

SINTEZA COMPUȘILOR BISNORLABDANICI CU FRAGMENTE 1,3-TIAZOLICE, CU POTENȚIALĂ ACTIVITATE BIOLOGICĂ

BLAJA SVETLANA, LUNGU LIDIA
Institutul de Chimie AȘM

Compușii organici naturali prezintă un interes deosebit deoarece pot fi izolați din materie primă locală, renovabilă și ieftină în special din deșeurile agricole și cele ale industriei alimentare. Deșeurile obținute în cantități mari în rezultatul procesării culturilor agricole, inclusiv floarea-soarelui, salvie și levănțică, reprezintă o sursă importantă de terpenoide naturale biologic active. Printre acestea un loc aparte le revine acizilor triterpenici ursolic și oleanoic, acizilor diterpenici ent-kaurenoic și ent-trachilobanoic, precum și glicolului diterpenic – sclareol.

Compușii organici naturali terpenici la rândul lor, pot fi utilizați pentru sinteza unor derivați funcționali cu proprietăți biologic active mult mai pronunțate. Compușii terpenici de regulă manifestă multiple activități biologice accentuate, reglând diverse procese vitale în organismele animale, vegetale, inclusiv în microorganisme. De aceea terpenoidele și-au găsit vaste aplicații practice în industria farmaceutică, parfumerie și cosmetică, în industria alimentară și de prelucrare a tutunului.

Necesitatea elaborării metodelor sintetice de obținere al terpenoidelor este cauzată de conținutul relativ mic al acestora în sursele naturale. Actualmente, atenția cercetătorilor este orientată spre sintezele totale și semisintezele compușilor terpenici pornind de la materii prime ieftine și accesibile și care să posede un spectru larg de activitate biologică: antitumorală, hepatoprotectoare, antiinflamatoare, antiulcer, antibacteriană,

antifungică, antivirală, diuretică, care în combinație cu toxicitatea joasă a acestor compuși le conferă proprietăți de excepție.

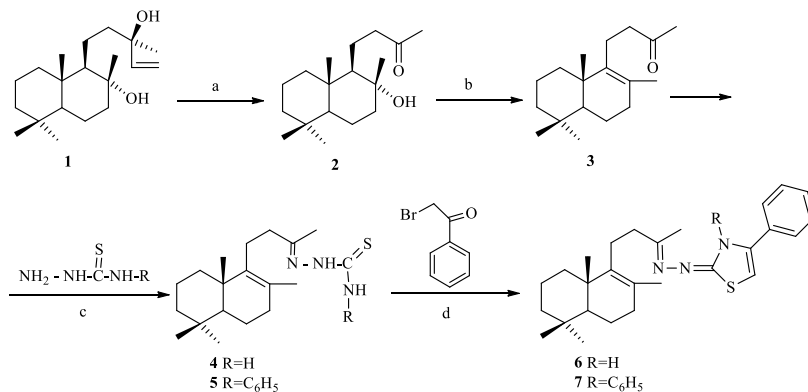
În calitate de predecesori naturali chirali ai compușilor respectivi pot servi diterpenoidele labdanice, care sunt cele mai apropiate structural de aceștia și care pot fi obținute în cantități mari din extracte vegetale sau din deșeurile provenite după hidrodistilarea uleiurilor volatile [1].

Conform datelor din literatura de specialitate, prezența atomului de azot și sulf în compușii terpenici amplifică activitatea acestora, de aceea în ultimii ani o atenție deosebită este acordată izolării terpenoidelor cu conținut de azot și sulf și cu proprietăți biologice deosebite din sursele naturale [2].

Scopul acestei lucrări a fost sinteza compușilor noi cu schelet hibrid bisnorlabdanic și 1,3-tiazolic, din diterpenoida labdanică comercial accesibilă, (-)-sclareol, cu potențială activitate biologică.

Rezultate și discuții

Punctul de pornire al acestei sinteze este sclareolul (1), materie primă extrasă din deșeurile vegetale acumulate la producerea uleiului eteric de salvie (*Salvia sclarea L.*) [1].



Schema 1

Reagenți și condiții de reacție: a. $KMnO_4$, acetonă, 4h, 90%; b. I_2 /toluenă, Δ , 78 %; c. EtOH, 2h, 50°C, 3h, 93%; d. EtOH, 1h, 76%.

Sclareolul (1) a fost oxidat cu permanganat de potasiu în acetonă, luat în cantitate corespunzătoare de cinci atomi-gram de oxigen activ la un mol de sclareol (conform schemei 1), obținându-se cu un randament de 90% 8 α -hidroxi-14,15-bisnorlabd-13-ona (2), compus cristalin, cu punctul de topire 78-79°C din hexan. În continuare hidroxicetona (2) a fost supusă reacției de deshidratare cu I₂ în toluenă anhidră, cu formare a 8(9)-en-14,15-bisnorlabd-13-unei (3), compus uleios, cu un randament de 78%. Datele spectrale ale cetonei (3) corespund cu cele descrise în lucrarea [3].

