate joasă) sau în studiul citotoxicității pe celule tumorale (toxicitate înaltă).

**Pe durata anului al doilea** al proiectului a fost realizat un studiu comparativ al separării claselor principale de metaboliți secundari din deșeurile de cultivare a lavandei. 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. 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.

Din scoarța de molid și semințele de struguri au fost obținute mostre de lignină care au fost supuse ozonizării în scopul modulării proprietăților adsorbtive 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 oleanolic, pomolic și ursolic 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 elaborată o metodă de sinteză a derivaților terpenici hibrizi 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 (Figura 4).

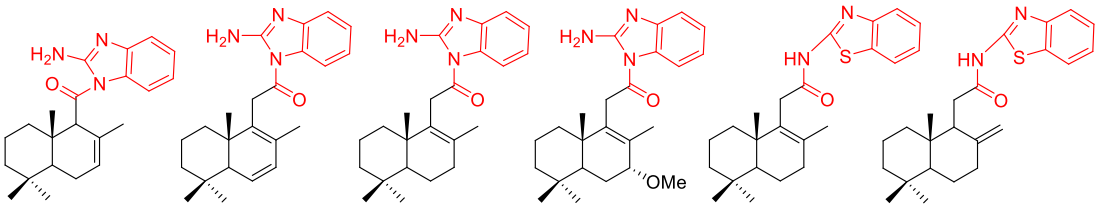


**Figura 4**. Hibrizi moleculari cu fragmente de aminobenzimidazol și aminobenzotiazol.

A fost elaborată o metodă selectivă de sinteză a epimanoiloxidului din sclareolul de origine locală. Transformările radicalice au condus la sinteza unei serii de derivați funcționalizați ai manoiloxidului și epimanoiloxidului (Figura 5).

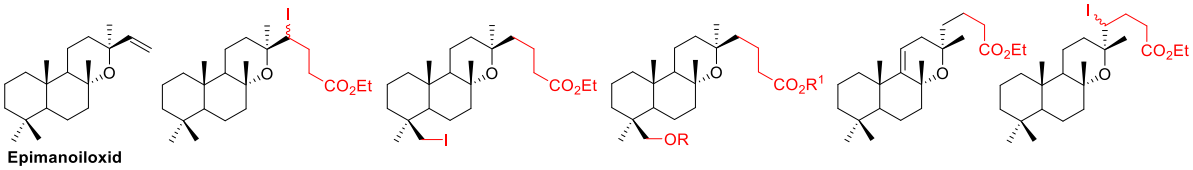
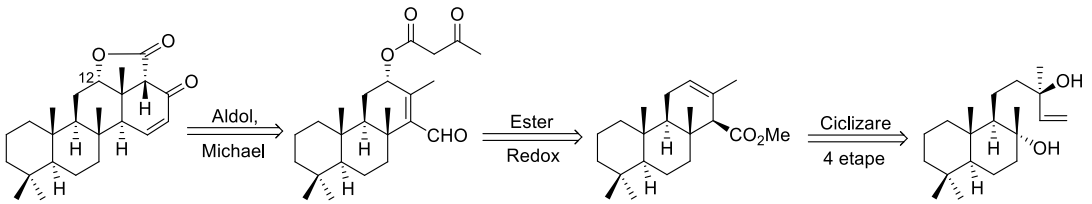



**Figura 5**. Derivați funcționalizați ai manoiloxizilor.

A fost elaborată o schemă eficientă de sinteză a derivaților sesterpenici scalaranici cu grupe funcționale oxigenate (Schema 1).




**Schema 1.** Sinteza compușilor scalaranici funcționalizați.

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.

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 proprietetea 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 au fost incluse în experimentele *in vivo* la etapele ulterioare a proiectului.

**Pe durata anului al treilea** al proiectului a fost realizat un studiu analitic al extractelor obținute din deșeuri de măr, lavandă și cătină albă. In extractele de măr în baza metodelor HPLC și qRMN a fost determinat conținutul acizilor triterpenici oleanolic, pomolic și ursolic. Astfel a fost demonstrată fezabilitatea obținerii extractelor îmbogățite cu acești componenți în cantități de peste 50%, ceea ce permite de a le propune in calitate de ingrediente în preparate nutraceutice. În extractele de lavandă a fost determinată cantitatea acizilor triterpenici și a acidului rosmarinic (qRMN), conținutul total de compuși polifenolici (Folin-Ciocâlteu) și flavonoide ($AlCl_3$), activitatea antioxidantă (DPPH, ABTS) și citotoxicitatea (MTT, fibroblaste), identificându-se fracțiile cele mai relevante din punct de vedere a proprietăților studiate.

Extractul integral din inflorescențe de lavandă a fost supus studiilor preclinice *in vivo* pentru a determina toxicitatea acută, demonstrând perspectiva utilizării acestui produs în calitate de aditiv alimentar cu efect antioxidant. În extractele de cătină albă a fost determinată cantitatea totală de compuși fenolici și flavonoide, activitatea antioxidantă și citotoxicitatea.

Extractele de lavandă și cătină albă care au demonstrat un efect relevant de stimulare a dezvoltării fibroblastelor au fost studiate în teste preclinice *in vivo* în calitate de remedii a plăgilor prin combustie, demonstrând o activitate sporită. Pentru derularea studiilor preclinice *in vivo* au fost preparate două preformulări farmaceutice compatibile cu administrarea topică și introgastrală.

Din două deșeuri agricole (floarea soarelui și tutun) au fost extrași o serie de compuși terpenici individuali, care au fost folosiți pentru sinteza unor diterpenoide naturale *ent*-kauranice (din acidul *ent*-trahilobanoic), iar solanesolul extras din reziduurile de tutun urmează a fi studiat în procesele radicalice, precum și înaintat pentru comercializare în scopuri de cercetare.

O serie din 5 acizi cu structură drimanică și homodrimanică au fost cuplați cu *o*-fenilendiamina sau aminobenzimidazolul formând amidele respective (Figura 6).

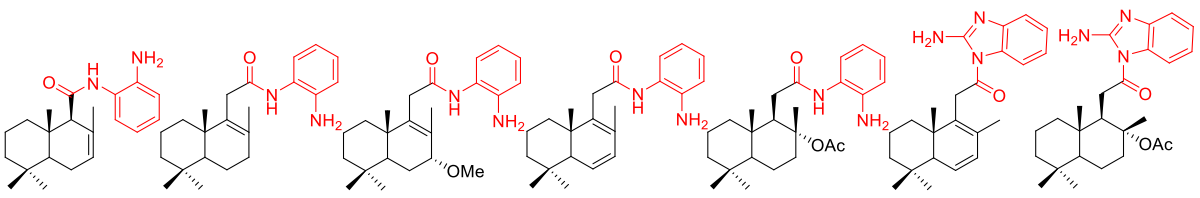



**Figura 6**. Amide drimanice și homodrimanice cu *o*-fenilendiamina.

Acestea au fost studiate în continuare în calitate de substraturi pentru sinteza compușilor terpenici cu fragmente benzimidazolice. Doi compuși cu structură mixtă homodrimanică-benzimidazolică au fost obținuți și înaintați spre testări ale activității antimicrobiene.

A fost demonstrată o sinteză scurtă a acizilor naturali *ent*-gomerici. În baza acizilor *ent*-gomerici, precum și a altor acizi cu structură labdanică au fost sintetizate o serie de acilguanidine care au demonstrat activitate antibacteriană cu spectru larg de acțiune și efect sinergistic în comun cu antibioticele cunoscute (Figura 7).

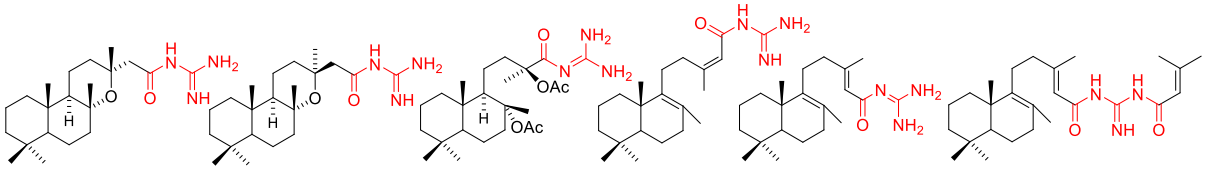


**Figura 7**. Acilguanidine cu structură labdanică.

A fost realizată reacția de carboazidare radicalică pe 3 substraturi, inclusiv *epi*-manoiloxid, albicanol și albicanilacetat. Produșii de reacție care reprezintă azide au fost izolați, iar structura lor a fost demonstrată în baza datelor spectrale. Azida derivată din *epi*-manoiloxid a fost transformată în gama lactam prin reacție de hidrogenizare și lactamizare spontană (Figura 8).

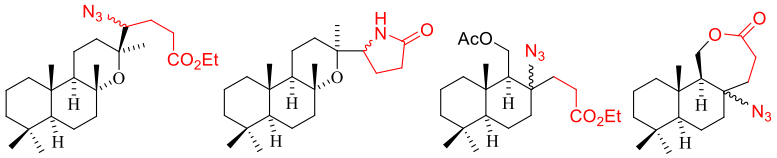


**Figura 8**. Azide cu structură labdanică și drimanică.

Modificarea structurală a azidelor obținute și studiul activității biologice a compușilor rezultanți urmează a fi realizate în parteneriat cu colaboratori din centrele de cercetare din UE (Belgia, Italia).

A fost studiată modificarea chimică a 5 uleiuri volatile prin intermediul reacțiilor de fotooxidare sensibilizată, urmate de reducere și esterificare. Separat a fost supus tionilării uleiul volatil de coriandru, folosind reagentul Lawesson. Uleiurile modificate au fost înaintate la studii ale activității antimicrobiene.

