

COMPUȘI TERPENICI BIOLOGIC ACTIVI DE ORIGINE NATURALĂ ȘI SINTETICĂ

Dr. hab. **Aculina ARÎCU**
 Dr. hab. **Nicon UNGUR**
 Institutul de Chimie al AȘM

BIOLOGICALLY ACTIVE TERPENIC COMPOUNDS OF NATURAL AND SYNTHETIC ORIGIN

Summary. This paper is devoted to the performed in the Institute of Chemistry of the ASM investigations in the field of isolation and synthesis the biologically active terpenoids, using as raw material some waste of agricultural production in Moldova. From waste of clary sage (*Salvia sclarea* L.) that remains after obtaining the essential oil, diterpene glicol sclareol is isolated, which is further used in the synthesis of biologically active terpene compounds with the drimanic, homodrimanic, isocopalnic, cheilantanic and scalaranic structures. *Ent-kaur-16-en-19-oic* acid that is isolated from the obtained as a result of processing the sunflower inflorescences (*Helianthus annuus* L.) waste was converted to the biologically active polyfuncțional diterpenoids, with both *ent-kaurenic* and *ent-atisanic* structures. The remaining after hydrodistillation of essential oil waste of lavender (*Lavandula angustifolia* L.) and derived from juice production apple pomace are a rich source of biologically active triterpenic acids. Interest in the mentioned compounds comes from their multiple biological activities: antitumor, hepatoprotective, antiinflamatory, antiulcer, antibacterial, antifungal, diuretics, which in combination with the low toxicity of these compounds confer them exceptional properties.

Keywords: diterpenoids, driman, isocopalan, cheilantan, scalaran, sclareol, *ent-kaur-16-en-19-oic* acid, ursolic acid.

Rezumat. Lucrarea este dedicată cercetărilor efectuate în Institutul de Chimie al AȘM în domeniul izolării și sintezei terpenoidelor biologic active, folosind în calitate de materie primă unele deșeurile ale producției agricole din Republica Moldova. Sclareolul, izolat din deșeurile de salvie tămâioasă (*Salvia sclarea* L.), rămase după obținerea uleiului volatil, este utilizat în sintezele dirijate ale compușilor terpenici biologic activi cu structură drimanică, homodrimanică, isocopalnică, cheilantanică și scalaranică. Acidul *ent-kaur-16-en-19-oic* izolat din deșeurile rezultate la procesarea inflorescențelor de floarea-soarelui (*Helianthus annuus* L.) în scopul obținerii uleiului, este transformat în diterpenoide biologic active polifuncționalizate cu structură atât *ent-kaurenică*, cât și *ent-atisanică*. Deșeurile de levănțică (*Lavandula angustifolia* L.), rămase după hidrodistilarea uleiului volatil și tescovina de mere provenită de la producerea sucului, reprezintă o sursă bogată de acizi triterpenici biologic activi. Interesul față de compușii menționați vine de la multiplele lor activități biologice: antitumorală, hepatoprotectoare, antiinflamatoare, antiulcer, antibacteriană, antifungică, antivirală, diuretică, care în combinație cu toxicitatea joasă a acestor compuși le conferă proprietăți de excepție.

Cuvinte-cheie: diterpenoide, drimani, isocopalani, cheilantani, scalarani, sclareol, acid *ent-kaur-16-en-19-oic*, acid ursolic.

INTRODUCERE

Un interes practic deosebit prezintă compușii organici naturali care pot fi izolați din materie primă locală, renovabilă și ieftină. În special, din deșeurile agricole și cele ale industriei alimentare, care sunt ramurile de bază ale economiei naționale. Solurile fertile din Republica Moldova și clima ei sunt favorabile pentru majoritatea culturilor agricole, inclusiv pentru floarea-soarelui, salvie și levănțică. Cantitățile mari de deșeurile ce se obțin în urma procesării acestor culturi, în scopul obținerii uleiurilor respective, reprezintă o sursă importantă de terpenoide naturale biologic active. Printre acestea, un loc aparte le revine acizilor triterpenici ursolic și oleanoic, acizilor diterpenici *ent-kaurenic* și *ent-trachilobanoic*, precum și glicolului diterpenic – sclareol. Compușii terpenici menționați, la rândul lor, pot fi utilizați pentru sinteza unor derivați funcționali cu proprietăți biologice active mult mai pronunțate.

