CZU: 547.913:547.81 https://doi.org/10.59295/mabt2026.07

SINTEZA UNOR DERIVAȚI POLIFUNCȚIONALI ÎN BAZA ACIDULUI *ENT*-KAUR-16-EN-19-OIC

Lidia LUNGU[1], Alexandru CIOCÂRLAN[1], Aculina ARÎCU[1], Maria DUCA[2]

[1]*Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova*
[2]*Centrul de Genetică Funcțională, Universitatea de Stat din Moldova*

Rezumat

Prezentul studiu este dedicat valorificării deșeurilor de floarea-soarelui ca sursă de acid ent-kaur-16-en-19-oic și obținerii unor derivați polifuncționali ai acestuia. A fost elaborată o metodă eficientă de separare chimică a acidului țintă din amestecul său cu acidul ent-trachiloban-19-oic, utilizând fotooxidarea sensibilizată. Prin această abordare a fost obținut selectiv acidul 17-hidroperoxi-ent-kaur-16-en-19-oic, ulterior transformat prin reacții de reducere și acetilare în derivați noi, inclusiv acidul 17-hidroxi și 17-acetoxi-ent-kaur-16-en-19-oic. Structurile compușilor au fost confirmate prin metode spectroscopice moderne (IR, RMN). Rezultatele evidențiază potențialul sintetic și aplicativ al diterpenoidelor ent-kauranice, precum și importanța utilizării resurselor regenerabile în obținerea de compuși bioactivi cu relevanță în chimia farmaceutică.

Cuvinte-cheie: deșeuri de floarea-soarelui, diterpenoide ent-kauranice, acid ent-kaur-16-en-19-oic, acid 17-hidroxi-ent-kaur-16-en-19-oic, acid 17-acetoxi-ent-kaur-16-en-19-oic, fotooxidare sensibilizată.

SYNTHESIS OF POLYFUNCTIONAL DERIVATIVES BASED ON *ENT*-KAUR-16-EN-19-OIC ACID

Abstract

The present study is dedicated to the valorization of sunflower waste as a source of ent-kaur-16-en-19-oic acid and obtaining its polyfunctional derivatives. An efficient method for the chemical separation of the target acid from its mixture with ent-trachyloban-19-oic acid was developed, using sensitized photooxidation. Through this approach, 17-hydroperoxy-ent-kaur-16-en-19-oic acid was selectively obtained and subsequently transformed by reduction and acetylation reactions into new derivatives, including 17-hydroxy and 17-acetoxy-ent-kaur-16-en-19-oic acid. The structures of the compounds were confirmed by modern spectroscopic methods (IR, NMR). The results highlight the synthetic and applicative potential of ent-kauran diterpenoids, as well as the importance of using renewable resources in obtaining bioactive compounds relevant to pharmaceutical chemistry.

Keywords: sunflower waste, ent-kauranic diterpenoids, ent-kaur-16-en-19-oic acid, 17-hydroxy-ent-kaur-16-en-19-oic acid, 17-acetoxy-ent-kaur-16-en-19-oic acid, sensitized photooxidation.

Introducere

Compușii diterpenici *ent*-kauranici sunt foarte răspândiți în natură și se întâlnesc în cantități variabile în speciile de plante care aparțin mai multor familii [1]. Scheletul *ent*-kauranic are o structură specifică, care include un fragment perhidrofenantrenic format din inelele A, B, și C, ultimul conjugat cu un inel ciclopentanic D (Figura 1).

Diterpenoidele *ent*-kauranice se caracterizează printr-o gamă diversă de activități biologice: reglatori de creștere a plantelor, repelenți ai insectelor, antiparazitară, antimicrobiană, citotoxică, antitumorală, anti-HIV, steroidogenă, antifertilitate, hipotensivă, antiinflamatorie, diuretică, anti-Alzheimer [2], antiagregarea trombocitelor [3], antispasmolitică [4], antidiabetică și antiobezitate [5], analgezică [6], antialergică [7], embriotoxică [8], genotoxică [9], hipoglicemică [10], imunosupresivă [11], inducerea apoptozei [12], inhibarea contracțiilor vasculare ale mușchilor netezi [13], stimularea depunerii ouălor la insecte [14] și antioxidantă [15].