**Pe durata ultimului an al proiectului** a fost realizată sinteza și studiul activității antibacteriene a noilor compuși cu structură hibridă, care includ scheletul homodrimanic, conjugat cu fragmente heterociclice de fenotiazină, 1,3,4-tiadiazol, aminobenzimidazol și benzimidazol (Figura 9).

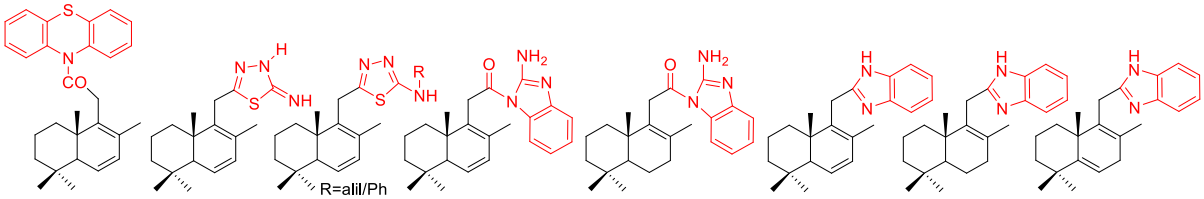



**Figura 9**. Compuși din seria homodrimanului conjugat cu fragmente heterociclice.

Studiile activității antimicrobiene a compușilor noi obținuți a pus în evidență potențialul de utilizare a derivaților 1,3,4-tiadiazolului, aminobenzimidazolului și fenilendiaminei care au

demonstrat valori sub-micromolare a concentrației minime inhibitorii. În baza acestor rezultate a fost înaintată o cerere de brevet de invenție.

Studiul activității antimicrobiene a acilguanidinelor prenilate a fost realizat în colaborare cu Institutul de Chimie Biomoleculară și Universitatea Federico II din Napoli. În rezultat a fost relevată o acțiune largă de inhibare a bacteriilor gram pozitive, gram negative și a fungiilor de către acilguanidinele derivate din acizii *ent*-gomeric și *ent*-epigomeric. Acestea au demonstrat de asemenea o acțiune sinergistică față de activitatea antimicrobiană a oxacilinei și voriconazolului. Descoperirea activității antimicrobiene a acilguanidinelor prenilate a condus la înaintarea unei cereri de brevet de invenție.

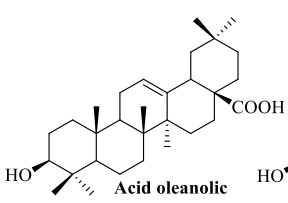
A fost studiată cinetica procesului de autooxidare a unor uleiuri esențiale industriale (salvie, lavandă, coriandru), componența uleiului degradat și proprietățile lui biologice. Rezultatele testelor *in vitro* și *in vivo* de activitate antifungică, antibacteriană, antioxidantă și insecticidă a probelor de ulei volatil adulterate, modificate chimic și a fracțiilor derivate din deșeurile de salvie au demonstrat proprietățile antifungice și antibacteriene la forma oxidată a uleiului volatil de coriandru.

Analiza deșeurilor de la producția industrială a sclareolului a permis identificarea a peste 100 componenți individuali, fapt care deschide calea spre elaborarea unor produselor finite de îngrijire, în colaborare cu partenerii industriali „Viorica S.A.” și „Molsalvia S.A.”.

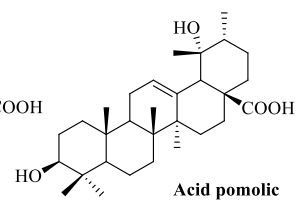
Experimentele preclinice de evaluare a efectului de remediere a leziunilor termice a extractelor vegetale au fost urmate de studiul histologic. Pentru două extracte studiate a fost demonstrat un efect avansat de remediere, comparativ cu preparatul de referință Levomicol®.

A fost realizată testarea toxicității cronice a suspensiilor apoase de extracte de lavandă conform normelor OCDE/NNOEA. La examenul macroscopic al organelor interne ale animalelor modificări vizibile nu s-au depistat. Pentru doza de 500 mg/kg parametrii proteici și hepatici nu au demonstrat schimbări semnificative. Administrarea dozei de 1000 mg/kg a condus la o micşorare a nivelului proteinelor totale şi de majorare a ureei şi creatininei.

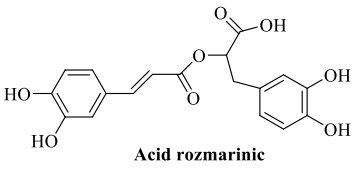
A fost realizată determinarea calitativă și cantitativă a acizilor organici oleanolic, pomolic, rosmarinic și ursolic în extractele de plante *Lamiaceae*, inclusiv lavandă, salvie, mentă, melisă, oregano, rosmarin. S-a propus de a utiliza metoda de rezonanță magnetică nucleară cantitativă, care a dat o serie de avantaje față de metoda HPLC. Standardizarea extractelor de lavandă și cătină albă a inclus și determinarea conținutului total de compuși fenolici, flavonoidelor și activității antioxidante (DPPH/ABTS).



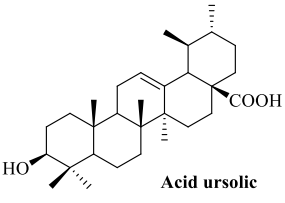
Acid oleanolic



Acid pomolic



Acid rozmarinic



Acid ursolic

A fost produsă o partidă pilot de suplimente alimentare cu extract de lavandă, care a fost pregătită pentru înregistrarea de către Agenția Națională de Sănătate Publică în colaborare cu agenții economici din domeniul producției farmaceutice.

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

*Impactul științific*

- Organizarea în două ediții a seminarului științific cu participare internațională „Noi frontiere în chimia compușilor naturali”
- Determinarea cantitativă a acidului pomolic și demonstrarea conținutului relevant a acestui compus biologic activ în deșeurilor vegetale de lavandă.
- Determinarea cantitativă a acidului rosmarinic și a acizilor triterpenici în plantele *Lamiaceae*.
- Obținerea concentratelor de acizi triterpenici biologic activi din deșeurile vegetale de lavandă și șrot de mere.
- Demonstrarea potențialului de utilizare a uleiurilor esențiale adulterate în calitate de mijloace cu efect antimicrobian.
- Lărgirea diversității moleculare a derivaților homodrimanici prin conjugarea la scheletul terpenic a fragmentelor heteroatomice cu azot, inclusiv grupe funcționale amide și tioamide, heterocicluri benzotiazolinic, tiolactamic, aminobenzotiazolic, aminobenzimidazolic, benzimidazolic, fenotiazinic și 1,3,4-tiadiazolic. Demonstrarea convingătoare a potențialului de activitate biologică a noilor hibrizi moleculari.
- Demonstrarea fezabilității reacțiilor de carboazidare a substratelor *ent*-kauranice și drimanice și a citotoxicității relevante a produșilor cu grupe funcționale azide, lactame și pirolidine.
- Demonstrarea activității antimicrobiene de spectru larg a derivaților acilguanidinici prenilați. Descoperirea efectului sinergistic cu acțiunea antibioticelor de generații precedente, fapt care promovează prenilguanidinele în calitate de mijloace în terapia combinată.

*Impactul social*

- Noi perspective pentru micile afaceri legate de valorificarea deșeurilor agricole pentru producerea extractelor biologic active și produselor derivate – suplimente alimentare, produse farmaceutice și de îngrijire.
- Integrarea studenților în realizarea tezelor de licență, masterat și doctorat. În perioada proiectului au fost susținute 2 teze de doctorat, și doi studenți doctoranzi sunt în etapa de finalizare a tezelor. Laboratorul „Chimie a Compușilor Naturali și Biologic Activi” a găzduit 10 studenți de la universitățile din Moldova pentru realizarea tezelor de licență și 6 studenți au realizat tezele de masterat. Un student de la Universitatea Strasbourg a fost acceptat pentru realizarea practicii științifice.

*Impactul economic*

- Oportunitatea comercializării drepturilor de autor a proprietății intelectuale.

- Utilizarea metodelor analitice specifice studiului compușilor naturali în domenii adiacente în baze contractuale. În total în perioada derulării proiectului au fost acordate servicii contra plată în sumă de 153500 lei.

**6. 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 Cole-Parmer® MP-250, 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 disponbil 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".

**7. Colaborare la nivel național/ internațional în cadrul implementării proiectului (după caz)**

*Colaborare la nivel național*

- 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 Sistematică Moleculară și Filogenetică;
- Institutul de Chimie, Laboratorul Chimie Ecologică;
- Institutul de Chimie, Laboratorul Chimie Coordinativă;
- Institutul de Chimie, Laboratorul Chimie Fizică și Cuantică;
- Agenți economici: Termoelectrica SA (Chișinău), CPL GmbH (Germania), ARVI Invest SRL (Chișinău), Molsalvia SA (Cimișlia), producători mici de uleiuri esențiale (>10).

*Colaborare la nivel internațional*

- Universitatea „A.I. Cuza", Iași, România;
- Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni", Iași, România;
- Institutul Național ICSI Rm. Vâlcea, România;
- Universitatea București, Măgurele, România;
- Institutul Național INCDFIN Horia Hulubei Măgurele, România;

- Laboratorul metropolitan de microbiologie T.A.B.O.R., Iași, România;
- Institutul Unificat de Cercetări Nucleare, Dubna, Rusia;
- Institutul de Chimie Biomoleculară, Napoli, Italia;
- Universitatea din Napoli "Frederico II", Italia;
- Universitatea Berna, Elveția;
- Universitatea Catolică Leuven, Institutul REGA, Belgia;
- Universitatea din Napoli „Federico II", Departamentul de Farmacie;
- Proiectul COST CA22102 – parteneri din 29 țări UE.