Este cunoscut faptul că majoritatea compușilor terpenici manifestă multiple activități biologice accentuate, reglând diverse procese vitale în organismele animale și vegetale, precum și în microorganisme. De aceea, terpenoidele și-au găsit vaste aplicații practice în industria farmaceutică, cea de parfumerie și cosmetică, dar și în industria alimentară și de prelucrare a tutunului. Cu toate acestea, valoarea teoretică și practică a terpenoidelor este departe de a fi valorificată pe deplin. Cercetări intense în domeniul chimiei terpenoidelor și utilizării lor sunt efectuate în America (SUA), Europa (Germania, Franța, Elveția, Italia, Spania, Olanda și Republica Moldova), Asia (China, Japonia, India) și în multe alte țări, fapt ce confirmă actualitatea acestor investigații și scoate în evidență potențialul rămas deocamdată neexplorat.

Din cauza conținutului relativ mic al terpenoidelor în sursele naturale, s-a impus necesitatea elaborării metodelor sintetice de obținere a lor. Actual-

mente, atenția cercetătorilor este concentrată asupra sintezelor totale și a semisintezelor compușilor terpenici în bază de materii prime ieftine și accesibile. Și în Institutul de Chimie al Academiei de Științe a Moldovei există un centru cu tradiții în care sunt efectuate cercetări care pun accentul pe sinteza dirijată a terpenoidelor chirale polifuncționalizate, utilizând materii prime vegetale locale.

Din multitudinea de compuși terpenici, un interes deosebit îl prezintă compușii ce au la bază schelete carbonice de tip drimanic, norlabdanic, isocopalanic, perhidrandanic, scalaranic sau cheilantanic și care posedă un spectru larg de activitate biologică (antimicrobiană, anti-HIV, antiinflamatoare, antimicotică ș.a.).

În calitate de predecesori naturali chirali ai compușilor respectivi pot servi diterpenoidele labdanice, care sunt cele mai apropiate structural de aceștia și care pot fi obținute în cantități mari din extracte vegetale sau din deșeurile provenite după hidrodistilarea uleiurilor volatile. În condițiile Republicii Moldova, cea mai indicată materie primă pentru investigații a fost și rămâne diterpenoida labdanică sclareol 1, care poate fi izolată din deșeurile de Salvie tămâioasă (*Salvia sclarea L.*) rămase după obținerea uleiului volatil.

Analiza datelor bibliografice existente confirmă că deseori procedeele de transformare a diterpenoidelor labdanice în compuși drimanici, isocopalici, perhidrandanici sau scalaranici sunt dificil de realizat din cauza numărului mare de etape sau a cantităților mari de reagenți costisitori, greu accesibili și ofensivi, fapt ce face problematică utilizarea lor practică. Prin urmare, elaborarea unor metode noi și eficiente, chemo-, regio- și stereoselective de sinteză a compușilor menționați din materie primă locală și accesibilă, constituie o problemă actuală atât din punct de vedere teoretic, cât și practic.

Derivați de sinteză ai sclareolului 1

Compușii drimanici, denumiți și sesquiterpenoide drimanice, au la bază un schelet carbonic al hidrocarburii ipotetice driman. Denumirea provine de la denumirea arborelui originar din America Latină *Drimys winteri Forst.*, din scoarța căruia în anul 1948, Appel și colaboratorii [1] au izolat primul reprezentant al seriei date, alcoolul nesaturat (-)-drimenol 2 (figura 1). Acesta posedă activitate biologică pronunțată, manifestând proprietăți de reglator de creștere a plantelor.

Drimenolul 2 este unul dintre cei mai importanți reprezentanți ai sesquiterpenoidelor drimanice și a servit în calitate de compus inițial în multe sinteze ale derivaților drimanici și homodrimanici biologic activi. Importanța acestui compus în sinteza derivaților drimanici noi a stimulat multiple cercetări în

scopul elaborării unor căi eficiente de preparare a drimenolului 2 în cantități preparative.