Semisintezele în bază de compuși naturali, sunt o direcție importantă și promițătoare pentru chimia organică, dar și pentru chimia farmaceutică. În acest context diterpenoidele *ent*-kauranice naturale reprezintă sintoni foarte atractivi. Astfel, în baza acestor compuși au fost efectuate numeroase sinteze, în rezultatul cărora au fost obținute substanțe bioactive noi. Transformările structurale au fost realizate prin procedee chimice sau microbiologice, folosind diverse culturi. De remarcat faptul că, primele investigații ce ţin de transformările chimice ale *ent*-kauranilor au avut drept scop determinarea structurii acestor compuși, în special, a configurației lor absolute [16], iar unele dintre aceste metode sunt utilizate până în prezent [17].

Floarea-soarelui (*Helianthus annuus L.*) este o plantă anuală din familia Asteraceae (sin. Compositae), originară din regiunile Americii Centrale și de Nord. Dovezile etnobotanice indică faptul că, speciile sălbatice din această familie erau folosite de indienii nord americani încă înainte de colonizarea Lumii Noi în alimentație și pentru tratarea diferitor maladii.

Introducerea florii-soarelui în Europa a avut loc la sfârșitul secolului al XVI-lea, când au fost aduse diferite specii de floarea-soarelui, care se deosebeau după structura tulpinii, culoarea florilor și a achenelor, majoritatea având discul capitulelor roșu - purpuriu, achenele prezentând culori foarte variate. Pe parcursul a 250 de ani ea a fost cultivată ca plantă ornamentală, ulterior fiind valorificată ca sursă de semințe comestibile delicioase.

Un moment decisiv în evoluția culturii a fost perioada anilor 1840–1850, când dezvoltarea tehnologiei de extracție a uleiului prin presare mecanică a determinat introducerea florii-soarelui ca plantă oleaginoasă de importanță economică. În Republica Moldova, cultura florii-soarelui are o tradiție de aproximativ două secole, fiind una dintre principalele plante cultivate.

Din punct de vedere economic, *Helianthus annuus* reprezintă una dintre cele mai importante plante oleaginoase la nivel global. În ierarhia producției mondiale de uleiuri vegetale alimentare, floarea-soarelui ocupă locul al patrulea, după soia, bumbac și arahide, contribuind cu aproximativ 16% la producția totală de uleiuri vegetale destinate consumului uman. Uleiul de floarea-soarelui este apreciat pentru calitățile sale nutritive, fiind bogat în acizi grași nesaturați și vitamine liposolubile.

Importanța acestei culturi depășește însă sfera producției de ulei. Floarea-soarelui are un spectru larg de utilizări, contribuind semnificativ la producerea de proteine vegetale, alimente fortificate cu vitamine și minerale, precum și la diversificarea resurselor agroalimentare. De asemenea, este o plantă meliferă valoroasă, producția de miere putând atinge 30–35 kg/ha, în funcție de condițiile pedoclimatice și tehnologia de cultură.

Reziduurile vegetale rezultate în urma recoltării prezintă, la rândul lor, o valoare agronomică și industrială considerabilă. Cenușa obținută din tulpini și resturi de inflorescențe conține aproximativ 35–36% oxid de potasiu (K_2O), constituind o sursă importantă de îngrășăminte potasice. Din tulpini și din cojile semințelor se pot obține compuși chimici valoroși, precum carbonatul de potasiu (K_2CO_3) și furfuralul ($C_5H_4O_2$), utilizat în industria chimică. În plus, floarea-soarelui este utilizată și ca plantă furajeră, în special sub formă de masă verde sau siloz, contribuind la asigurarea bazei furajere în zootehnie [18].

În contextul valorificării complexe a florii-soarelui (*Helianthus annuus* L.) în economia circulară și al necesității extinderii utilizărilor non-alimentare ale acestei culturi, prezentul studiu a avut ca obiectiv explorarea potențialului deșeurilor vegetale rezultate din procesarea plantei ca sursă de acid *ent*-kaur-16-en-19-oic, precum și sinteza unor derivați polifuncționali pe baza acestuia, în vederea eficientizării și diversificării căilor de valorificare a subproduselor agroindustriale.