**8. Dificultățile în realizarea proiectului**

Dificultăți majore în realizarea proiectului au fost cauzate în primul rând de eliberarea surselor financiare cu întârziere pentru achiziționarea reactivelor și materialelor necesare lucrului experimental.

De asemenea, în același context, procedurile extrem de anevoioase de achiziții au reținut și mai mult aprovizionarea cu materialele necesare. Astfel, chiar și în 2023 livrările materialelor necesare pentru realizarea unor activități planificate în cadrul proiectului a fost efectuată în luna decembrie. Aplicarea procedurii de achiziții curente pentru sume mici (<100 mii lei) reprezintă o măsură insuficient argumentată, care urmează a fi re-evaluată în modul cel mai urgent de către factorii de decizie.

Din cauza restricțiilor impuse de pandemia Covid-19 au fost anulate o serie de evenimente de mobilitate a cercetătorilor, inclusiv conferințe internaționale și naționale, ceea ce a împiedicat diseminarea rezultatelor proiectului. Bugetul planificat pentru aceste activități a fost redirecționat spre achiziția reactivelor și materialelor. Efectul la nivel local a fost minimizat prin măsuri preventive în cadrul instituțiilor partenere și utilizarea flexibilă a lucrului la distanță. În perioada de referință 3 membri ai echipei proiectului au fost contaminați cu virusul Covid-19 și au suportat tratamentul la domiciliu.

În anul 2022 finanțarea proiectului a fost indirect diminuată în urma majorărilor de salariu, care nu au fost compensate de fonduri alocate din partea Ministerului Finanțelor. Pentru anul 2023 la fel nu au fost compensate majorările salariale. Din această cauză, multe din activitățile legate de diseminarea rezultatelor proiectului (deplasări, participare la conferințe internaționale, saloane și expoziții de invenții) au fost afectate.

**9. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de publicații**

A se vedea anexa 2.

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

*N/A*

**11. Aprecierea și recunoașterea rezultatelor obținute în proiect (premii, medalii, titluri, alte aprecieri).**

1. KULCIŢKI, V., GÎRBU, V., PRUTEANU, E., RENAUD, Ph., DAELEMANS, D., MOLLO, E., DEFRANOUX, F., UNGUR, N. Prezentare menționată cu diplomă de participare și medalie de aur. European Exhibition of Creativity and Innovation Euroinvent, 12-th Edition, Iasi, 23 May **2020**.

2. MORARESCU O. Diploma de Onoare a 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**.
3. ARÎCU, A., CIOCÂRLAN, A., LUNGU, L., BLAJA, S., VORNICU, N. Prezentare menționată cu diplomă de participare și medalie de aur. Salonul internațional de invenții și inovații „TRAIAN VUIA" ediția a VII-a, Timișoara, 06-08 octombrie **2021**.
4. KULCIŢKI, V., GÎRBU, V., PRUTEANU, E., RENAUD, PH., DAELEMANS, D., UNGUR, N. Prezentare menționată cu diplomă de participare și medalie de aur. Salonul internațional de invenții și inovații „TRAIAN VUIA" ediția a VII-a, Timișoara, 06-08 octombrie **2021**.
5. ARÎCU, A., LUNGU, L., CIOCÂRLAN, A., BLAJA, S., VORNICU, N. Prezentare menționată cu diplomă de participare și medalie de aur, EIS „INFOINVENT", ediția a XVII-a, Chișinău, 17-20 noiembrie **2021**.
6. KULCIŢKI, V., GÎRBU, V., PRUTEANU, E., RENAUD, PH., DAELEMANS, D., MOLLO, E., DEFRANOUX, F., UNGUR, N. Prezentare menționată cu diplomă de participare și medalie de aur, EIS „INFOINVENT", ediția a XVII-a, Chișinău, 17-20 noiembrie **2021**.
7. KULCIŢKI, V., GÎRBU, V., PRUTEANU, E., RENAUD, Ph., DAELEMANS, D., UNGUR, N. Prezentare menționată cu diplomă de participare și medalie de aur, Expoziția Europeană de Creativitate și Inovare Euroinvent 2022, ediția 14, Iasi, Romania, 26-28 Mai **2022**.
8. KULCIŢKI, V. Diplomă de recunoștință și apreciere a contribuției fundamentale la dezvoltarea științei și pentru rezultate remarcabile în formarea doctoranzilor. USM, 29 septembrie **2022**.
9. ARICU, A., LUNGU, L., CIOCARLAN, A., BLAJA, S., VORNICU, N. Prezentare menționată cu diplomă de participare și medalie de aur, 15th European Exhibition of Creativity and Innovation Euroinvent, Iasi, 11-13 May **2023**.
10. BLAJA, S., ARICU, A. Diploma de laureat al Concursului Național „Teza de doctorat de excelență a anului 2022" și premiul „Pavel Vlad", ANACEC, 26 mai **2023**.
11. KULCIŢKI, V., GÎRBU, V., PRUTEANU, E., RENAUD, PH., DAELEMANS, D., UNGUR, N. Prezentare menționată cu diplomă de participare și medalie de aur, salonul internațional de invenții și inovații „TRAIAN VUIA" ediția a IX-a, Timișoara, 15-17 iunie **2023**.
12. LUNGU L., CIOCÂRLAN A., CUCICOVA C., BLAJA S., ARÎCU A., VORNICU N. Prezentare menționată cu diplomă de participare și medalie de aur, expoziția internațională specializată INFOINVENT" ediția a XVIII-a, Chișinău, 22-24 noiembrie **2023**.
13. KULCIŢKI, V., GÎRBU, V., PRUTEANU, E., RENAUD, Ph., DAELEMANS, D., UNGUR, N. Prezentare menționată cu diplomă de participare și medalie de argint, expoziția internațională specializată INFOINVENT" ediția a XVIII-a, Chișinău, 22-24 noiembrie **2023**.
14. KULCIŢKI, V. Medalia Academiei de Științe a Moldovei „Nicolae Milescu-Spătarul", decembrie **2023**.

**12. Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute în proiect în mass-media:**

- Menținerea paginii proiectului în rețeaua Facebook: @LCCNBA.

**13. Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate pe parcursul anilor 2020-2023 de membrii echipei proiectului:**

1. GÎRBU, Vladilena. Sinteza derivaților polifuncționalizați prin intermediul reacțiilor radicalice și cationice / Teză de doctorat / Conducător științific Veaceslav KULCIȚKI.
2. BLAJA, S. Sinteza dirijată şi studiul activităţii antimicrobiene a unor compuşi norlabdanici polifuncţionalizaţi / Teză de doctorat / Conducător științific Aculina ARÎCU.

**14. Materializarea rezultatelor obținute în proiect (cu specificarea aplicării în practică)**

Partidă pilot de suplimente alimentare cu extract de lavandă pregătită pentru înregistrarea de către Agenția Națională de Sănătate Publică.

**15. Informație suplimentară referitor la activitățile membrilor echipei**

- *Membru/președinte al comitetului organizatoric/științific, al comisiilor, consiliilor științifice de susținere a tezelor*

  - Dr. hab. Aculina ARÎCU / Comisia de doctorat pentru susținerea publică a tezei de doctor / 14 mai 2020 / Președinte al comisiei.
  - Dr. Alexandru CIOCÂRLAN / Comisia de doctorat pentru susținerea publică a tezei de doctor / 14 mai 2020 / Membru al comisiei.
  - 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. Nicon UNGUR / Comisia de Examinare a tezelor de licenţă şi de masterat la Universitattea de Stat din Tiraspol (sediul Chișinău) / 08-11 iunie 2021 / Președinte al Comisiei.
  - Dr. hab. Veaceslav KULCIȚKI / Comisia de doctorat pentru susținerea publică a tezei de doctor / 05 mai 2022 / Președinte al comisiei.
  - Dr. hab. Aculina ARÎCU / Comisia de doctorat pentru susținerea publică a tezei de doctor / 05 mai 2022 / Membru al comisiei.
  - Dr. hab. Aculina ARÎCU / Membru al Comitetului de Organizare al Conferinței internaționale „Ecological and environmental chemistry 2022” 7th Edition, Chisinau, Moldova, 3-4 Martie 2022.
  - Dr. hab. Aculina ARÎCU / Membru al Comitetului de Organizare al Conferinței Naționale cu participare Internațională “Life sciences in the dialogue of generations: connections between universities, academia and business community”, Chișinău, Moldova, 29-30 Septembrie 2022.
  - Dr. hab. Aculina ARÎCU / Organizarea ceremoniei de inaugurare a plăcii comemorative a regretatului profesor universitar Pavel Vlad, doctor habilitat în

științe chimice, eminent savant, specialist ilustru în domeniul chimiei compușilor naturali, academician al Academiei de Științe a Moldovei. 02 iunie 2022, Institutul de Chimie.

- Dr. hab. Aculina ARÎCU / Preşedinte al Comisiei de Stat pentru evaluarea tezelor de licenţă și de master a studenţilor de la Facultatea de Chimie şi Tehnologie Chimica a USM pentru anul de studii 2021-2022, 6-7 iunie 2022.
- Dr. hab. Aculina ARÎCU / Seminar științific cu participare internațională „Noi Frontiere în Chimia Compușilor Naturali" / 12 octombrie 2023 / Președinte al Comitetului de Organizare
- Dr. hab. Veaceslav KULCIȚKI / Seminar științific cu participare internațională „Noi Frontiere în Chimia Compușilor Naturali" / 12 octombrie 2023 / Co-președinte al Comitetului de Organizare.