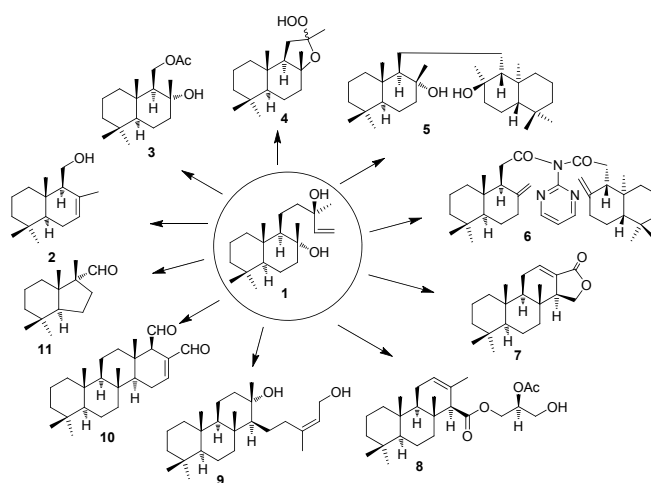


Figura 1. Derivați de sinteză ai sclareolului 1

O metodă eficientă și stereoselectivă de obținere a drimenolului 2 din sclareol 1 a fost elaborată în Laboratorul Chimia Terpenoidelor de la Institutul de Chimie al AȘM. Totodată s-a demonstrat că oxidarea drimenolului 2 cu dioxid de selen conduce la diolii drimanici cunoscuți, care sunt produsele de bază ale acestei reacții și reprezintă niște intermediari valoroși în sinteza warburganalului și poligodialului, compuși drimanici biologic activi de referință [2, 3].

De asemenea, sclareolul 1 a servit în calitate de compus inițial la prepararea monoacetatului drimandiolului 3 [4], care, la rândul său, este un intermediar valoros pentru sinteza derivaților drimanici biologic activi.

Cu pornire de la sclareol 1, a fost realizată în premieră și brevetată metoda de sinteză a 12-hidroperoxi-8 α ,12-epoxi-11-bishomodrimanului 4, compus ce a demonstrat în urma testărilor activitate antimicotică pronunțată [5]. Astfel, acesta poate fi utilizat pe larg în tratarea bolilor provocate de fungi.

În continuare, prin reacția de scindare radicalică a compusului accesibil 12-hidroxi-peroxi-8 α ,12-epoxi-11-bishomodriman 4, pentru prima dată a fost realizată, într-o singură etapă, o sinteză simplă și eficientă a triterpenoidei tetraciclice – diacetatul onocerandiolului 5 [6], compus natural important, care poate fi utilizat în calitate de adjuvant ce potențează efectul imunologic al vaccinurilor [6].

Rezultate relevante au fost înregistrate de către colectivul Laboratorului Chimia Terpenoidelor și în sinteza compușilor polifuncționali chirali cu conținut de azot, care au fost obținuți în baza produselor de transformare a diterpenoidei labdanice naturale sclareol, inclusiv a celor cu unități structurale terpe-

nice și azaheterociclice ce manifestă activitate biologică selectivă și toxicitate joasă datorită originii naturale a substanțelor nominalizate.

Conform datelor din literatura de specialitate, prezența atomului de azot în compușii terpenici amplifică activitatea acestora, de aceea în ultimii ani o atenție deosebită este acordată izolării terpenoidelor cu conținut de azot și cu proprietăți biologice deosebite din sursele naturale [7]. Lucrurile însă nu s-au oprit aici, chimiștii centrându-se pe sinteza terpenoidelor ce conțin azot. În laboratorul nostru au fost elaborate metode eficiente de sinteză a analogului drimenolului ce conține grupa amino, a derivaților 1,2,6-, și 1,3,6-oxazinei, cât și a N-oxidului pirolinei, toți compuși cu o activitate antimicotică înaltă [8-10].

Un domeniu important de cercetare constituie sinteza amidelor heterociclice ale compușilor terpenici. Este cunoscut faptul că amidele joacă un rol important în organismele vii. Datele unor cercetări recente demonstrează că mono- și diamidele obținute prin condensarea acizilor labdanici cu aminoacizii, posedă efect gastro-protector, precum și citotoxicitate pe unele linii celulare umane normale și canceroase [11]. În acest context, ne-am propus să efectuăm un studiu în domeniul sintezei amidelor terpenice. Ca rezultat, a fost sintetizată o serie de amide ale acidului biciclohomofarnesic și 2-, 4- și 5-amino-pirimidinelor.