Metode şi materiale aplicate

Generalități

Punctele de topire (p.t.) au fost determinate pe un aparat *Boetius* (VEB Analytik, Göttingen, Germania). Unghiurile de rotaţie specifică au fost măsurate cu un polarimetru Perkin-Elmer 241 (Perkin-Elmer, Norwalk, SUA), într-o cuvetă de 1 dm, în $CHCl_3$. Spectrele în infraroşu (IR) au fost înregistrate pe un spectrofotometrul Bio-Rad-Win-IR and Spectrum-100FT-IR (Perkin-Elmer) folosind tehnica ATR. Spectrele de rezonanţă magnetică nucleară ^1H și ^{13}C RMN, cât și experimentele bidimensionale au fost înregistrate pe spectrometrul Bruker Avance DRX-400 (400.13 și 100.61 MHz) (Bruker BioSpin, Rheinstetten, Germania). Valoarea deplasărilor chimice este dată în părți per milion (ppm) în sistemul δ în corelație cu semnalele $CHCl_3$ (δ_H 7.26 și δ_C 77.00 ppm). Analizele GS-MS au fost efectuate pe un model Agilent-5975C (Agilent, Santa Clara, SUA) prevăzut cu o coloană capilară cu silice DB-17, cu diametrul interior de 30 × 0,25 mm, cu heliu ca agent purtător, cuplat cu un spectrometru Agilent-5975C (EI, 70 eV). Analiza elementală a fost realizată pe un analizator de elemente CHNOS, Vario EL III.

Extractele au fost obținute din material natural uscat și mărunțit, folosind extractoare de tip Soxhlet. Extractele au fost în continuare prelucrate cu soluție de NaOH (5%) și extrase cu Et_2O. Extractele eterice au fost spălate cu soluţie saturată de NaCl până la pH=7, uscate pe Na_2SO_4 anhidru, iar solventul distilat în vid [19].

Reacţiile de fotooxigenare au fost efectuate în baloane din sticlă de cuarț, la iradiere externă cu lămpi fluorescente (3 x 60 W), amplasate la distanţa de 1 cm de la balon, prin soluţie barbotându-se oxigen cu un debit de 0,6 cm^3/oră.

Pentru cromatografia analitică în strat subțire (TLC) s-au utilizat plăci de silicagel Merck (Rahway, NJ, SUA) de 60 G cu grosimea stratului de 0,25 mm. Cromatogramele au fost developate cu H_2SO_4 concentrat și încălzite la 80°C timp de 5 minute.

Cromatografia pe coloană a fost efectuată pe silicagel Across (Geel, Belgia) (60–200 mesh) și Merck 60 (70–230 mesh), utilizând un amestec eluant format din eter de petrol (p.f. 40–60°C) și EtOAc în gradient. Toți solvenții au fost purificați și uscați prin tehnici standard înainte de utilizare. Extractele organice au fost uscate peste Na_2SO_4 anhidru, apoi filtrate și evaporate sub presiune redusă.

Sinteza fotooxidativă a acidului 17-hidroperoxi-*ent*-kaur-16-en-19-oic 4.

La soluţia formată dintr-un amestec (100 mg, 0,332 mmol) de acizi ent-kaur-16-en-19-oic 2 și ent-trachiloban-19-oic 3 (aflați conform analizei GC-MS într-un raport de 1.7 : 1), în CH_2Cl_2 anhidru (50 mL), s-a adăugat o cantitate catalitică de meso-tetrafenilporfirină (H2ttp). Amestecul obţinut a fost iradiat timp de 7 ore la temperatura camerei cu becuri fluorescente 3 x 60 W, prin sistem barbotându-se oxigen pe tot parcursul reacției (control CSS). După distilarea solventului în vid, produsul de reacţie (111 mg) a fost cromatografiat pe o coloană cu SiO_2 (12,0 g, eluant EP/EtOAc (4:1)), obținându-se acidul 17-hidroperoxi-ent-kaur-15-en-19-oic 4 (61 mg, 96%), compus cristalin.

(4) - compus cristalin, p.t. 112 – 113 °C; $[\alpha]_D^{20} = -19{,}47°$, (*c* 0,3, $CHCl_3$). Spectrul IR (cm^{-1}, ATR): 2931, 2850, 1696, 1665, 1469, 1445, 1256, 1169, 1021, 905, 800, 706. Spectrul ^1H RMN (400.13 MHz, δ, ppm): 0.99 (3H, s, H_{20}), 0.99-1.07 (4H, m, 2xCH_2), 1.23 (3H, s, H_{18}), 1.25-2.16 (17H, m), 2.61 (1H, t, *J*= 2.0 Hz, H_{13}), 4.56 (2H, d, *J*= 3.4 Hz, H_{17}), 5.50 (1H, s, H_{15}). Spectrul ^{13}C RMN (100.61 MHz, δ, ppm): 40.65 (C_1), 19.03 (C_2), 37.78 (C_3), 43.75 (C_4), 56.70 (C_5), 20.63 (C_6), 43.79 (C_7), 49.28 (C_8), 47.23 (C_9), 39.87 (C_{10}), 18.88 (C_{11}), 39.01 (C_{12}), 41.58 (C_{13}), 25.37 (C_{14}), 140.71 (C_{15}), 140.94 (C_{16}), 75.18 (C_{17}), 28.91 (C_{18}), 184.12 (C_{19}), 15.40 (C_{20}).

