

REZUMAT

Proiectul 20.80009.5007.17. Materiale hibride funcționalizate cu grupări carboxil pe baza metaboliților vegetali cu acțiune contra patogenilor umani și agricoli. Institutul de Chimie.

Conducător proiect: Dr. hab., prof. Macaev Fliur

A fost realizat design-ul, sinteza și studiul relației structură-activitate pentru o serie de materiale hibride simetrice și asimetrice, active împotriva virusilor fitopatogeni și umani, fungilor fitopatogeni, și cu proprietăți imunostimulatoare, pe baza dihidroabietilaminei și acidului dihidroabietinic. În cadrul etapei a fost propusă o metodă convenabilă de preparare a acidului dihidroabietinic prin dispropoționarea catalitică a amestecului de acizi din rășină de conifere. În rezultatul studiilor acidul dihidroabietinic a demonstrat o citotoxicitate mai mică, în timp ce derivatul amino al acestuia - dihidroabietilamina, se caracterizează printr-o citotoxicitate mai înaltă. A fost stabilit, că compușii asimetrice obținuți pe baza dihidroabietilaminei și acidului dihidroabietinic au afectat replicarea virusului HIV în concentrații de 5 ori mai mici, decât remediul antiretroviral didanozina, utilizat în terapia anti-HIV, din grupul inhibitorilor revers-transcriptazei. În scopul proiectării noilor compuși bioactivi din seria acidului dihidroabietinic, a fost realizată sinteza unor amide ale acestuia prin intermediul clorurii de acil respective. Au fost efectuate unele transformări pe grupa carboxil a acidului dihidroabietinic, cu scopul obținerii noilor derivați cu conținut de azot - ureide și carbamați, care prezintă interes ca potențiale substanțe medicinale. Dihidroabietilamina deasemenea a fost supusă modificărilor chimice, fiind inclusă în studiu în această etapă a proiectului. Au fost urmate două direcții principale de transformare chimică ale dihidroabietilaminei. În scopul studierii efectelor contraionului asupra activității biologice a sărurilor dihidroabietilaminei, a fost sintetizat un șir de săruri ale acesteia și au fost efectuate modificări chimice ale grupării amino primare cu obținerea derivaților heterociclici. S-a constatat, că tratarea boabelor de grâu comun de toamnă cu soluții de hibrizi moleculari contribuie în majoritatea cazurilor la sporirea unor importanți indici de creștere și dezvoltare (lungimea radiclei, lungimea tulpiniței, lungimea plantulei, indicele de vigoare, biomasa per plantulă) în studiul interacțiunii plantelor cu agenții cauzali ai putregaiului de rădăcină – *Fusarium oxysporum* și *Drechslera sorokiniana*. În baza datelor obținute au fost elaborate trei procedee de tratare a boabelor de grâu comun de toamnă. A fost cercetat efectul antimicotic al unui șir de substanțe biologice active (metaboliți vegetali, extracte din plante) pentru combaterea uneia dintre principalele boli micotice ale viței de vie - putregaiul cenușiu (*Botrytis cinerea* Pers.). Preparatele au fost testate în condiții de laborator „in vitro” (pe organe de plante izolate - boabe de vița de vie în vase Petri), următorul pas fiind crearea formulărilor-model pentru testare în condiții de producție pe parcele mici (satul Ulmu, r-ul Ialoveni) pentru aprecierea acțiunii lor fungistatice și fungicide asupra manei viței de vie. Au fost acumulate cantități suficiente de substanțe necesare pentru studii de bioactivitate, crearea formulărilor-model și efectuarea testelor pe teren, privind utilizarea bioregulatorilor în hrana stimulatorie a albinelor în perioada de toamnă și primăvară. Pentru realizarea obiectivelor propuse, în calitate de obiect al investigațiilor au servit familiile de albine de rasa Carpatică, de la stupinele: satul Zorile, r-nul Orhei; satul Cojușna, r-nul Strășăni; satul Seliște, r-nul Nisporeni; satul Peticeni, r-nul Călăraș. Au fost evaluați indicii fizico-chimici a produselor apicole din diverse zone pedo-climatic. În contextul situației create de pandemia de coronavirus Covid-19 (SARS-CoV-2), a fost cercetat propolisul, fiind considerat o materie primă terapeutică accesibilă, de alternativă, care rareori provoacă efecte secundare. Rezultatele privind studiul extractelor de propolis, colectat în zona centrală a Moldovei au demonstrat, că natura solventului afectează în mod semnificativ compoziția extractelor, care diferă în ceea ce privește proprietățile și care pot fi recomandate pentru prevenirea mai multor boli, inclusiv Covid-19. Unele componente ale extractelor, cum ar fi pinocembrina, au fost propuse anterior pentru tratamentul ischemiei cerebrale, hemoragiei intracerebrale, bolilor neurodegenerative, bolilor cardiovasculare și aterosclerozei, acest