Aceste investigații se bucură de un interes sporit, deoarece largesc aria de cunoștințe despre derivații 4-aminopirimidinei, care reprezintă scheletul de bază al citozinei și al derivaților săi. Implementările recente cu utilizarea scheletului pirimidinic în scopuri terapeutice [12] au motivat alegerea amino-pirimidinelor drept subiect pentru cercetările noastre, iar în calitate de material inițial terpenic, predecesor al compușilor homodrimanici optic activi a servit din nou sclareolul 1.

În premieră, am realizat sinteza amidelor diazinice ale acidului biciclohomofarnezenic și a 2-di- $\Delta^{8,13}$ -bicyclohomofarnezenoilaminopirimidinei 6, cu o structură neordinară, ce include doi substituenți voluminoși la grupa amină și care prezintă interes în calitate de compuși cu activitate antibacteriană înaltă [13,14].

Un interes deosebit pentru cercetători prezintă diterpenoidele naturale cu schelet carbonic isocopalnic (spongianic), care au fost izolate din organisme marine [7]. Acest grup de compuși posedă diverse activități biologice printre care se regăsesc cea citotoxică, antiinflamatoare, antibacteriană, antileucemică etc. [15]. Primul compus natural din această serie, izolat din bureții de mare *Spongia officinalis*, este isoagatolactonul 7, urmat de alți derivați ai diterpenoidelor spongianice. Activitatea biologică relevantă a acestor compuși a motivat puternic elaborarea metodelor de sinteză a iso-

gatolactonului 7, precum și a altor diterpenoide spongianice naturale, inclusiv în bază de sclareol 1 [16,17].

Un alt grup de diterpenoide biologic active, izolate de asemenea din organisme marine, sunt mono-, 1,2- și 1,3- diacilglicerolii terpenici. Reprezentantul acestui grup, 1,2-diacilglicerolul isocopalnic 8, a fost izolat din specia de moluște *Archidoris odhneri* și se manifestă ca activator al proteinkinazei C *in vitro* [18]. În Laboratorul Chimia Terpenoidelor au fost elaborate câteva metode eficiente de sinteză a acestui diterpenoid biologic activ, precum și a unor derivați ai săi, utilizând în calitate de compus inițial din nou sclareolul 1 [19, 20].

Sesterterpenoidele cheilantice naturale reprezintă un grup de compuși izolați preponderent din organisme marine, mai rar din unele specii de plante subtropicale, și posedă activitate antiinflamatoare, anticancer, antibacteriană etc. Cel mai cunoscut compus cheilantic natural este cheilantadiolul 9, izolat din frunzele plantei *Aleuritopteris mexicana*, iar mai târziu sintetizat din sclareol 1, datorită activității antibacteriene pronunțate pe care o posedă [21].

Un grup interesant din clasa sesterterpenoidelor sunt scalaranii, majoritatea dintre care sunt biologic activi [22]. Un reprezentant valoros al acestui grup este (-)-12-deacetoxiscalaradialul 10, care a fost izolat din bureții de mare *Cacospongia mollior*. În Laboratorul Chimia Terpenoidelor au fost elaborate două căi diferite de sinteză a acestuia cu pornire de la sclareol 1 [23].

Aldehida 11 (austrodoral) și acidul ce corespunde acesteia au fost izolați din pielea moluștelor din specia *Austrodoris kerguelensis* [24]. Și în acest caz, sclareolul 1 a servit în calitate de compus inițial pentru prepararea austrodoralului biologic activ 11 [25] și acidului corespunzător [26].