Reducerea acidului 17-hidroperoxi-*ent*-kaur-16-en-19-oic 4.

La soluția hidroperoxidului 4 (97 mg, 0,2904 mmol) în MeOH (3,5 mL) s-a adăugat soluția formată din tiouree (46 mg, 0,6052 mmol) în MeOH (2,5 mL). Amestecul de reacție a fost agitat

timp de 3 ore la temperatura camerei, apoi diluat cu H_2O (20 mL) și extras cu Et_2O (3 x 20 mL). După distilarea solventului la presiune redusă, produsul de reacție (80 mg) a fost cromatografiat pe o coloană cu SiO_2 (44,0 g, eluant: EP/EtOAc 95:5), a obținându-se acidul 17-hidroxi-*ent*-kaur-16-en-19-oic 5 (74 mg, 79%), compus uleios.

(5) - $[\alpha]_D^{20} = -50{,}15°$, (*c* 0,2, $CHCl_3$). Spectrul IR (cm^{-1}, ATR): 3232, 2930, 2853, 1698, 1469, 1445, 1256, 1169, 1132, 918, 798. Spectrul ^1H RMN (400.13 MHz, δ, ppm): 0.97 (3H, s, H_{20}), 1.26 (3H, s, H_{18}), 2.61 (1H, s.l., H_{13}), 4,21 (2H, d, *J*= 1.04 Hz, H_{17}), 5.38 (1H, s, H_{15}). Spectrul ^{13}C RMN (100.61 MHz, δ): 40.7 (C_1), 19,.01 (C_2), 37.78 (C_3), 43.64 (C_4), 56.61 (C_5), 20.75 (C_6), 39.2 (C_7), 48.96 (C_8), 47.61 (C_9), 39.8 (C_{10}), 18.93 (C_{11}), 25.41 (C_{12}), 41.12 (C_{13}), 43.90 (C_{14}), 135.56 (C_{15}), 146.13 (C_{16}), 61.32 (C_{17}), 28.89 (C_{18}), 183.32 (C_{19}), 15.58 (C_{20}). Găsit (%): C 75.46; H 9.48. Calculat. $C_{20}H_{30}O_3$: C 75.43; H 9.50.

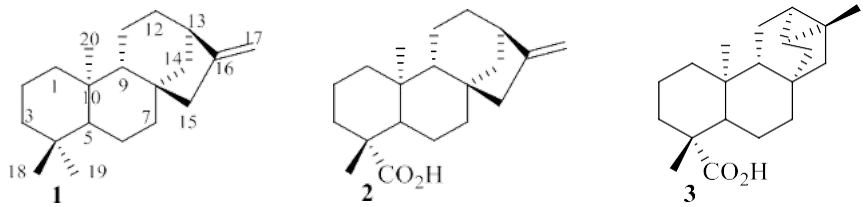
Acetilarea acidului 17-hidroxi-*ent*-kaur-16-en-19-oic 5.

La soluția alcoolului 5 (45 mg, 0,14 mmol) în Py anhidră (1,5 mL) s-a adăugat Ac_2O (0,5 mL). Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. Apoi, amestecul de reacție a fost diluat cu H_2O (30 mL) și extras cu Et_2O (3 x 20 mL). Extractul eteric a fost spălat consecutiv cu soluție de H_2SO_4 (5%, 2 x 30 mL), apoi cu H_2O (3 x 30 mL) până la pH=7. După uscare pe Na_2SO_4 anh. și distilarea solventului la presiune redusă, produsul de reacție (62 mg) a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu SiO_2 (4,0 g, eluant: EP / EtOAc 75: 25), obținându-se acetatul 6 (47 mg, 93%), compus uleios.