➢ *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. Nicon UNGUR / Chemistry Journal of Moldova (cat. A) / membru al Colegiului de Redacție
- Dr. hab. Nicon UNGUR / Studia Univesitatis Moldaviae. Seria Ştiinţe reale şi ale naturii (cat. B) / membru al Colegiului de Redacție

**16. Recomandări, propuneri.**

- Elaborarea metodelor analitice rapide de determinare a acizilor organici majoritari în extractele vegetale de lavandă și măr a permis de a recomanda izolarea preparativă a unor metaboliți secundari cu potențial comercial din deșeurile agricole disponibile la nivel local.
- Sinteza compușilor terpenici cu fragmente benzimidazolice poate fi realizată ușor la acilarea 2-aminobenzimidazolului la atomul de azot imidazolic cu cloranhidridele respective, iar activitatea biologică a structurilor hibride rezultante reprezintă un câmp larg de valorificare.
- Diversitatea moleculară a uleiurilor volatile și reactivitatea relevantă a componenților principali permite de a elabora transformări sintetice simple cu scopul generării grupelor funcționale cu proprietăți relevante în context fitoprotector și sanitar.
- Acilguanidinele cu fragmente terpenice posedă un spectru larg de activitate antimicrobiană și pot fi recomandate pentru studii în calitate de agenți alternativi terapiei combinate cu antibiotice.
- Lipsa toxicității acute a extractului de lavandă permite recomandarea utilizării acestuia în calitate de aditiv alimentar cu proprietăți antioxidante relevante. Este văzută ca extrem de oportună influența acestui extract asupra unui spectru mai larg de dereglări fiziologice legate de stresul oxidativ celular.
- În perspectiva îmbuinătățirii procedurilor de management a proiectelor prin concurs finanțate de ANCD se recomandă: o flexibilitate mai largă în repartizarea bugetului, în limitele a 5% din valoarea anuală a proiectului, permisiunea 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).

- Se recomandă extinderea studiilor acilguanidinelor prenilate în mod sistematic, cu aplicarea fragmentelor terpenice din clasa derivaților inferiori și superiori, identificarea mecanismului de acțiune precum și lărgirea șirului de teste ale activității biologice.

## 17. Concluzii

- Potențialul de utilizare a produselor extractive a fost demonstrat prin identificarea în acestea a compușilor cu activitate biologică cunoscută (terpenoide, polifenoli, flavonoide), care odată izolați în stare pură pot servi pentru standardizarea extractelor vegetale cu scopul aplicațiilor practice.
- Elaborarea metodelor analitice rapide de determinare a acizilor organici majoritari în extractele vegetale de *Lamiaceae* deschide calea spre o lărgire a colaborării cu cercetătorii din domeniul ameliorării soiurilor de plante aromate (menta, melisa, oreganul, rosmarinul) și promovarea lor în businessul agricol.
- Sinteza compușilor terpenici modificați cu heteroatomi sau conjugați cu fragmente heterociclice reprezintă o cale sigură de identificare a noilor derivați terpenici cu activitate antimicrobiană și citotoxică. Studiul proprietăților antioxidante ale acestor derivați la fel reprezintă un potențial de aplicare practică. Dezvoltarea cercetărilor acestor derivați poate fi realizată în cadrul proiectului instituțional ulterior.
- Utilizarea testelor de citotoxicitate pe culturi celulare ușor disponibile reprezintă un instrument eficient în selectarea candidaților pentru utilizarea în calitate de nutraceutice (toxicitate joasă) sau în studiul citotoxicității pe celule tumorale (toxicitate înaltă).
- Descoperirea proprietăților antimicrobiene ale uleiurilor volatile oxidate permite de a propune utilizări alternative în context fitoprotector și sanitar a uleiurilor esențiale adulterate, care nu pot fi comercializate conform destinației de bază.
- Lipsa toxicității cronice a extractului de lavandă impune promovarea activă a suplimentelor alimentare elaborate în baza acestui produs. Se recomandă studiul influenței acestui extract asupra unui spectru mai larg de dereglări legate de stresul oxidativ celular (inclusiv neurologice).
- Rezultatele pozitive demonstrate de extractele de lavandă și cătină albă în remedierea combustiilor sugerează promovarea studiilor clinice.

Conducătorul de proiect _____ KULCIȚKI Vaceslav

Data: 10 ianuarie 2024

LȘ

Anexa nr. 1

**Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect perioada 2020-2023 (obligatoriu)**

Noi substanțe cu potențial preventiv și terapeutic în baza compușilor naturali de origine vegetală și a metodelor moderne de sinteză organică

**Cifrul proiectului _20.80009.8007.03_**

**RO**

A fost realizat studiul fitochimic al produselor vegetale extractive. Materii vegetale colectate, deșeuri: levănțică, floarea soarelui, măr, cătină albă, tutun, molid. Plante din cultură: mentă, melisă, rosmarin, oregan, salvie. Substanțe identificate: acizi oleanolic, ursolic, pomolic, rosmarinic, *ent*-kaurenoic, *ent*-trahilobanoic, *ent*-15-angeloiloxikaurenoic, solanesol, polifenoli, flavonoide. A fost realizată extracția metaboliților importanți, utilizând o procedură neconvențională de extracție la iradiere cu ultrasunet. Au fost descoperite cantități majore de acidul pomolic în extractele de lavandă și șrot de măr și acidului rosmarinic în plantele *Lamiaceae*. S-au elaborarea scheme eficiente de fracționare și izolare preparativă a compușilor de interes din sursele studiate.

A fost realizată sinteza compușilor norlabdanici, homodrimanici, drimanici și iononici la degradarea oxidativă a sclareolului, inclusiv sinteza selectivă a manoiloxizilor și acizilor *ent*-gomerici care reprezintă compuși naturali. Au fost aplicate procese radicalice pentru sinteza derivaților terpenici funcționalizați cu grupe azide, lactame și pirolidine la carboazidarea radicalică a compușilor diterpenici și sesquiterpenici. Au fost realizate transformări bazate pe conversia grupelor funcționale pentru sinteza acilguanidinelor prenilate, sesterpenoidelor scalaranice funcționalizate în ciclurile C și D, derivaților terpenici cu structură hibridă terpenică și fragmente de amide și tioamide, heterocicluri benzotiazolinic, tiolactamic, aminobenzotiazolic, aminobenzimidazolic, benzimidazolic, fenotiazinic și 1,3,4-tiadiazolic.

Au fost realizate studiile activității fungicide și antimicrobiene a compușilor hibrizi terpenici-heterociclici, testările activității fungicide a uleiurilor esențiale oxidate, testările activității antimicrobiene și sinergistice a acilguanidinelor prenilate. Au fost realizate studiile activității citotoxice față de o serie de celule tumorale a compușilor diterpenici cu schelet *ent*-kauranic funcționalizați cu azide, amine, lactame, pirolidine. A fost realizată testarea activității de stimulare a multiplicării celulare a culturilor de fibroblaste și celule stem mesenchimale aunei serii de extracte vegetale obținute în cadrul proiectului. A fost realizată testarea activității antioxidante amajorității extractelor vegetale obținute în cadrul proiectului precum și a produșilor de aurooxidare a uleiurilor esențiale.

Experimentele de testare *in vivo* a produselor selectate din sursele vegetale au inclus studiul acțiunii de remediere a arsurilor în baza preformulărilor semisolide cu conținut de extracte de plante (4 mostre). A fost demonstrat efectul de remediere a arsurilor în baza studiilor histologice. A fost studiată acțiunea insecticidă a uleiurilor esențiale modificate chimic prin tionilare și oxidare. A fost realizat studiul toxicitatii cronice și acute, demonstrându-se lipsa toxicității la extractele de lavandă. Pentru a asigura standarizarea produselor extractive au fost realizate analiză cantitativă a acizilor triterpenici în extractul de lavandă și măr prin metoda qRMN, analiză cantitativă a acizilor triterpenici și a acidului rosmarinic în extractele de *Lamiaceae* prin metoda qRMN, analiza conținutului total de compuși fenolici în extractele de lavandă și cătină albă, analiza conținutului de flavonoide în extractele de lavandă și cătină albă.

Anexa nr. 1

**Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect perioada 2020-2023 (obligatoriu)**

Noi substanțe cu potențial preventiv și terapeutic în baza compușilor naturali de origine vegetală și a metodelor moderne de sinteză organică

