

SINTEZA COMPUȘILOR TRINORLABDANICI CU FRAGMENT TIOSEMICARBAZONIC ȘI 1,3-TIAZOLICPOTENȚIALĂ ACTIVITATE BIOLOGICĂ

BLAJA SVETLANA,

Universitatea de Stat „Dimitrie Cantemir”, Republica Moldova

Introducere. Terpenoidele reprezintă una dintre cele mai răspândite clase de compuși naturali ce include circa 23.000 compuși. Aceștia sunt niște constituenți chimici ai uleiurilor esențiale cu o mare varietate de structuri, multe dintre ele cu cicluri, cu una sau mai multe legături duble. Din punct de vedere funcțional unii compuși sunt alcooli, aldehide sau cetone.

Din diversitatea compușilor terpenici, compușii norlabdanici reprezintă un interes deosebit, mulți dintre ei fiind produse naturale sau sintetice de importanță practică. Unii reprezentanți ai acestora, datorită particularităților structurale și stereochemice constituie în prezent obiectul numeroaselor investigații, fiind utilizați în calitate de intermediari valoroși la obținerea terpenoidelor superioare și a unor compuși cu schelet hibrid terpenic și heterociclic ce manifestă activitate biologică.

Deșeurile agricole și cele a industriei alimentare prezintă o sursă importantă de compuși organici naturali, în deosebi cei ce au la bază schelet carbonic de tip drimanic, norlabdanic, isocopalanic, perhidrindanic, scalaranic sau cheilantanic care posedă un spectru larg de activități biologice. Deșeurile obținute în cantități mari în urma procesării plantei terestre salvia tămâioasă (*Salvia sclarea* L), servește o sursă considerabilă de compuși naturali, dintre cei mai importanți sunt: linaloolul, acetatul de linalil, aldehidele alifactice, terpenele, sclareolul, alcoolii sesquiterpenici etc.[11].

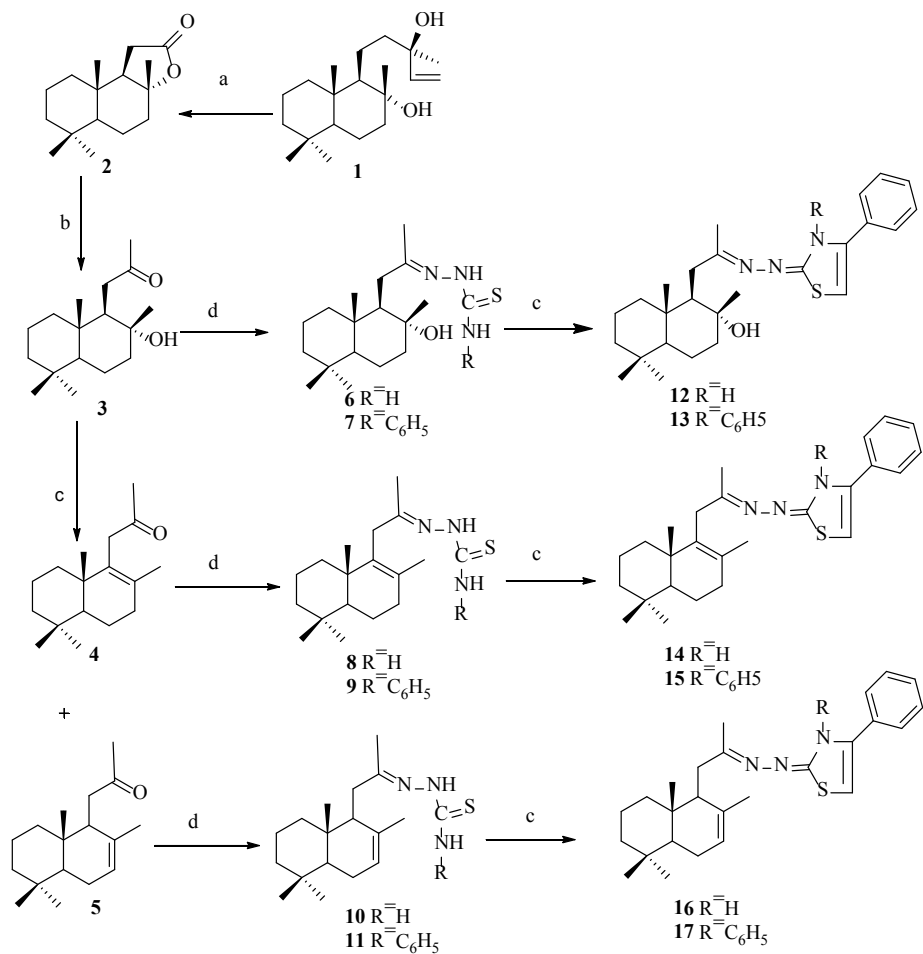
Proprietățile practic importante ale compușilor terpenici naturali, de regulă conținutul lor mic în sursele naturale, cauzează cercetări intensive pentru obținerea lor pe cale sintetică [16].