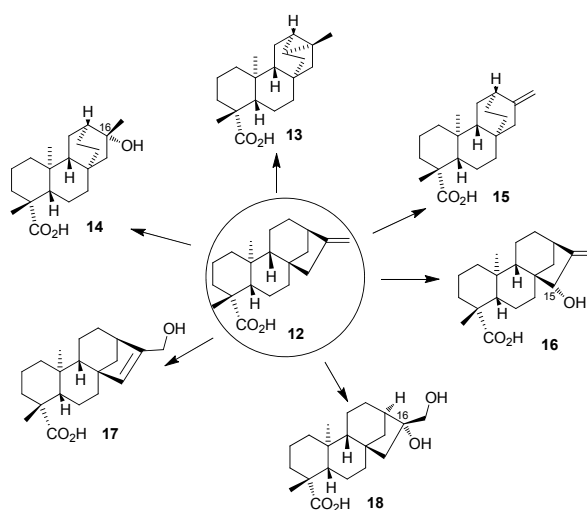


Figura 2. Derivați de sinteză ai acidului ent-kaur-16-en-19-oic 12

Derivați de sinteză ai acidului *ent*-kaur-16-en-19-oic

Cantitățile mari de deșuri ce se obțin în urma procesării inflorescențelor de floarea-soarelui (*Helianthus annuus* L.) în scopul obținerii uleiului, reprezintă o sursă importantă de terpenoide naturale biologic active. Dintre acestea, un loc aparte revine acizilor diterpenici *ent*-kaurenic și *ent*-trachilobanic, care posedă un spectru larg de activitate biologică [27]. În laboratorul nostru a fost elaborată o metodă eficientă de izolare a acizilor *ent*-kaur-16-en-19-oic 12 (majoritar) și *ent* trachiloban-19-oic 13 din deșeurile uscate de floarea-soarelui (Figura 2) [28, 29].

Luând în considerare accesibilitatea acizilor *ent*-kaur-16-en-19-oic 12 și *ent*-trachiloban-19-oic 13, am studiat comportamentul acestora în mediu de superacizi. S-a dovedit că, sub acțiunea acidului fluorosulfonic, ambii acizi, *ent*-kaur-16-en-19-oic 12, dar și *ent*-trachiloban-19-oic 13, s-au transformat în diterpenoide tetraciclice 13 și 14 cu un schelet carbonic *ent*-atisanic [30]. Astfel, a fost realizată o transformare *retro*-biomimetică a diterpenoidelor *ent*-kaurenice și *ent*-trachilobanice în cele *ent*-atisanice, care posedă activitate citotoxică sporită [31].

Acidul 15 α -hidroxi-*ent*-kaur-16(17)-en-19-oic 16, izolat anterior din planta medicinală *Espeletia schultzii*, a fost obținut și prin sinteză, într-o singură etapă, din acidul *ent*-kaur-16-en-19-oic 12 [32]. Din același acid 12 a fost sintetizat și acidul natural biologic activ, *ent*-kaur-15-en-17-hidroxi-19-oic 17 [33], izolat din rădăcinile plantei medicinale *Aralia cordata*, care posedă activitate citotoxică, dar care, de asemenea, poate fi utilizat în tratarea bolii Alzheimer.

Deosebit de interesantă este sinteza, într-o singură etapă, a acidului 16 α ,17-dihidroxi-*ent*-kauran-19-oic 18 din acidul *ent*-kaur-16-en-19-oic 12 [32]. De menționat, că dihidroxiacidul 18 a fost anterior izolat din fructele *Annona squamosa* [33] și posedă activitate anti-cancer și anti HIV.

Acizi triterpenici ursolic și oleanolic

Triterpenoidele pentaciclice sunt foarte răspândite în natură, ele fiind și componentele de bază ale cerurilor cuticulare care acoperă suprafața diferitelor organe vegetale: tulpini, frunze sau fructe, iar un consum constant de fructe sau legume scade incidența unor boli grave, în special al cancerului [34].

Sunt de luat în seamă acizii triterpenici ursolic 18 și oleanolic 19, care în condițiile Republicii Moldova pot fi obținuți în cantități suficiente din deșuri de levănțică (*Lavandula angustifolia* L.), rămasă după hidrodistilarea uleiului volatil, sau din tescovina de mere provenită de la producerea sucului. Interesul

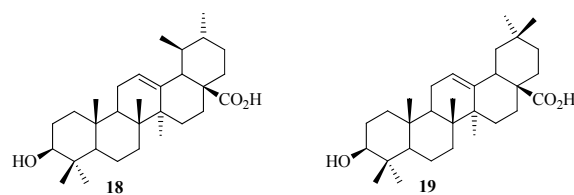


Figura 3. Acizi triterpenici ursolic 18 și oleanolic 19

față de acești compuși vine de la multiplele lor activități biologice: antitumorală, hepatoprotectivă, antiinflamatoare, antiulcer, antibacteriană, antifungică, antivirală, diuretică [35]. Activitatea biologică a derivaților de sinteză ai acizilor 18 și 19 deseori este mai pronunțată decât cea a compușilor inițiali, ceea ce face din acești compuși niște obiecte de studiu atrăgătoare.