**Cifrul proiectului _20.80009.8007.03__**

**EN**

The phytochemical study of extractive plant products was carried out. Collected plant material, waste: lavender, sunflower, apple, sea buckthorn, tobacco, spruce. Cultivated plants: mint, lemon balm, rosemary, oregano, sage. Identified substances: oleanolic, ursolic, pomolic, rosmarinic, *ent*-kaurenoic, *ent*-trachylobanoic, ent-15-angeloyloxykaurenoic acids, solanesol, polyphenols, flavonoids. Extraction of important metabolites was performed using a non-conventional ultrasound extraction procedure. Major amounts of pomolic acid were found in lavender and apple pomace extracts and rosmarinic acid in *Lamiaceae* plants. Efficient fractionation schemes and preparative isolation of the compounds of interest from the studied sources were developed. The synthesis of norlabdanic, homodrimanic, drimanic and ididonic compounds from the oxidative degradation of sclareol was carried out, including the selective synthesis of manoyloxides and *ent*-gomeric acids which represent natural compounds. Radical processes for the synthesis of terpene derivatives functionalized with azide, lactam and pyrrolidine groups have been applied to the radical carboazidation of diterpene and sesquiterpene compounds. Transformations based on the conversion of functional groups were carried out for the synthesis of prenylated acylguanidines, scalarane sesterterpenoids functionalized in C and D rings, terpenic derivatives with terpene hybrid structure and amide and thioamide fragments, benzothiazolinic, thiolactamic, aminobenzothiazolic, aminobenzimidazolic, benzimidazolic, phenothiazinic and 1,3,4-thiadiazole heterocycles. The fungicidal and antimicrobial activity studies of terpenic-heterocyclic hybrid compounds, the fungicidal activity tests of oxidized essential oils, the antimicrobial and synergistic activity tests of prenylated acylguanidines were carried out. The studies of the cytotoxic activity against a series of tumor cells of diterpenic compounds with an *ent*-kauranic skeleton functionalized with azides, amines, lactams, pyrrolidines were carried out. Testing of the activity of stimulating cell multiplication of fibroblast and mesenchymal stem cell cultures of the series of plant extracts obtained within the project was carried out. Testing of the antioxidant activity of most of the plant extracts obtained within the project as well as of the auto-oxidation products of the essential oils was carried out. *In vivo* testing experiments of selected products from plant sources included the study of burn wounds healing action based on semi-solid preformulations containing plant extracts (4 samples). The burn wound remedial effect has been demonstrated based on histological studies. The insecticidal action of essential oils chemically modified by thionylation and oxidation has been studied. The study of chronic and acute toxicity was carried out, demonstrating the lack of toxicity of lavender extracts. In order to ensure the standardization of extractive products, quantitative analysis of triterpenic acids in lavender and apple extract, quantitative analysis of triterpenic acids and rosmarinic acid in Lamiaceae extracts using the qNMR method, analysis of the total content of phenolic compounds in extracts of lavender and sea buckthorn, analysis of flavonoid content in lavender and sea buckthorn extracts have been performed.

Anexa nr. 2

**Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice**
**publicate pentru anii 2020-2023 în cadrul proiectului din Programul de Stat**

Noi substanțe cu potențial preventiv și terapeutic în baza compușilor naturali
de origine vegetală și a metodelor moderne de sinteză organică

**Capitole în monografii naționale/internaționale:**

1. ARICU, A., CIOCARLAN, A., LUNGU, L., CUCICOVA, C., BLAJA, S., SECARA, E., UNGUR N. Synthesis of Biologically Active Nitrogen and Sulfur-Containing Terpenoids. In: *Fundamental and Biomedical Aspects of Redox Processes*. IGI Global, **2023**, 369-399.
2. ARÎCU, A., KULCIŢKI, V., UNGUR, N. Sclareolul–materie primă sustenabilă pentru sinteza compușilor terpenici cu valoare adăugată înaltă. In: *Chimie ecologică: istorie și realizări: Academicianul Gheorghe Duca, 70 ani de la naștere.* Chișinău: **2022**, 86-113. ISBN 978-9975-159-05-0. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/164444.
3. 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 - Conferinţa Ştiinţifică Naţională cu participare Internaţională: „Materiale Avansate în Biofarmaceutică şi Tehnică”*, Chișnău, **2021**, 10-34.
4. UNGUR, N., MORARESCU, O. Sinteza dirijată a unor diterpenoide tetraciclice bioactive din acidul ent-kaur-16-en-19-oic. In: *Acad. A. Gulea - Conferinţa Ştiinţifică Naţională cu participare Internaţională: „Materiale Avansate în Biofarmaceutică şi Tehnică”*, Chișnău, **2021**, 294-313.

**Editor culegere de articole, materiale ale conferințelor naționale/internaționale**

1. ARÎCU, A., KULCIȚKI, V. eds. *New frontiers in natural product chemistry*. Scientific seminar with international participation, VI-th edition. Book of Abstracts. Chișinău, Institute of Chemistry, **2021**. DOI: https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021. IBN: https://ibn.idsi.md/ro/collection_view/1058
2. ARÎCU, A., KULCIȚKI, V. eds. *New frontiers in natural product chemistry*. Scientific seminar with international participation, VII-th edition. Book of Abstracts. Chișinău, Institute of Chemistry, **2023**. DOI: https://doi.org/10.19261/nfnpc.2023. IBN: https://ibn.idsi.md/ro/collection_view/2386

**Articole în reviste științifice**

*În reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS*

1. ANTOCI, V., CUCU, D., ZBANCIOC, Gh., MOLDOVEANU, C., MANGALAGIU, V., AMARIUCAI-MANTU, D., ARICU, A, MANGALAGIU I. I. Bis-(imidazole/benzimidazole)-pyridine derivatives: synthesis, structure and antimycobacterial activity. In: *Future Medicinal Chemistry*, Part XII, **2020**, 12(3), 207-222. https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0063 (**FI 4.2**).
2. MORARESCU, O., GRINCO, M., KULCIŢKI, V., BARBA, A., GARBUZ, O., GUDUMAC, V., GULEA, A., UNGUR, N. A straightforward synthesis of natural

oxygenated ent-kaurenoic acid derivatives. In: *Synthetic communications*, **2020**, 50. https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1821225 (**FI 2.1**).

3. ZINICOVSCAIA, I., GUNDORINA, S., VERGEL, C., GROZDOV, D., CIOCARLAN, A., ARICU, A., DRAGALIN, I., CIOCARLAN, N. Elemental analysis of Lamiaceae medicinal and aromatic plants growing in the Republic of Moldova using neutron activation analysis. In: *Phytochemistry Letters*. **2020**, 35, 119–127. https://doi.org/10.1016/j.phytol.2019.10.009 (**FI 1.7**).
4. LUNGU, L., CIOCARLAN, A., SMIGON, C., OZER, I., SHOVA, S., GUTU, I., VORNICU, N., MANGALAGIU, I., D'AMBROSIO, M., ARICU, A. Synthesis and evaluation of biological activity of homodrimane sesquiterpenoids bearing 1,3,4-oxadiazole or 1,3,4-thiadiazole units. In: *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2020**, 56(5), 578-585. https://doi.org/10.1007/s10593-020-02703-7 (**FI 1.5**).
5. ARICU, A., KUCHKOVA, K., SECARA-CUSHNIR, E., BARBA, A., UNGUR, N., VORNICU, N. Synthesis and antimicrobial activity of new drimane and homodrinane sesquiterpenoids with oxadiazole and thiadiazole fragments. In: *Chemistry of Natural Compounds*, **2020**, 56(4), 656-662. https://doi.org/10.1007/s10600-020-03115-x (**FI 0.8**).
6. 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. https://doi.org/10.19261/cjm.2020.791. IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/118145
7. 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. https://doi.org/10,3390/plants1091829 (**FI 4.5**).
   IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/138166
8. PRUTEANU, E., GÎRBU, V., UNGUR, N., PERSOONS, L., DAELEMANS, D., RENAUD, P., KULCIȚKI, V. Preparation of antiproliferative terpene-alkaloid hybrids by free radical-mediated modification of ent-kauranic derivatives. In: *Molecules*, **2021**, *26*(15), 4549. https://doi.org/10.3390/molecules26154549 (**FI 4.6**).
9. 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. https://doi.org/10.3390/foods10020267 (**FI 5.2**).
   IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/126448
10. MORARESCU, O., GRINCO, M., KULCIȚKI, V., SHOVA, S., UNGUR, N. *An Alternative Approach towards C-12* Functionalized Scalaranic Sesterterpenoids. Synthesis of 17-Oxo-20-norscalaran-12α,19-O-lactone. In: *Marine Drugs*, **2021**, 19(11), 636. https://doi.org/10.3390/md19110636 (**FI 5.4**).
11. PRUTEANU, E., TAPPIN, N.D., GÎRBU, V., MORARESCU, O., DÉNÈS, F., KULCIȚKI, V., RENAUD, P. Forskolin Editing via Radical Iodo-and Hydroalkylation. In: *Synthesis*, **2021**, 53(07), 1247-1261. https://doi.org/10.1055/s-0040-1706003 (**FI 2.6**).
    IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/125941
12. 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. https://doi.org/10.1007/s10600-021-03292-3 (**FI 0.8**). IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/126852

13. 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. https://doi.org/10.19261/cjm.2021.856. IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/134250
14. CIOCARLAN A., LUPASCU L., ARICU A., DRAGALIN I., CIOCARLAN N., ZINICOVSCAIA I., SLANINA V., YUSHIN N. Chemical composition of the essential oil and antimicrobial properties of crude extract from Tanacetum corymbosum (L.). In: *Chemistry Journal of Moldova*, **2021**, 16(2), 83-90. https://doi.org/10.19261/cjm.2021.877.
15. CIOCARLAN, A. (+)-Larixol and larixyl acetate: syntheses, phytochemical studies and biological activity assessments. In: *Chemistry Journal of Moldova*. **2021**, 16(1), 30-45. https://doi.org/10.19261/cjm.2021.836 IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/134251
16. MORARESCU, O., TRAISTARI, M., BARBA, A., DUCA, G., UNGUR, N. AND KULCIȚKI, V. One-step selective synthesis of 13-epi-manoyl oxide. In: *Chemistry Journal of Moldova*, **2021**, 16(1), 99-104. http://dx.doi.org/10.19261/cjm.2021.820.
17. MORARESCU, O., GRINCO, M., KULCITKI, V. et al. Synthesis of highly functionalized biologically active tetracyclic diterpenoids from *ent*-kaur-16-en-19-oic acid under modified Prévost-Woodward reaction conditions. In: *Russian Journal of Organic Chemistry*, **2021**, 57, 1931–1939. https://doi.org/10.1134/S1070428021120058 (**FI 0.8**).
18. CIOCARLAN A., HRISTOZOVA G., ARICU A., DRAGALIN I., ZINICOVSCAIA I., YUSHIN N., GROZDOV D., POPESCU V. Determination of the elemental composition of aromatic plants cultivated industrially in the Republic of Moldova using neutron activation analysis. In: *Agronomy*, **2021**, 11(5), 1011-1030. https://doi.org/10.3390/agronomy11051011 (**FI 3.7**).
19. LUNGU, L., CUCICOVA, C., BLAJA, S., CIOCARLAN, A., DRAGALIN, I., VORNICU, N., GEANA, E., MANGALAGIU, I.I., ARICU, A. Synthesis of homodrimane sesquiterpenoids bearing 1,3-benzothiazole unit and their Antimicrobial activity evaluation. In: *Molecules*, **2022**, 27, 5082-5096. https://doi.org/10.3390/molecules27165082 (**FI 4.6**).
20. CIOCARLAN, A., DRAGALIN, I., ARICU, A., LUPASCU, L., CIOCARLAN, N., VERGEL, K., DULIU, O.G., HRISTOZOVA, G., ZINICOVSCAIA, I. Chemical profile, elemental composition, and antimicrobial activity of plants of the Teucrium (Lamiaceae) genus growing in Moldova. In: *Agronomy*, **2022**, 12(4), 772-788. https://doi.org/10.3390/agronomy12040772 (**FI 3.7**).
21. CIOCARLAN, A. From (-)-sclareol to norlabdane heterocyclic hybrid compounds. In: *Chemistry Journal of Moldova*, **2022**, 17(2), 30-45. http://dx.doi.org/10.19261/cjm.2022.958.
22. GIRBU, V., ORGAN, A., GRINCO, M., COTELEA, T., UNGUR, N., BARBA, A., KULCITKI, V. Identification, Quantitative Determination and Isolation of Pomolic Acid from Lavender (Lavandula Angustifolia Mill.) Wastes. In: *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, **2023**, 33, 101140. https://doi.org/10.1016/j.scp.2023.101140 (**FI 6.0**).
23. BLAJA S., LUNGU L., CIOCARLAN A., VORNICU N., ARICU A. Synthesis and evaluation of antimicrobial activity of tetranorlabdane compounds bearing 1,3,4-thiadiazole