Conform unor cercetări recente s-a demonstrat că compușii care conțin în molecula sa fragmentul tiazolic manifestă un spectru larg de activități biologice, precum ar fi anticonvulsivantă, antimicrobiană, antiinflamatorie, anticancer și altele [5-8, 14].

Un domeniu de cercetare servește izolarea acestora și sinteza compușilor terpenici cu fragment tiosemicarbazidic și 1,3-tiazolic [15]. Aceste fragmente doar amplifică activitatea lor biologică: antitumorală, hepatoprotectoare, antiinflamatorie, antiulcer, antibacteriană, antifungică, antivirală, diuretică, care în combinație cu toxicitatea joasă le conferă proprietăți de excepție [1].

Scopul acestei lucrări a fost sinteza compușilor noi cu schelet hibrid trinorlabdanic și tiosemicarbazonic/1,3-tiazolic, cu potențială activitate biologică, din diterpenoida labdanică naturală, (-)-sclareol.

Rezultate și discuții. În calitate de materie primă pentru cercetările efectuate a fost utilizată diterpenoida labdanică – (-)-sclareol (1), izolată din deșeurile provenite de la producerea uleiului volatil de salvie (*Salvia sclarea* L.) [3].



Schema 1. Reagenți și condiții de reacție: a. Na₂Cr₂O₇, H₂SO₄/H₂O, 6h, 70%;
 b. CH₃Li/Et₂O, t.c., 15 min., 65%; c. MeSO₃SiMe₃, MeCN, 18°C, 10 min, 80%; d. NH₂NHCSNH₂ sau NH₂NHCSNHC₆H₅, EtOH, 71-85%; c. C₆H₅COCH₂Br, EtOH, 75-83%.

Oxidarea sclareolului (1) a fost realizată cu bicromat de sodiu în mediu acid, conform metodei cunoscute [2], cu formarea γ -lactonei (2) numită sclareolida.

La tratarea lactonei (2) cu metil-litiu în eter, într-un raport molar de 1:2, s-a obținut 8 α -hidroxi-14,15,16-trinorlabd-12-ona (3), compus cristalin cu un randament de 65% (p.t. 64-65°C) conform metodei descrise de autorii [9, 10].

În corespundere cu metoda descrisă în lucrarea [4], a fost realizată deshidratarea selectivă a hidroxicetonei (3) cu trimetilsililmetansulfonat ($\text{MeSO}_3\text{SiMe}_3$) în acetonitril, cu formarea a doi compuși: 14,15,16-trinorlabd-8(9)-en-12-ona (4) și 14,15,16-trinorlabd-7(8)-en-12-ona (5). Separarea acestora a fost efectuată prin intermediul cromatografiei pe coloană cu silica gel, raportul lor fiind de 8:2, cu un randament total de 80%.

În continuare hidroxicetona (3) și cetonele nesaturate (4) și (5) au fost supuse reacției de cuplare cu tiosemicarbazida și feniltiosemicarbazida (raport molar de 1:1) în alcool etilic cu formarea a șase compuși trinorlabdanici cu fragment tiosemicarbazonic (6)-(11) cu randamente de 71-85% [13]. Structurile compușilor obținuți a fost confirmată prin metodele spectrale.

În spectrele IR ale tiosemicarbazonelor (6)-(11) sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupelor NH în regiunea 3291-3060 cm^{-1} , a grupei C=S la 1168-1159 cm^{-1} și legăturile C=N vibraționale la 1589-1525 cm^{-1} . În cazul compușilor (7), (9) și (11) sunt prezente benzile de absorbție caracteristice inelului aromatic legat de fragmentul tiosemicarbazonic la 692 cm^{-1} .

Spectrele ^1H RMN ale tiosemicarbazonelor (6)-(11) confirmă structura acestora prin semnale singletale grupelor metil din pozițiile C-17, C-18, C-19 și C-20 în regiunea 2.0-0.75 ppm, semnale singlet ale grupelor amine din fragmentul tiosemicarbazonic în regiunea 9.36-6.39 ppm. Apariția semnalelor de tip dublet și triplet în regiunea 7.6-7.2 ppm confirmă prezența protonilor din inelele aromatice ale compușilor (7), (9) și (11).

În continuare tiosemicarbazonele (6)-(11), au fost supuse reacției de heterociclizare cu bromoacetofenona, în raport molar de 1:1, în mediu etanolic, cu formarea a șase compuși trinorlabdanici cu fragment 1,3-tiazolic (12)-(17). Randamentele compușilor fiind de 75-83% [12].