(6) - $[\alpha]_D^{20} = -33{,}19°$, (*c* 0,5, $CHCl_3$). Spectrul IR (cm^{-1}, ATR): 2932, 2855, 1740, 1698, 1470, 1444, 1366, 1240, 1226, 1136, 1022, 914, 799, 734. Spectrul ^1H RMN (400.13 MHz, δ, ppm): 0.99 (3H, s, H_{18}), 1.26 (3H, s, H_{20}), 2.10 (3H, s, OAc), 2.55 (1H, t, *J*= 2.6 Hz, H_{13}), 4.65 (2H, dd, *J*= 14.6, 1.0 Hz, H_{17}), 5.46 (1H, s, H_{15}). Spectrul ^{13}C RMN (100.61 MHz, δ, ppm): 171.01 (OAc), 20.69 (OAc), 40.68 (C_1), 19.07 (C_2), 37.90 (C_3), 43.70 (C_4), 56.72 (C_5), 20.98 (C_6), 39.05 (C_7), 49.14 (C_8), 47.32 (C_9), 39.88 (C_{10}), 18.84 (C_{11}), 25.35 (C_{12}), 41.48 (C_{13}), 43.77 (C_{14}), 138.58 (C_{15}), 140.94 (C_{16}), 62.50 (C_{17}), 28.93 (C_{18}), 182.73 (C_{19}), 15.43 (C_{20}).

Rezultate obținute și discuții

Numărul diterpenoidelor *ent*-kauranice izolate crește continuu, dar cel mai frecvent compușii care prezintă interes se găsesc în cantităţi destul de mici în sursele naturale. În acest context, acidul *ent*-kaur-16-en-19-oic **2** reprezintă diterpenoid cu un potențial sintetic înalt. Acesta se întâlnește în diferite specii de plante împreună cu acidul *ent*-trachiloban-19-oic **3**, dar dintre toate se evidențiază floarea-soarelui (*Helianthus annuus* L.)*,* în care se conțin cantităţi considerabile de compuși **2** și **3** (Figura 1). De menționat că, ambii acizi sunt biologic activi. De exemplu, acidul *ent*-kaur-16-en-19-oic **2** se caracterizează printr-o gamă diversă de proprietăţi biologice, precum cea antibacteriană, antifungică, antiinflamatorie, analgezică, citotoxică (leucemie, cancer de colon, mamar, hepatic), anti-Alzheimer, anti-HIV-1 și tratarea diabetului. Ca şi mulţi alţi compuși e*nt*-kauranici, acidul **2** joacă un rol important în biosinteza gibberelinelor.



1 **2** **3**

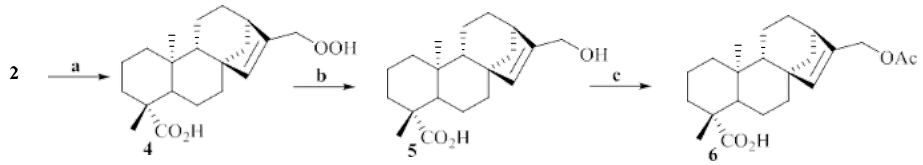
Figura 1. Schelet *ent*-kauranic 1, acizii *ent*-kaur-16-en-19-oic 2 și *ent*-trachiloban-19-oic 3.

Dar aspectul cel mai important este că, compușii **2** și **3** pot fi izolați din deșeurile de floarea-soarelui, iar valorificarea acestor deșeuri are o importanţă practică şi economică deosebită.

Extracţia acizilor *ent*-kaur-16-en-19-oic **2** și *ent*-trachiloban-19-oic **3** din deșeurile de floarea-soarelui, a fost efectuată anterior [19]. S-a demonstrat că, acești compuși sunt cromatografic inseparabili pe fază normală, dar pot fi separați pe SiO_2 impregnat cu azotat de argint.

Scopul acestui studiu a fost găsirea unor modalități de separare a acidului *ent*-kaur-16-en-19-oic **2** din amestecul cu acidul *ent*-trachiloban-19-oic **3** prin metode chimice, mai exact printr-o metodă neconvențională.

Ideea a fost realizată prin utilizarea fotooxidării sensibilizate a amestecului inseparabil cromatografic de acizi *ent*-kaur-16-en-19-oic **2** și *ent*-trachiloban-19-oic **3**, aflați într-un raport de 1.7:1, și care a permis transformarea selectivă a acidului **2** în derivatul oxigenat **4**, conform Schemei 1.



Schema 1. Sinteza derivaților oxigenați ai acidului *ent*-kaur-16-en-19-oic 2.

Reagenți și condiții: a) CH_2Cl_2, (H_2ttp), iradiere 7 ore, 3 x 60W, O_2 c.n., 96%; b) MeOH, CH_4N_2S, agitare 3 ore, c.n. 79%; c) Ac_2O, Py, agitare 24 ore, c.n., 93%.