units. In: *Chemistry Journal of Moldova*, **2023**, 18(1), 86-91. https://doi.org/10.19261/cjm.2022.1026.

24. LUNGU, L, BLAJA, S., CUCICOVA, C., CIOCARLAN, A., BARBA, A., KULCIȚKI, V. SHOVA, S., VORNICU, N., GEANA, E.-I., MANGALAGIU, I.I., ARICU, A. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of homodrimane sesquiterpenoids with benzimidazole unit. In: *Molecules*, **2023**, 28(3), 933, 1-14. https://doi.org/10.3390/molecules28030933 (**FI 4.6**).
25. GRINCO, M., MORARESCU, O., LEMBO, F., UNGUR, N., TURCO, L., CORETTI, L., CARBONE, M., CELENTANO, C., CIAVATTA, M. L., MOLLO, E., KULCITKI, V., BUOMMINO, E. Synthesis and antimicrobial properties of guanidine-functionalized labdane type diterpenoids. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2024**, 264, 115981. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115981 (**FI 6.7**).

*În alte reviste naționale*

26. COJOCARU-TOMA, M., ANCUCEANU, R., DINU, M., CIOBANU, N., CIOBANU, C., COTELEA, T., JIAN, M., COBZAC, V., NACU, V., TOMA, M. M. Viability and cytotoxicity evaluation on isolated hepatocytes of some species rich in polyphenolic compounds. In: *Advansed Nano-Bio Materials and Devices –AdvNanoBioM&D*, **2020**, 4(2), 580-585. ISSN: 2559-1118
27. 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. https://doi.org/10.5281/zenodo.4431568. IBN: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/120149
28. 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

**Teze ale conferințelor ştiinţifice**

*În lucrările conferinţelor ştiinţifice internaţionale (peste hotare)*

1. MORARESCU, O., GRINCO, M., KULCIȚKI, 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. CIOCARLAN, 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
3. GRINCO, M., MARINA, A. BÂRCĂ, N., BOȘCANEAN, D., BARBĂ, A., GÎRBU, V., UNGUR, N., KULCIȚKI, V. Simultaneous quantitative determination of triterpenic acids in Apple pomace by heteronuclear two-dimensional qNMR. In: *IasiCHEM 5-MIT*, October 26-27, **2023**, Iasi, Romania. Book of abstracts, 19.
4. BÎRCĂ, N., BARBĂ, A., KULCITKI,V. The use of qNMR spectroscopy for analytical evaluation of natural extracts. The case of Lamiaceae plants. In: *IasiCHEM 5-MIT*, October 26-27, **2023**, Iasi, Romania. Book of abstracts, 32.

5. LUNGU L., POPESCU V., BLAJA S., CIOCARLAN A., ARICU A. The interrelationship Peroxide index – Chemical composition of Lavender and Clary sage essential oils during their alteration by on-air exposure. In: *IasiCHEM 5-MIT*, October 26-27, **2023**, Iasi, Romania. Book of abstracts, 28.
6. BLAJA S., LUNGU L., CIOCARLAN A., ARICU A., VORNICU N. Synthesis of a new biological active *N*-(2-aminophenyl)-drim-7,8-encarboxamide. In: *IasiCHEM 5-MIT*, October 26-27, **2023**, Iasi, Romania. Book of abstracts, 30.

*În lucrările conferinţelor ştiinţifice internaţionale (Republica Moldova)*

7. BÎRCA, N., COTELEA, T., BARBĂ, A., KULCIŢKI, V. Acidul rozmarinic: extracție, bioactivitate și apliații practice. In: *Patrimoniul cultural de ieri – implicaţii în dezvoltarea societăţii durabile de mâine. Ediția 7*, **2023**. Iași – Chișinău-Lviv, 181-182. ISSN 2558 – 894X. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/178765.

*În lucrările conferinţelor ştiinţifice naţionale cu participare internaţională*

8. LUNGU, L., BLAJA, S., CIOCARLAN, A., DRAGALIN, I., ARICU, A. The electrochemical transformations of methyl bicyclohomofarnesoates. In: *New frontiers in natural product chemistry*, online scientific seminar, June 4, **2021**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 15. DOI/IBN: https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab08.
9. 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, June 4, **2021**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 17. DOI/IBN: https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab10.
10. UNGUR, N., KULCIŢKI, V. Mollecular rearrangements in the synthesis of bioactive terpenoids with new carbon skeletons. In: *New frontiers in natural product chemistry*, online scientific seminar, June 4, **2021**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 18. DOI/IBN: https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab11.
11. 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, June 4, **2021**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 19. DOI/IBN: https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab12.
12. KULCIȚKI, 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, June 4, **2021**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 20. DOI/IBN: https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab13.
13. 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, June 4, **2021**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 22. DOI/IBN: https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab15.
14. 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, June 4, **2021**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 25. DOI/IBN: https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab18.

15. 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, June 4, **2021**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 26. DOI/IBN: https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab19.
16. 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, June 4, **2021**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 27. DOI/IBN: https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab20.
17. 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, June 4, **2021**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 28. DOI/IBN: https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab21.
18. 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, June 4, **2021**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 31. DOI/IBN: https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab24.
19. 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, June 4, **2021**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 32. DOI/IBN: https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab25.
20. 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, June 4, **2021**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 33. DOI/IBN: https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab26.
21. MORĂRESCU, C.O., TRAISTARI, 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, June 4, **2021**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 34. DOI/IBN: https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab27.
22. 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, June 4, **2021**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 35. DOI/IBN: https://doi.org/10.19261/nfnpc.2021.ab28.
23. 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 Ştiinţifico-practică Națională cu participare Internațională „Actualități și perspective în studiul farmaceutic al plantelor medicinale”*, 01 Octombrie, **2021**, Chișinău, Republica Moldova. Culegere de rezumate, 40.
24. GÎRBU, V., GRINCO, M., BARBĂ, A., DUCA, GH., UNGUR, N., KULCIȚKI, V. Utilizarea spectroscopiei RMN pentru evaluarea analitică a extractelor de levănțică. In: *Conferința Ştiinţifico-practică Națională cu participare Internațională „Actualități și perspective în studiul farmaceutic al plantelor medicinale”*, 01 Octombrie, **2021**, Chișinău, Republica Moldova. Culegere de rezumate, 83.

25. ORGAN, A., GÎRBU, V., COTELEA, T., COJOCARU-TOMA, M., UNGUR, N., KULCIȚKI, V. Extracția și fracționarea rapidă a deșeurilor de levănțică. In: *Conferinţa Ştiinţifico-practică Națională cu participare Internațională „Actualități și perspective în studiul farmaceutic al plantelor medicinale”*, 01 Octombrie, **2021**, Chișinău, Republica Moldova. Culegere de rezumate, 87.
26. CAZACU, C., TOPALĂ, A., GÎRBU, V., KULCITKI, V. Unprecedented Atom Transfer Radical Addition – Hidrogen Atom Transfer Sequence Under Visible Light Photoredox Catalysis. In: *"Ecological and environmental chemistry 2022", 7th edition,* 3-4 March **2022**, Chisinau, Moldova. Book of abstracts, 67-68. DOI: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/151381.
27. ARICU, A., CIOCARLAN, A. Synthesis of biologically active terpenoids by valorisation of some vegetable wastes. In: *Conference "Ecological and environmental chemistry 2022", 7th edition,* 3-4 March **2022**, Chisinau, Moldova. Book of abstracts, 146-147. DOI: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/1519421.
28. BÎRCĂ, N., BARBA, A., KULCIȚKI, V. The use of qNMR spectroscopy for analytical evaluation of lavender extracts. Determination of rosmarinic acid. In: *Life sciences in the dialogue of generations: connections between universities, academia and business community,* September 29 – 30, **2022**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 203.
29. BÎRCĂ, N., JIAN, M., COBZAC, V., MORARESCU, O., COTELEA, T., CIRIMPEI, O., NACU, V., KULCIȚKI, V. Selective extraction of polyphenolic compounds from Hippophae Rhamnoides seeds. In: *Life sciences in the dialogue of generations: connections between universities, academia and business community,* September 29 – 30, **2022**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 204.
30. CIOCARLAN, A., ARICU, A., LUNGU, L., BLAJA, S., POPESCU, V., ZINICOVSCAIA, Z., CORRUPT, V. Preliminary phytochemical analysis of crud extract from Tanacetum corymbosum (L.) Shi. Bip. In: *The National Conference with international participation Life sciences in the dialogue of generations: connections between universities, academia and business community*, September 29-30, **2022**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 209.
31. LUNGU, L., BLAJA, S., CUCICOVA, C., CIOCARLAN, A. ARICU, A. Synthesis of New Potential Active Homodrimane Sesquiterpenoids with Benzimidazole Fragment. In: *Life sciences in the dialogue of generations: connections between universities, academia and business community*, September 29 – 30, **2022**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 214.
32. VASILIEV, A., GÎRBU, V., MORARESCU, O., KULCITKI, V. Synthesis of new epi-manoyloxide derivatives with azide and γ-lactam functional groups. In: *Life sciences in the dialogue of generations: connections between universities, academia and business community,* September 29 – 30, **2022**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 228.
33. Jian, M., Nacu, V., Cotelea, T., Organ, A., Cojocaru-Toma, M., & Kulciţki, V. Acute toxicity studies of extracts from Lavandula angustifolia mill. In: *Cells and tissues transplantation. Actualities and perspectives,* **2023**, 54. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/184973.