Tiazolii (12)-(17) au fost purificați prin cromatografie pe coloană și caracterizați prin metode fizico-chimice de analiză.

În spectrul IR al tiazolilor (12)-(17) se conțin benzile de absorbție caracteristice legăturilor C=N vibraționale la 1623-1541 cm^{-1} , cele ale legăturii C-S din fragmentul tiosemicarbazonic în regiunea 754-727 și benzile de absorbție caracteristice inelului aromatic legat de fragmentul tiazolic în regiunea 696-650 cm^{-1} . În cazul compușilor (12), (14) și (16) sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei N-H legat de fragmentul 1,3-tiazolic în regiunea 3675-3076 cm^{-1} .

Spectrele ^1H RMN ale tiazolilor (12)-(17) confirmă structura acestora prin prezența semnalelor singlet ale grupelor metil din pozițiile C-17, C-18, C-19 și C-20 în regiunea 1.83-0.86 ppm, semnalele lor dublet și triplet în regiunea 7.6-7.1 ppm ce confirmă prezența protonilor din inelul aromatic, semnalul singlet în regiunea 6.7-6.1 ppm ce confirmă prezența protonului legat de carbonul trisubstituit din fragmentul tiazolic.

Concluzii. A fost realizată sinteza unei serii de compuși noi cu schelet hibrid tri-

norlabdanic și tiosemicarbazonic/1,3-tiazolic cu potențială activitate biologică, din diterpenoida labdanică naturală (-)-sclareol.

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 și HMBC).

Referințe bibliografice

1. Arțcu A., Ungur N. Compuși terpenici biologic activi de origine naturală și sintetică. In: Akademos, 2015, 1, p.81-86.
2. Brevet de invenție, 524, MD. Procedeu de izolare a sclareolului / Belevici E. și al. Data publicării hotărârii de acordare a brevetului BOPI, nr. 4/1996, p. 16.
3. Brevet de invenție, MD, Nr. 2253. Produs aromatizant pentru tutun de fumat, procedeu de obținere a lui, compoziție aromatică (variante), procedeu de obținere a compoziției pentru produsele de tutunărie (variante). Porcescu P. și a., BOPI, 9/2003.
4. Cucicova C. et al. Process for producing 14,15-bisnorlabdane-8(9)-en-13-one. MD Patent, 2013, No. 8, 22.
5. El-Subbagha H. I., Abadi A. H., Lehmann J. Synthesis and antitumoractivity of ethyl 2- Substituted-aminothiazole-4-carboxylate analogs. In: Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem., 1999, vol. 332, p. 137-142.
6. Fan N. J. et al. Synthesis and antiproliferativeactivity of D-ring substituted steroidal benzamidothiazoles. Steroids, 2016, vol. 112, p. 103-108.
7. Kaur H. et al. A review: synthesiss chemes of antimicrobial and anticancer thiazole derivatives. In: JGTPS, 2014, vol. 5, p. 1684 –1691.
8. Kouatly O. et al. Adamantane derivatives of thiazolyl-N-substituted amide, as possible non steroidal anti-inflammatoryagents. In: Eur. J. Med. Chem., 2009, vol. 44, p. 1198-1204.
9. Kuchkova K. I. et al. A short efficient synthesis of 11-monoacetate of drimane-8 α ,11-diol from norambreinolide. Synthesis, 1997, 9, p.1045-1048.
10. Kuchkova K.I. et al. Synthesis of 13amino-14,15dinorlabd-8(9)-ene from sclareol. Russ.Chem.Bull.,2014, 63(9), p. 2074-2076.
11. Merică E. Tehnologia produselor cosmetice. Iași: Kolos, 2003. p.459.
12. Mohareb R. M. et al. Heterocyclizations of pregnenolone: Novel synthesis of thiosemicarbazone,thiophene, thiazole, thieno [2,3-b] pyridine derivatives and their cytotoxicityevaluations. In: Steroids, 2012, 77, p. 1560-1569
13. Pahontu E. et al. Antibacterial, antifungal and in vitro antileukaemia activity of metal complexes with thiosemicarbazones. J. Cell. Mol. Med.,2015, 19(4), 865-878.
14. Sharshira E. M., Hamada N. M. Synthesis, characterization and antimicrobial activities of some thiazole derivatives. In: J. Org. Chem., 2012, vol. 2, nr. 3, p. 69-73.
15. Vandresen F. et al. Novel R-(β)-limonene-based thiosemicarbazones and their antitumor activity against human tumor cell lines. In: Eur. J. Med. Chem., 2014, vol. 79, p. 110-116.
16. Vasilache A., Pojoga E., Arțcu A., Slutu-Grama C. Academicianul Pavel Vlad – savant ilustru și promotor al științei. Chișinău: S.n., 2009, 344 p.