Produsul de reacție **4** a fost obținut cu un randament de 96%, iar structura acestuia a fost confirmată prin analiza spectrală.

În spectrul IR al acidului 17-hidroperoxi-*ent*-kaur-16-en-19-oic **4** sunt prezente benzile de absorbție ce corespund grupărilor alifatice (-CH_3, -CH_2-, >CH-) la 2930 și 2853 cm^{-1}, grupei hidroperoxi (-OOH) la 3232 și 1169 cm^{-1} grupei carboxil (-COOH) la 1665 și 1169 cm^{-1}, iar cele caracteristice legăturii duble trisubstituite (>C=CH-) la 1660 și 905 cm^{-1}.

În spectrul ^{1}H RMN se observă prezența semnalelor singlet ale grupelor metil din C_{18} la 1.23 ppm şi C_{20} la 0.96 ppm, semnalul singlet monoprotonic din C_{15} la 5.50 ppm şi semnalul dublet al grupei metilenice din C_{17} la 4.56 ppm.

În spectrul ^{13}C RMN al acestui compus sunt prezente semnale ce aparțin atomului de carbon C_{18} la 28.91 ppm şi C_{20} la 15.40 ppm și a nouă grupe metilenice, inclusiv a celei din C_{17} de la 75.18 ppm. Semnalele carbonilor cuaternari din poziţiile C_4, C_8, C_{10} şi C_{16} se găsesc la 43.75, 49.28, 39.87 şi 140.94 ppm, iar semnalul grupei caboxil din poziţia C_{19} se găseşte la 184.12 ppm. Semnalele carbonilor trisubstituiţi C_5, C_9 şi C_{15} se găsesc la 56.70, 47.23 şi 140.71 ppm

În continuare, hidroperoxidul **4** a fost redus, iar în rezultatul acestei transformări s-a obținut alcoolul alilic **5** cu un randament de 79%. De menționat că în acest fel a fost realizată sinteza scurtă și eficientă a unui analog natural, izolat anterior din fructele speciei *Annona glabra* [20]. Structura acidului 17-hidroxi-*ent*-kaur-16-en-19-oic **5** a fost stabilită în baza datelor spectrale.

În spectrul IR al acestuia sunt prezente benzile de absorbție caracteristice pentru grupările alifatice (-CH_3, -CH_2-, >CH-) la 2930 și 2853 cm^{-1}, grupei carboxil (-COOH) la 1698 și 1169 cm^{-1}, hidroxil (-OH) la 3232 și 1132 cm^{-1} și a legăturii duble trisubstituite (>C=CH-) la 1660 și 918 cm^{-1}.

În spectrul ^{1}H RMN sunt prezente semnalele singlet ale grupelor metil din C_{18} la 1.26 ppm şi C_{20} la 0.99 ppm, semnalul singlet monoprotonic din C_{15} la 5.38 ppm şi semnalul dublet al grupei metilenice din C_{17} la 4.21 ppm.

Spectrul ^{13}C RMN se atestă prezența grupelor metil în C_{18} la 28.89 ppm și C_{20} la 15.42 ppm, precum și a nouă grupe metilenice, inclusiv a celei din C_{17} de la 61.32 ppm. Semnalele carbonilor cuaternari din poziţiile C_4, C_8, C_{10} şi C_{16} se găsesc la 43.64, 48.96, 39.80 şi 146.13 ppm, iar semnalul grupei caboxil din poziţia C_{19} se găseşte la 183.32 ppm. Semnalele carbonilor trisubstituiţi C_5, C_9 şi C_{15} se găsesc la 56.61, 47.61 şi 135,56 ppm.

Acetilarea acidului 17-hidroxi-*ent*-kaur-16-en-19-oic **5** în condițiile indicate în Schema 1, a condus la formarea acidului 17-acetoxi-*ent*-kaur-16-en-19-oic **6**.

În spectrul IR al compusului **6** sunt prezente benzile de absorbție caracteristice pentru grupările alifatice (-CH_3, -CH_2-, >CH-) la 2932 și 2855 cm^{-1}, grupării acetat (-OAc) la 1740, 1240 și 1226 cm^{-1}, și a legăturii duble trisubstituite (>C=CH-) la 1698 și 914 cm^{-1}.

În spectrul ^1H RMN sunt prezente semnalele singlet ale grupelor metil din C_{18} la 1.26 ppm și C_{20} la 0.99 ppm și din grupa acetat la 2.10 ppm, semnalul singlet monoprotonic din C_{15} la 5.44 ppm și semnalul dublet al grupei metilenice din C_{17} la 4.69 ppm.