34. BLAJA, S. LUNGU, L., KUCHKOVA, K., CIOCARLAN, A., ARICU, A. Synthesis of new molecular hybrids with phenothiazine fragment from norambreinolide. In: *New frontiers in natural product chemistry*, 7-th edition, October 12-13, **2023**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 17. DOI: https://doi.org/10.19261/nfnpc.2023.ab10
35. CIOCARLAN, A., LUNGU, L., BLAJA, S., KUCHKOVA, K., ARICU, A. Photochemical transformation of some (+)-Larixol derivatives. In: *New frontiers in natural product chemistry*, 7-th edition, October 12-13, **2023**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 9. DOI: https://doi.org/10.19261/nfnpc.2023.ab02
36. UNGUR, N., GULEA, A., ERHAN, T. Synthesis and study of the same hydrazincarbothioamides as privilege pharmacophores in pharmacology. In: *New frontiers in natural product chemistry*, 7-th edition, October 12-13, **2023**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 12. DOI: https://doi.org/10.19261/nfnpc.2023.ab05
37. LUNGU, L., BLAJA, S., POPESCU, V., CIOCARLAN, A., DRAGALIN, I., ARICU, A. The dynamics of lavender and clary sage volatile oils adulteration on-air exposure. In: *New frontiers in natural product chemistry*, 7-th edition, October 12-13, **2023**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 18. DOI: https://doi.org/10.19261/nfnpc.2023.ab11
38. GRINCO, M., MARINA, A., BÎRCA, N., BOSCANEAN, D., BARBA, A., GÎRBU, V., UNGUR, N., KULCIŢKI, V. Pomolic acid from apple pomace: quantitative determination by heteronuclear two-dimentional QNMR and preparative isolation. In: *New frontiers in natural product chemistry*, 7-th edition, October 12-13, **2023**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 21. ISBN (pdf) 978-9975-62-579-1. DOI: https://doi.org/10.19261/nfnpc.2023.ab14
39. BÎRCA, N., BARBA, A., KULCIŢKI, V. Simultaneous identification and quantification of rosmarinic, oleanolic, ursolic and pomolic acids in lamiaceae plants by QNMR method. In: *New frontiers in natural product chemistry*, 7-th edition, October 12-13, **2023**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 14. ISBN (pdf) 978-9975-62-579-1. DOI: https://doi.org/10.19261/nfnpc.2023.ab07
40. BÎRCA, N., KULCIŢKI, V. Late stage functionalization of cyclic terpenoids by atom transfer radical addition. A convenient route towards nitrogen heterocycles. In: *New frontiers in natural product chemistry*, 7-th edition, October 12-13, **2023**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 19. ISBN (pdf) 978-9975-62-579-1. DOI: https://doi.org/10.19261/nfnpc.2023.ab12
41. CARPENCOV, S., KULCITKI, V. Docking and ADMET studies of manoiloxide derivatives. In: *New frontiers in natural product chemistry*, 7-th edition, October 12-13, **2023**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 20. ISBN (pdf) 978-9975-62-579-1. DOI: https://doi.org/10.19261/nfnpc.2023.ab13
42. ORGAN, A., JIAN, M., COBZAC, V., BÎRCA, N., COTELEA, T., CIRIMPEI, O., KULCIŢKI, V., NACU, V. Analytical studies on the fractionation products from lavender extracts. In: *New frontiers in natural product chemistry*, 7-th edition, October 12-13, **2023**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 35. ISBN (pdf) 978-9975-62-579-1. DOI: https://doi.org/10.19261/nfnpc.2023.ab28
43. ORGAN, A., JIAN, M., COBZAC, V., GÎRBU, V., COTELEA, T., CIRIMPEI, O., KULCIŢKI, V., NACU, V. *In vivo* studies of lavender extracts for healing thermal injury in rats. In: *New frontiers in natural product chemistry*, 7-th edition, October 12-13, **2023**,

Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 11. ISBN (pdf) 978-9975-62-579-1. https://doi.org/10.19261/nfnpc.2023.ab04

44. LUNGU, L., CIOCARLAN, A., BLAJA, S., VORNICU, N., BOLOCAN, N., ARÎCU, A. Compuși norlabdanici biologic activi. Studiu comparativ: testările *in vitro* versus testul de andocare moleculară. In: *Conferinţa ştiinţifică naţională cu participare internaţională „Integrare prin Cercetare şi Inovare”*, Noiembrie 09-10, **2023**, Chisinau, Republica Moldova.

*În lucrările conferinţelor ştiinţifice naţionale*

45. BÎRCA, N., BARBA, A., KULCIŢKI, V. The use of qNMR spectroscopy for analytical evaluation of lavender extracts. Determination of rosmarinic acid. In: *Life sciences in the dialogue of generations: connections between universities, academia and business community*, **2022**, Chișinău, Republica Moldova. 203. ISBN 978-9975-159-80-7. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/168214
46. BÎRCA, N., JIAN, M., COBZAC, V., MORĂRESCU, Olga., COTELEA, T., CIRIMPEI, O., NACU, V., KULCIŢKI, V. Selective extraction of polyphenolic compounds from *Hippophae rhamnoides* seeds. In: *Life sciences in the dialogue of generations: connections between universities, academia and business community*, **2022**, Chișinău, Republica Moldova, 204. ISBN 978-9975-159-80-7. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/168216
47. BÎRCÂ, N., KULCIŢKI, V. Synthesis of new sesquiterpenic derivatives with azide and -lactam functional groups. In: *Natural sciences in the dialogue of generations*, **2023**, Chișinău, 202. ISBN 978-9975-3430-9-1. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/189085

**Brevete de invenţii şi alte obiecte de proprietate intelectuală**

1. 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. Brevet de invenție MD 4718 B1. In: *BOPI*, 10/2020, p. 47-48. http://agepi.gov.md/ro/bopi/10-2020.

2. ARÎCU, A., CIOCARLAN, A., LUNGU, L., BLAJA, S., VORNICU, N. *5-(Homodrim-6,8-dien-11-il)-1,3,4-tiadiazol-2(3 H )-imină cu proprietăţi antifungice*. Brevet de invenție 4765 B1, In: *BOPI*, 08/2021, p. 58-59. http://agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_08_2021.pdf

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)hidrazincarbotioamidă pentru utilizare în calitate de remediu antifungic*. Brevet de invenție 4769. B1. In: *BOPI*, 10/2021, p. 44-45. http://agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_10_2021.pdf

4. KULCIŢKI, V., GIRBU, V., PRUTEANU, E., RENAUD, PH., DAELEMANS, D., UNGUR, N. *Metil ent-15-hidroxi-16-azido-17-carboximetoximetilkauranoat cu activitate citotoxică selectivă*. Brevet de invenție MD4785 (13) B1. In: BOPI, 2022, (1), p. 47-48. https://www.agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_01_2022.pdf#page=7.

5. KULCIŢKI V., GÎRBU V., PRUTEANU E., RENAUD P., DAELEMAS D., UNGUR N. *Noi spiro γ-lactame, derivate ale acidului ent-kaurenoic, cu activitate citotoxică selectivă.* Brevet de invenție MD4786 (13) B1. In: BOPI, 2022, (1), p. 48-49. https://www.agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_01_2022.pdf#page=7.

6. KULCIŢKI, V., GIRBU, V., PRUTEANU, E., RENAUD, PH., DAELEMANS, D., UNGUR, N. *Ester metilic al acidului (16R)-spiro[pirolidin-2´, 16-ent-17-norkauran]-19-oic cu activitate citotoxică selectivă*. Brevet de invenție MD4792 (13) B1. In: *BOPI,* 2022, (2), p. 57-58. https://www.agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_02_2022.pdf#page=7.

7. KULCIŢKI, V., GIRBU, V., PRUTEANU, E., RENAUD, PH., DAELEMANS, D., UNGUR, N. *Utilizarea metil ent-16-azido-17-carboxietoximetilkauranoatului în calitate de inhibitor selectiv al proliferării limfomului non-Hodgkin*. Brevet de invenție MD4805 (13) B1. In: *BOPI*, 2022, (5), p. 55-56. https://www.agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_05_2022.pdf#page=7.