compus manifestând și proprietăți cardioprotectoare, precum și efect inhibitor puternic asupra virusului SARS-CoV-2.

Summary

The design, synthesis and study of the structure-activity relationship for a series of symmetrical and asymmetric hybrid materials, active against phytopathogenic and human viruses, as well as phytopathogenic fungi and endowed with immunostimulatory properties, has been performed, based on dihydroabietylamine and dihydroabietic acid. A convenient method of preparing dihydroabietic acid by catalytic disproportionation of the mixture of acids from conifer resin has been proposed in the current step of the project. As a result of studies, dihydroabietic acid has shown a lower cytotoxicity, while its amino derivative - dihydroabietylamine, is characterized by a higher cytotoxicity. It has been established that asymmetric compounds obtained from dihydroabietylamine and dihydroabietic acid affected the replication of HIV in concentrations 5 times lower than the antiretroviral remedy didanosine, used in anti-HIV therapy belonging to the group of reverse transcriptase inhibitors. With the aim of designing the new bioactive compounds belonging to the dihydroabietic acid series, the synthesis of some amides of it has been performed by means of the respective acyl chloride. Some chemical transformations were performed on the carboxyl group of dihydroabietic acid, in order to obtain the new nitrogen containing derivatives - ureides and carbamates, which are of interest as potential medicinal substances. Dihydroabietylamine was also subjected to chemical transformations, being included in the study at this stage of the project. Two main directions of chemical conversion of dihydroabietylamine were followed. In order to study the effects of counterion on the biological activity of dihydroabietylamine salts, a series of dihydroabietylamine salts were synthesized and chemical modifications of the primary amino group were performed to obtain heterocyclic derivatives. It was found that the treatment of common winter wheat grains with solutions of molecular hybrids in most cases contributes to the increase of important growth and development indices (root length, stem length, seedling length, vigor index, biomass per seedling) during the study of the plants interaction with causative agents of root rot - *Fusarium oxysporum* and *Drechslera sorokiniana*. Based on the obtained data, three procedures were developed for the treatment of common winter wheat grains. The antifungal effect of a number of biologically active substances (plant metabolites, plant extracts) was investigated to combat one of the main fungal diseases of the vine - gray rot (*Botrytis cinerea* Pers.). The preparations were tested in laboratory conditions "in vitro" (on isolated plant organs - vines in Petri dishes), the next step being the creation of model formulations for testing in production conditions on small plots (Ulmu village, Ialoveni district) for the appreciation of their fungistatic and fungicidal action on the manna of the vine. Sufficient amounts of substances that were necessary for bioactivity studies, model formulation and field testing, regarding the use of bioregulators in bee-stimulating feed in the autumn and spring have been accumulated. In order to achieve the proposed objectives, the Carpathian bee families served as objects of the investigations, from the apiaries: Zorile village, Orhei district; Cojușna village, Ștrășăni district; Seliște village, Nisporeni district; Peticeni village, Călăraș district. The physico-chemical indices of bee products from various pedo-climatic areas were evaluated. In the context of the Covid-19 coronavirus pandemic (SARS-CoV-2) situation, propolis was investigated, as an accessible and alternative therapeutic raw material, which rarely causes side effects. The results of the study of propolis extracts, collected in the central part of Moldova, showed that the nature of the solvent significantly affects the composition of the extracts, which differ in properties and can be recommended for the prevention of several diseases, including Covid-19. Some components of the extracts, such as pinocembrine, have previously been proposed for the treatment of cerebral ischemia, intracerebral hemorrhage, neurodegenerative diseases, cardiovascular disease and atherosclerosis, also showing cardioprotective properties and a strong inhibitory effect on SARS-CoV-2 virus.