Conform metodei descrise în lucrarea [4,5] a fost realizată etapa de cuplare a cetonei (3) cu tiosemicarbazida și feniltiosemicarbazida (raport molar de 1:1) în alcool etilic cu formarea a doi compuși: 8(9)-en-14,15-bisnorlabd-13-tiosemicarbazona (4) și 8(9)-en-14,15-bisnorlabd-13-feniltiosemicarbazona (5), cu randament de 93% și 86% consecutiv. Structura compușilor obținuți a fost confirmată prin metodele spectrale. În spectrul IR al compusului (4) sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei imine (1594 cm⁻¹), ale grupei amine (3412 cm⁻¹, 3223 cm⁻¹) și ale grupei C=S (1503 cm⁻¹, 1096 cm⁻¹). În spectrul ¹H RMN sunt prezente semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C-18, C-19, C-20, C-17 și C-16, de la 0.80, 0.86, 0.92, 1.54 și 1.90 ppm, trei semnale singlet ale grupelor amine din fragmentul tiosemicarbazonic la 6.60, 7.23 și 8.61 ppm. În spectrul IR al compusului (5) sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei imine (1594 cm⁻¹), ale grupei amine (3362 cm⁻¹, 3283 cm⁻¹), ale grupei fenil (815 cm⁻¹) și ale grupei C=S (1510 cm⁻¹, 1091 cm⁻¹). În spectrul ¹H RMN sunt prezente semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C-18, C-19, C-20, C-17 și C-16, de la 0.78, 0.80, 0.94, 1.62 și 2.02 ppm, două semnale singlet ale grupelor amine din fragmentul tiosemicarbazonic la 8.74 și 9.36 ppm, și o serie de semnale dublete caracteristice grupării fenil la 7.26-7.66 ppm.

În continuare tiosemicarbazonele (4) și (5) au fost supuse reacției de heterociclizare cu bromoacetofenona, în raport molar de 1:1, în mediu etanolic, cu formarea a doi compuși bisnorlabdanici cu fragment 1,3-tiazolic (6) și (7). Randamentele compușilor fiind de 80% și 76% consecutiv [5].

În spectrul IR al compusului (6) sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei amine (1623 cm⁻¹), ale grupei C=N (1571 cm⁻¹), ale grupei fenil (748 cm⁻¹) și ale grupei C-S-C (1197 cm⁻¹). În spectrul ¹H RMN sunt prezente semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C-18, C-19, C-20, C-17 și C-16, de la 0.80, 0.86, 0.93, 1.53 și 2.15 ppm, semnalul singlet al protonului din gruparea tiazol-CH la 6.73 ppm, semnalul singlet lărgit al protonului NH la 12.26 ppm, și semnalele multipliet ale grupării

fenil de la 7.41-7.68 ppm. În spectrul IR al compusului (7) sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei fenil (755 cm^{-1}) și ale grupei C=S (1165 cm^{-1}). În spectrul ^1H RMN sunt prezente semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C-18, C-19, C-20, C-17 și C-16, de la 0.83, 0.87, 0.96, 1.60 și 2.10 ppm, semnalul singlet al protonului din gruparea tiazol-CH la 6.23 ppm, și semnalele multiplu ale grupărilor fenil de la 7.10-7.30 ppm.

Concluzii

A fost realizată sinteza compușilor noi cu schelet hibrid bisnorlabdanic și 1,3-tiazolic, din diterpenoida labdanică comercial accesibilă, (-)-sclareol, cu potențială activitate biologică.

Structura compușilor obținuți a fost stabilită pe baza datelor spectrale, aplicând metode fizico-chimice contemporane: spectroscopie în infraroșu, spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară: ^1H RMN, ^{13}C RMN și aplicații bidimensionale (COSY, HMQC, HMBC).

Bibliografie:

1. Arfău A., Ungur N. Compuși terpenici biologic activi de origine naturală și sintetică. In: Akademos, 2015, 1, p.81-86.
- Blunt J. W. et al. Marine natural products. In: Nat. Prod. Rep., 2015, 32 (2), p. 116-211.
2. Hua S. K. et al. Scalable synthesis of methyl *ent*-isocopalate and its derivatives. In: Tetrahedron. 2011, 67, p.1142-1144.
3. A. I. El-Shenawy. Synthesis and in vitro antimicrobial and antitumor activity of some nitrogen heterocycles. In: Russ. J. Bioorg. Chem, 2016, 42(1), p. 100-105.
4. Mohareb R.M. et al. Heterocyclizations of pregnenolone: Novel synthesis of thiosemicarbazone, thiophene, thiazole, thieno [2,3-b] pyridine derivatives and their cytotoxicity evaluations. In: Steroids, 2012, 77, p. 1560-1569.