8. LUNGU, L., CIOCARLAN, A., CUCICOVA, C., BLAJA, S., ARICU, A., VORNICU, N. 2-Amino-1-$\Delta^{8,9}$-biciclohomofarnesenoil)-benzimidazol pentru utilizare în tratamentul afecțiunilor provocate de fungi și bacterii. Hotărâre AGEPI de acordare a BI nr. 10344 din 2023.10.25).

9. KULCIŢKI, V., UNGUR, N., GRINCO, M., BUOMMINO E., LEMBO, F. *Derivați guanidinici ai acizilor ent-gomerici cu proprietăți antimicrobiene și efect sinergistic în terapia combinată.* Cerere de brevet de invenție (7114/2022.11.18)

10. CIOCARLAN, A., POPESCU, V., LUPAȘCU, L., DRAGALIN, I., LUNGU, L., BLAJA, S., ARICU, A. *Forma oxidată a uleiului volatil de coriandru cu proprietăți antifungice și antibacteriene.* Cerere de brevet de invenție (7168/11.04.2023).

11. CIOCARLAN, A., POPESCU, V., LUPAȘCU, L., DRAGALIN, I., LUNGU, L., BLAJA, S., ARICU, A., LUPAŞCU, G., GAVZER, S. Utilizarea formei oxidate a uleiului volatil de coriandru în calitate de inhibitor contra fungilor *Fusarium avenaceum* şi *Fusarium equiseti*. Cerere de brevet de invenție (7250/06.10.2023).

**Lucrări științifico-metodice și didactice**

KULCIŢKI, Veaceslav. *Strategia Sintezei Organice. Principii Generale și Noțiuni Fundamentale*. Chișinău: USDC, 2020. 94 p. ISBN 978-9975-89-164-6. Suport de curs recomandat pentru studenții universităților la specialitățile chimie, farmacie, chimie biofarmaceutică, tehnologia produselor cosmetice și farmaceutice.

Anexa nr. 3

**Volumul total al finanțării proiectului 2020-2023. USM**

**Cifrul proiectului: 20.80009.8007.03**

| Anul | Finanțarea planificată (mii lei) | Finanțarea Executată (mii lei) | Cofinanțare (mii lei) |
|---|---|---|---|
| 2020 | 1230.0 | 1225.3 | - |
| 2021 | 1298.4 | 1290.7 | - |
| 2022 | 1561.2 | 1501.9 | - |
| 2023 | 1546,3 | 1511.3 | - |
| **Total** | **5635.9** | **5529.2** | - |

Conducătorul de proiect _____ KULCIȚKI Veaceslav

Data: 10 ianuarie 2024

LȘ

Anexa nr. 3

**Volumul total al finanțării proiectului 2020-2023. USMF**

**Cifrul proiectului: 20.80009.8007.03**

| Anul | Finanțarea planificată (mii lei) | Finanțarea Executată (mii lei) | Cofinanțare (mii lei) |
|---|---|---|---|
| 2020 | 272.8 | 271.6 | - |
| 2021 | 272.8 | 272.8 | - |
| 2022 | 272.8 | 272.8 | - |
| 2023 | 311.5 | 308.1 | - |
| **Total** | **1129.9** | **1125.3** | - |

Conducătorul de proiect KULCITKI Veaceslav

Data: 10 ianuarie 2024

LȘ

Anexa nr. 4

**Componența echipei pe parcursul anilor 2020-2023. USM**

Lista executorilor, potențialul științific, inclusiv indicarea modificărilor echipei de cercetare pe durata Programului de stat *(funcţia în cadrul proiectului, titlul ştiinţific, semnătura executorilor la data de 31 decembrie 2023)*

**Cifrul proiectului 20.80009.8007.03**

| Echipa proiectului conform contractului de finanțare 2020-2023 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Nr** | **Nume, prenume (conform contractului de finanțare)** | **Anul nașterii** | **Titlul științific** | **Norma de muncă conform contractului** | **Data angajării** | **Data eliberării** |
| 1. | Kulciţki Veaceslav | 1969 | d.h | 1.0 | 02.01.2020 | 31.12.2023 |
| 2. | Ungur Nicon | 1954 | d.h | 1.0 | 02.01.2020 | 31.12.2023 |
| 3. | Arîcu Aculina | 1959 | d.h | 0.5 | 02.01.2020 | 31.12.2023 |
| 4. | Barbă Alic | 1958 | dr | 0.25 | 03.01.2022 | 31.12.2023 |
| 5. | Dragalin Ion | 1947 | dr | 0.25 | 02.01.2020 | 31.12.2023 |
| 6. | Ciocârlan Alexandru | 1971 | dr | 1.0 | 02.01.2020 | 31.12.2023 |
| 7. | Grinco Marina | 1976 | dr | 1.0 | 02.01.2020 | 31.12.2023 |
| 8. | Gîrbu Vladilena | 1989 | dr | 1.0 | 02.01.2020 | 31.12.2023 |
| 9. | Blaja Svetlana | 1983 | dr | 1.0 | 02.01.2020 | 31.12.2023 |
| 10. | Lungu Lidia | 1985 | dr | 1.0 | 02.01.2020 | 31.12.2023 |
| 11. | Secară-Kușnir Elena | 1988 | dr | 1.0 | 02.01.2020 | 31.12.2023 |
| 12. | Bîrcă Natalia | 1996 | - | 1.0 | 01.09.2021 | 31.12.2023 |
| 13. | Muntean Elena | 1957 | dr | 0.5 | 03.01.2023 | 31.12.2023 |

| Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform proiectului | **38 %** |
|---|---|

Conducătorul de proiect _____ / KULCIŢKI Veaceslav

Data: 10 ianuarie 2024

LŞ

Anexa nr. 4

**Componența echipei pe parcursul anilor 2020-2023. USMF**

Lista executorilor, potențialul științific, inclusiv indicarea modificărilor echipei de cercetare pe durata Programului de stat *(funcţia în cadrul proiectului, titlul ştiinţific, semnătura executorilor la data de 31 decembrie 2023)*

**Cifrul proiectului 20.80009.8007.03**

| Echipa proiectului conform contractului de finanțare 2020-2023 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **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 | 31.12.2023 |
| 2. | Cirimpei Octavian | 1971 | Dr. | 0,25 | 4.01.2021 | 31.12.2023 |
| 3. | Cotelea Tamara | 1959 | Dr. | 0,5 | 4.01.2021 | 31.12.2023 |
| 4. | Cojocaru –Toma Maria | 1963 | Dr. | 0,25 | 4.01.2021 | 31.12.2023 |
| 5. | Jian Mariana | 1986 | f/g | 0,5 | 4.01.2021 | 31.12.2023 |
| 6. | Organ Adina | 1996 | f/g | 0,5 | 4.01.2021 | 31.12.2023 |

| | |
|---|---|
| Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform proiectului | **33 %** |

Conducătorul de proiect _____ / KULCIȚKI Veaceslav

Data: 10 ianuarie 2024

LȘ

Anexa nr. 5

**Formular privind raportarea indicatorilor în cadrul proiectului Programe de Stat pentru perioada 2020 – 2023, *cifrul* 20.80009.8007.03**

| Indicator 1 | Rezultat | | | | Indicator 2 | Rezultat | | | | Indicator 3 | Rezultat | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
| **Nr. de cereri de brevete** înregistrate în cadrul proiectului de cercetare finanțat | 4 | 0 | 3 | 2 | **Nr. de brevete** obținute în cadrul proiectului de cercetare finanțat | 1 | 2 | 4 | 0 | Procentul lucrărilor științifice **aplicate în practică, din totalul lucrărilor publicate** în cadrul proiectului de cercetare finanțat | 11 | 12 | 10 | 12 |
| **Total** | 9 | | | | | 7 | | | | | | | | |

Conducătorul de proiect _____ / KULCIȚKI Veaceslav

Data: 10 ianuarie 2024

LȘ

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU"
DIN REPUBLICA MOLDOVA

MINISTRY OF HEALTH, LABOUR AND SOCIAL PROTECTION
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

*NICOLAE TESTEMITANU* STATE UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, tel.: (+373) 22 205 701, fax: (+373) 22 242 344, contact@usmf.md, www.usmf.md

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 Vovc

**UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA**

**INSTITUTUL DE CHIMIE**

MD-2028, or. Chişinău, str.Academiei, 3,
Tel.: (37322) 725490; Fax: (37322) 739954
Web: www.ichem.md; e-mail: ichem@ichem.md

**MOLDOVA STATE UNIVERSITY**

**INSTITUTE OF CHEMISTRY**

MD-2028, Chisinau, Academiei str., 3,
Phone: (37322) 725490; Fax: (37322) 739954
Web: www.ichem.md; e-mail: ichem@ichem.md

# EXTRAS

din procesul verbal nr. 7 al şedinţei Consiliului Ştiinţific
al Institutului de Chimie din 19 decembrie 2023

***Au fost prezenţi:*** **13 membri din 19**

**Obiect de referinţă:**
*Aprobarea rapoartelor ştiinţifice finale ale proiectelor din cadrul Programelor de Stat*

Ca urmare a prezentării publice se aprobă rezultatele ştiinţifice finale (2020-2023), obţinute în cadrul proiectului din Programul de Stat: "***Noi substanţe cu potenţial preventiv şi terapeutic în baza compuşilor naturali de origine vegetală şi a metodelor moderne de sinteză organică***", cu cifrul: **20.80009.8007.03**, conducător de proiect: **dr. habilitat Veaceslav KULCIŢKI.**

Preşedintele Consiliului Ştiinţific
Dr. habilitat în şt. chimice, conf. cerc. Aculina ARÎCU

Secretar ştiinţific
Dr. în şt. chimice, conf. cerc. Maria COCU