În Laboratorul Chimia Terpenoidelor au fost inițiate studii în vederea utilizării deșeurilor locale de levănțică și ale celor de mere. Inițial a fost determinat conținutul acizilor 18 și 19 în aceste surse prin metoda cromatografiei cu lichide de performanță înaltă (HPLC), care confirmă valoarea lor în calitate de surse de acizi triterpenici. Pe moment, au fost obținute cantități suficiente de acizi ursolic 18 și oleanolic 19, care vor fi utilizate în transformările sintetice ulterioare. Rezultatele preliminare au fost mediatizate la conferințe naționale și internaționale [36].

CONCLUZII

Cantitățile mari de deșuri ce se obțin ca rezultat al procesării culturilor agricole, inclusiv floarea-soarelui, salvia și levănțica, în scopul obținerii uleiurilor respective, reprezintă o sursă importantă de terpenoide naturale biologic active. Printre acestea, un loc aparte le revine acizilor triterpenici ursolic și oleanolic, acizilor diterpenici *ent*-kaurenic și *ent*-trachilobanic, precum și glicolului diterpenic – sclareol.

Sclareolul, izolat din deșeurile de Salvia tămâioasă (*Salvia sclarea* L.) rămasă după obținerea uleiului volatil, este utilizat în sintezele dirijate ale compușilor terpenici biologic activi cu structură drimanică, homodrimanică, isocopalică, cheilantanică și scalaranică.

Deșeurile uscate de floarea-soarelui (*Helianthus annuus* L.) reprezintă o sursă valoroasă de terpenoide, în special de acizi biologic activi *ent*-kaur-16-en-19-oic și *ent*-trachiloban-19-oic. Totodată, s-a demonstrat că aceștia pot fi transformați în derivați polifuncționalizați ai diterpenoidelor tetraciclice cu schelete carbonice *ent*-kaurenice, dar și *ent*-atisanice.

Deșeurile de levănțică (*Lavandula angustifolia* L.), rămasă după hidrodistilarea uleiului volatil și tescovina de mere provenită de la producerea sucului,

reprezintă o sursă bogată de acizi triterpenici biologic activi.

Interesul față de compușii menționați vine de la multiplele lor activități biologice: antitumorală, hepatoprotectivă, antiinflamatoare, antiulcer, antibacteriană, antifungică, antivirală, diuretică care în combinație cu toxicitatea joasă a acestor compuși le oferă niște proprietăți excepționale.