Spectrul ^{13}C RMN se atestă prezența grupelor metil în C_{18} la 28.93 ppm și C_{20} la 15.43 ppm și a nouă grupe metilenice, inclusiv a celei din C_{17} de la 62.50 ppm. Semnalele carbonilor cuaternari din poziţiile C_4, C_8, C_{10} şi C_{16} se găsesc la 43.64, 49.14, 39.88 şi 140.94 ppm, iar semnalul grupei caboxil din poziţia C_{19} se găseşte la 182.73 ppm și a grupei acetat la 171.01 și 20.69 ppm.

Concluzii

A fost elaborat un procedeu nou și eficient de separare chimică a acidului *ent*-kaur-16-en-19-oic **2** din amestecul cu acidul *ent*-trachiloban-19-oic **3**, folosind reacția de fotooxidare sensibilizată. În rezultat au fost obținuți derivații noi ai acestuia: acizii 17-hidroperoxi-*ent*-kaur-16-en-19-oic **4**, 17-acetoxi-*ent*-kaur-16-en-19-oic **6** și analogul natural, acidul 17-hidroxi-*ent*-kaur-16-en-19-oic **5**, iar structurile acestora a fost confirmată prin metode fizico-chimice moderne.

Referinţe:

1. Garsia, P. A., de Oliveira, A. B., Batista, R. Occurrence, Biological activities and synthesis of kaurane diterpenes and their glycosides. *Molecules*, 2007, 12(3), 455–483. DOI: 10.3390/12030455.
2. Ghisalberti, E. L. The biological activity of naturally occurring kaurane diterpenes. *Fitoterapia*, 1997, 68(4), 303–325.
3. Yung, Y.-L., Chang, F.-R., Wu, C.-C., Wang, W.-Y., Wu, Y.-C. New ent-kaurane diterpenoids with anti-platelet aggregation activity from Annona squamosa. *J. Nat. Prod.*, 2002, 65(10), 1462–1467. DOI: 10.1021/np020191e.
4. Zamilpa, A., Tortoriello, J., Navarro, V., Delgado, G., Alvarez, L. Antispasmodic and antimicrobial diterpenic acids from Viguiera hypargyrea roots. *Planta Med.*, 2002, 68(3), 281–283. DOI: 10.1055/s-2002-23146.
5. Kim, S., Na, M., Oh, H., Jang, J., Sohn, C. B., Kim, B. Y., Ahn, J. S. PTP1B inhibitory activity of kaurane diterpenes isolated from Siegesbeckia glabrescens. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2006, 21, 379–383. DOI: 10.1080/14756360600741560.
6. Block, L. C., Santos, A., de Souza, M. M., Scheidt, C., Rosendo, A. Y., Santos, M. A., Monache, F. D., Filho, V. C. Chemical and pharmacological examination of antinociceptive constituents of Wedelia Paludosa. *J. Ethnopharmacol.*, 1998, 61(1), 85–89. DOI: 10.1016/S0378-8741(98)00019-1.
7. Cheenpracha, S., Yodsaoue, O., Karalai, C., Ponglimanont, C., Subhadhirasakul, S., Tewtrakul, S., Kanjana-Opas, A. Potential anti-allergic ent-kaurene diterpenes from the bark of Suregada multiflora. *Phytochemistry*, 2006, 67(24), 2630–2634. DOI: 10.1016/j.phytochem.2006.09.031.
8. Costa-Lotufo, L., Cunha, G., Farias, P. A. M., Viana, G. S. B., Cunha, K. M. A., Pessoa, C., de Moraes, M. O., Silveira, E. R., Gramosa, N. V., Rao, V. S. N. The cytotoxic and embryotoxic effects of kaurenoic acid, a diterpene isolated from Copaifera langsdorffii oleo-resin. *Toxicon*, 2002, 40(8), 1231–1237. DOI: 10.1016/S0041-0101(02)00128-9.