BIBLIOGRAFIE

- Appel H. H. Estudios sobre la estructura del drimenol. *Scientia (Chile)*, 1956, 23, 19-21.
- Arîcu A. (-)-Drimenol a valuable starting compound for the synthesis of drimanic sesquiterpenoids. În: *Chem. J. Mold.*, 2009, 4 (2), p. 14-23.
- Kuchkova K. I., Arîcu A. N., Dragalin I. P., Vlad P. F. Convenient synthesis of drimenol and its oxidation with selenium dioxide. În: *Russ. Chem. Bull.*, 2004, 53 (12), 2745-2748.
- Kuchkova K. I., Chumakov Yu. M., Simonov Yu. A., Bocelli G., Panasenko A. A., Vlad P. F. A Short Efficient Synthesis of 11-Monoacetate of Drimane-8 α ,11-diol from Norambreinolide. *Synthesis*, 1997, (9), 1045-1048.
- Brevet de invenție. 3358 G2, MD, A 61 K 31/327; C 07 B 41/14; C 07 C 409/20; C 07 D 307/92; A 61 P 31/10. 12-Hidroperoxy-8 α ,12-epoxy-11-bishomodriman – pentru utilizare în tratamentul afecțiunilor micotice. Vlad P. F., Cucicova C., Arîcu A., Prisacari V., Dizdari A., Rudic V., Mușet G., Savin A., Proca L., Gonciar V. (MD). Cererea depusă 14.07.2006, BOPI nr. 7/2007.
- Vlad P. F., Kuchkova K. I., Arîcu A. N., Deleanu K. Efficient synthesis of onoceranediol from 12-hydroperoxy-8 α ,12-epoxy-11-bishomodrimane. În: *Russ. Chem. Bull.*, 2005, 54 (11), 2656-2658.
- Blunt J. W., Copp B. R., Keyzers R. A., Munro M. H. G., Prinsep M. R. Marine natural products. În: *Nat. Prod. Rep.*, 2015, 32 (2), 116-211 and previous reviews of this series.
- Kuchkova K. I., Arîcu A. N., Vlad P. F. Synthesis of 11-aminodrim-7-ene from drimenol. În: *Chem. Nat. Comp.*, 2009, 45 (3), p. 367-370.
- Kuchkova K. I., Arîcu A. N., Vlad P. F., Deleanu C., Nicolescu A. Synthesis of N-containing drimane sesquiterpenoids from 11-dihomodriman-8 α -ol-12-one. *Chem. Nat. Comp.*, 2010, 46 (4), 539-544.
- Kuchkova K. I., Arîcu A. N., Barba A. N., Vlad P. F., Lipkovskii J., Simonov Yu., A. Kravtov, V. Kh. Synthesis of nitrogen-containing drimane sesquiterpenoids from 11-dihomodrim-8(9)-en-12-one. *Chem. Nat. Comp.*, 2011, 47, (2), 223-228.
- Mori D., Kimura Y., Kitamura S., Sakagami Y., Yoshioka Y., Shintani T., Okamoto T., Ojika M. Spongolactams, Farnesyl Transferase Inhibitors from a Marine Sponge: Isolation through an LC/MS-Guided Assay, Structures, and Semisyntheses. *J. Org. Chem.*, 2007, 72 (19), 7190-7198.
- Patent 12,791,047, US, C07F 9/6558. Amino Pyrimidine anticancer compounds/ R.D. Appari et al.(US), Apl.date: Jun. 1, 2010, Pub.date: Jun. 9, 2011.
- Kuchkova K., Arîcu A., Barba A., Vlad P., Shova S., Secara E., Ungur N., Zbâncioc G., Mangalagiu I. I. An Efficient and Straightforward Method to New Organic Compounds: Homodrimane Sesquiterpenoids with Diazine Units. *Synlett*, 2013, 24 (6), 697-700.
- Kuchkova K., Arîcu A., Secara E., Barba A., Vlad P., Ungur N., Tuchilus C., Shova S., Zbancioc Gh., Mangalagiu I. I. Design, Synthesis, and Antimicrobial Activity of Some Novel Homodrimane Sesquiterpenoids with a Diazine Skeleton. *Medic. Chem. Res.*, 2014, 23 (3), 1559-1568.
- Keyzers R. A., Northcote P. T., Davies-Coleman M. T. Spongian diterpenoids from marine sponges. *Nat. Prod. Rep.*, 2006, 23 (2), 321-334.
- Vlad P.F., Ungur N. Cyclization and Rearrangements of Diterpenoids. III. Synthesis of Isoagatholactone and Methyl ester of Spongia-13(16),14-diene-19-oic Acid. *Chem. Nat. Comp.*, 1984, 20 (6), 685-691.
- Ungur N., Vlad P. F. Synthesis of Isoagathanic Aldehydes - Metabolites of *Spongia officinalis*. *Chem. Nat. Comp.*, 1985, 21 (1), 42-47.
- De Petrocellis L., Orlando P., Gavagnin M., Ventriglia M., Cimino G., Di Marzo, V. Novel diterpenoid diacylglycerols from marine molluscs: potent morphogens and protein kinase C activators. *Experientia* 1996, 52, (9), 874 – 877.
- Ungur N., Gavagnin M., Fontana A., Cimino G. Synthetic Studies on Natural Diterpenoid Glyceryl Esters. *Tetrahedron*, 2000, 56 (16), 2503-2512.
- Ungur N., Gavagnin M., Cimino G. Synthesis of Diastereomeric ent-Isocopallic Acid Glycerides. *Tetrahedron Letters*, 1996, 37 (20), 3549-3552.
- Ungur N., Kulcički V. Occurrence, biological activity and synthesis of cheilanthane sesterterpenoids. *Tetrahedron*, 2009, 65 (19), 3815-3828.
- De Rosa S., Puliti R., Crispino A., De Giulio A., Mattia C. A., Mazzarella L. A New Scalarane Sesterterpenoid from the Marine Sponge *Cacospongia mollior*. *J. Nat. Prod.*, 1994, 57, (2), 256-262.
- Ungur N., Gavagnin M., Cimino G. Synthesis of (-)-12-Deacetoxyscalaradiol. *Nat. Prod. Lett.*, 1996, 8 (2), 275-280.
- Gavagnin M., Carbone M., Mollo E., Cimino G. Austrodoral and austrodoric acid: nor-sesquiterpenes with a new carbon skeleton from the Antarctic nudibranch *Austrodoris kerguelensis*. *Tetrahedron Lett.*, 2003, 44, 1495-1498.
- Kulcičk, V., Ungur N., Gavagnin M., Carbone M., Cimino, G. Further Synthetic Studies Towards the Austrodorane Skeleton: Synthesis of Austrodoral. *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, (9), 1816-1822.
- Kulcički V., Ungur N., Gavagnin M., Carbone M., Cimino G. Synthesis and Absolute Stereochemistry of Marine nor-Sesquiterpene Austrodoric Acid. *Tetrahedron Asymm.*, 2004, 15 (3), 423-428.

27. Hanson J. R. Diterpenoids of terrestrial origin. Nat. Prod. Rep., 2015, 32 (1), 76-87 and previous reviews of this series.
28. Ungur N., Grinco M., Kulcički V., Barba A., Bîzâci T., Vlad P. F. Isolation of ent-kaur-16-en-19-oic and ent-trachiloban-19-oic acids from the sunflower *Helianthus annuus* L. dry waste. Chem. J. Mold., 2008, 4 (2), 106-109.
29. Morarescu O., Grinco M., Dragalin I., Kulcički V., Ungur N. Study on extraction process of sunflower (*Helianthus annuus* L.) dry wastes using different solvents. Chem. J. Mold., 2013, 8 (2), 90-93.
30. Ungur N., Kulcički V., Chetaru O., Grinco M., Vlad P. F. Synthesis of natural atisanic diterpenoids by retro-biomimetic transformations. In: Helv. Chim. Acta, 2013, 96 (5), 864-871.
31. Cardellina J. H., Gustafson K. R., Beutler J. A., Mckee T. C., Hallock Y. F., Fuller R. W., Boyd M. R. National Cancer Institute Intramural Research on Human Immunodeficiency Virus Inhibitory and Antitumor Plant Natural Products. Human Medicinal Agents from Plants. ACS Symposium Series, 1993, 534, 218-227.
32. Grinco M., Chetaru O., Kulcički V., Barba A., Boico A., Vlad P. F., Ungur N. C₁₅ Functionalized Derivatives of ent-Kaur-16-en-19-oic Acid: Isolation from the Sunflower *Helianthus annuus* L. and Synthesis. Chem. J. Mold. 2010, 5 (1), 106-108.
33. Jung H. A., Lee E. J., Kim J. S., Kang S. S., Lee J.-H., Min B.-S., Choi J. S. Arch. Pharm. Res., 2009, 32 (10), 1399-1408.
34. Frighetto R. T. S., Welendorf R. M., Nigro E. N., Frighetto N., Siani, A. C. Isolation of ursolic acid from apple peels by high speed counter-current chromatography. Food Chem., 2008, 106 (2), 767-772.
35. Liu J. Oleanolic acid and ursolic acid: Research perspectives. J. Ethnopharmacol., 2005, 100 (1-2), 92-94.
36. Geană E.I., Ionete R., Ciocarlan A., Aricu A., Fulga A., Ungur N., Podogova M., Nikolaeva, D. HPLC determination of oleanolic and ursolic acid in apples and apple pomace. Progress in Cryogenics and Isotopes Separation. 2014, 17(2), 53-62.



Simion Zamșa. *Joc caligrafic*, 2008, tuș, peniță, acrilic, carton, 60 × 60 cm