9. Cavalcanti, B. C., Costa-Lotufo, L., Moraes, M. O., Burbano, R. R., Silveira, E. R., Cunha, K. M. A., Rao, V. S. N., Moura, D. J., Rosa, R. M., Henriques, J. A. P., Pessoa, C. Genotoxicity evaluation of kaurenoic acid, a bioactive diterpenoid present in Copaiba oil. *Food Chem. Toxicol.*, 2006, 44(3), 388–392. DOI: 10.1016/j.fct.2005.08.011.
10. Bresciani, L. F. V., Cechinel-Filho, V., Yunes, R. A. Comparative study of different parts of Wedelia paludosa by gas chromatography. *Nat. Prod. Lett.*, 2000, 14(4), 247–254. DOI: 10.1080/10575630008041239.
11. Duan, H., Takaishi, Y., Momota, H., Ohmoto, Y., Taki, T., Jia, Y., Li, D. Immunosuppressive diterpenoids from Tripterygium wilfordii. *J. Nat. Prod.*, 1999, 62, 1522–1525. DOI: 10.1021/np9902183.
12. Liu, J., Huang, R., Lin, D. J., Peng, J., Zhang, M., Pan, X., Hou, M., Wu, X., Lin, Q., Chen, F. Ponicidin, an ent-kaurane diterpenoid derived from a constituent of the herbal supplement PC-SPES, Rabdosia rubescens, induces apoptosis by activation of caspase-3 and mitochondrial events in lung cancer cells in vitro. *Cancer Invest.*, 2006, 24(2), 136–148. DOI: 10.1080/07357900500524371.
13. Cunha, K. M. A., Paiva, L. K., Santos, F. A., Gramosa, N. V., Silveira, E. R., Rao, V. S. N. Smooth muscle relaxant effect of kaurenoic acid, a diterpene from Copaifera langsdorffii on rat uterus in vitro. *Phytother. Res.*, 2003, 17(4), 320–324. DOI: 10.1002/ptr.1133.
14. Morris, B. D., Foster, S. P., Grugel, S., Charlet, L. D. Isolation of the diterpenoids, ent-kauran-16α-ol and ent-atisan-16α-ol, from sunflowers, as oviposition stimulants for the banded sunflower moth, Cochylis hospes. *J. Chem. Ecol.*, 2005, 31, 89–102. DOI: 10.1007/s10886-005-0976-2.
15. Kataev, V., Khaybullin, R., Sharipova, R., Strobykina, I. Ent-Kaurane diterpenoids and glycosides: Isolation, properties, and chemical transformations. *Rev. J. Chem.*, 2011, 1, 93–160. DOI: 10.1134/S2079978011010043.
16. Kaneda, N., Kohda, H., Yamasaki, K., Tanaka, O., Nishi, K. Paniculosides I-V, diterpenes-glucosides from Stevia ovata L. *Chem. Pharm. Bull.*, 1978, 26, 2266–2267. DOI: 10.1248/cpb.26.2266.
17. Briggs, L. H., Cawley, R. W. Diterpenes. Part I. The Identity of Kaurene with Podocarprene. *J. Chem. Soc.*, 1948, 1888–1889. DOI: 10.1039/JR9480001888.
18. Duca, M., Stratan, A., Duca, G., Clapco, S., Craciunescu, O., Oprita, E. I. Agroecological management of sunflower in the circular economy. In: *The Nineteenth International Conference on Management Science and Engineering Management. ICMSEM 2025. Lecture Notes on Data Engineering and Communications Technologies*, vol. 264. Springer, Singapore, 2025. DOI: 10.1007/978-981-95-1595-0_102.
19. Morărescu, O. *Transformări sintetice ale acizilor ent-kaur-16-en-19-oic şi ent-trachiloban-19-oic*. [Dissertation]. Chișinău, 2019, 123 p.
20. Hsieh, T.-J., Wu, Y.-C., Chen, S.-C., Huang, C.-S., Chen, C.-Y. Chemical constituents from Annona glabra. *J. Chin. Chem. Soc.*, 2004, 51, 869–876. DOI: 10.1002/jccs.200400131.

Date despre autori:



Lidia LUNGU, dr. în științe chimice, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova
e-mail: lidia.lungu@sti.usm.md
ORCID: 0000-0002-9495-2621



Alexandru CIOCÂRLAN, dr. hab. în științe chimice, conf. univ., Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova
e-mail: alexandru.ciocarlan@usm.md
ORCID: 0000-0002-0776-5095



Aculina ARÎCU, memb. cor., dr. hab. în științe chimice, conf. cerc., Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova
e-mail: aculina.aricu@sti.usm.md
ORCID: 0000-0001-7201-2519



Maria DUCA, acad., prof., dr.hab. în științe biologice, Centrul de Genetică Funcțională, Universitatea de Stat din Moldova
e-mail: mduca2000@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-5855-5194