

**SINTEZA 13-p-TOLIL-PIRIDAZONIL-12-ACETOXI-11-HOMODRIM-8(9)-EN-7-ONEI CU POTENȚIALĂ ACTIVITATE BIOLOGICĂ**

LUNGU LIDIA

*Institutul de Chimie al AȘM*

**Introducere.** Compușii terpenici constituie prin răspândirea în natură și implicațiile lor teoretice și practice, unul dintre cele mai importante domenii ale compușilor naturali și fiziologic activi. Varietatea lor e cauzată atât de forma scheletului carbonic, cât și de natura, numărul, poziția și configurația grupelor funcționale, inclusiv a legăturilor duble.

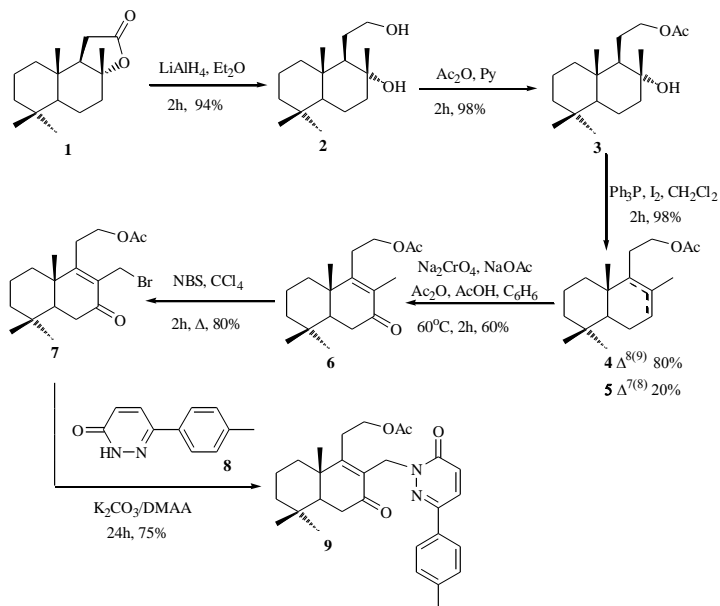
Sesquiterpenoidele, în special cele cu schelet homodrimanic, sunt compuși naturali care manifestă diverse proprietăți biologice, reglează diverse procese vitale în organismele animale și vegetale [1], dar de regulă sunt izolați în cantități mici. Compușii, ce conțin în moleculele lor fragmente azaheterociclice deseori, deasemenea, manifestă activități biologice pronunțate, cum ar fi antibacteriană, antituberculostatică, antifungală, etc. [2, 3].

Scopul acestei lucrări a fost sinteza compusului nou cu schelet hibrid terpenic și azaheterociclic: 13-p-tolil-piridazonil-12-acetoxi-11-homodrim-8(9)-en-7-unei din sclareolida comercial accesibilă, cu potențială activitate biologică.

**Rezultate și discuții.** Punctul de pornire al acestei sinteze este norambreinolida (1), materie primă ieftină și accesibilă, care a fost redusă cu  $\text{LiAlH}_4$  în eter dietilic anhidru, cu obținerea 11-homodrim-8 $\alpha$ -12-diolului (2) (conform schemei 1). Sclaradiolul (2) a fost acetilat în condiții standard, obținându-se cu un randament de 98% 12-acetoxi-11-homodrim-8 $\alpha$ -olul (3), compus uleios. În spectrul IR al acestuia sunt prezente benzile caracteristice legăturilor C=O la frecvențe de 1168, 1741  $\text{cm}^{-1}$ , și grupeii hidroxil la 1032, 3468  $\text{cm}^{-1}$ . În spectrul  $^1\text{H}$  RMN sunt prezente semnalele singlet ale grupărilor metil C-14, C-15 și C-13 respectiv la 0.87, 0.92 și 1.16 ppm, și a grupeii metil 2.05 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ). În spectrul  $^{13}\text{C}$  RMN semnalele singlet la 171.17 și 21.13 ppm indică prezența grupeii carbonil și a grupeii metil din gruparea OAc.

În continuare a urmat etapa de deshidratare a hidroxiacetatului (3) cu trifenilfosfina și iodul molecular. În rezultatul reacției s-a obținut un amestec, inseparabil pe coloana cromatografică, de acetăți nesaturați (4) și (5), în care conform datelor RMN și GSMC raportul dintre acești doi

izomeri este de 80:20, în care predomină izomerul (4) cu legătura dublă tetrasubstituită, identic cu cel descris în lucrarea [4].



Schema 1

Oxidarea amestecului de acetăți nesaturați (4), (5) cu cromat de sodiu a rezultat 12-acetoxi-11-homodrim-8(9)-en-7-unei (6), cu un randament de 60%. În spectrul IR al acetoxicetonei (6) sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupei carbonil la  $1656\text{ cm}^{-1}$  conjugată cu legătura dublă ( $1600\text{ cm}^{-1}$ ) și a grupei carbonil din gruparea OAc ( $1745\text{ cm}^{-1}$ ). În spectrul  $^1\text{H RMN}$  sunt prezente semnalele singlet ale grupărilor metil din pozițiile C-14, C-15, C-16 și C-13 la 0.92, 0.89, 1.09 și 1.81 ppm, semnalul singlet al grupei metil din gruparea acetoxi la 2.07 ppm. Spectrul  $^{13}\text{C RMN}$  confirmă structura compusului (6) prin prezența semnalelor atomilor de carbon C-8 ( $132.1\text{ ppm}$ ) și C-9 ( $162.4\text{ ppm}$ ) de la legătura dublă tetrasubstituită și a grupelor carbonil (C-7) ( $200.0\text{ ppm}$ ) și din gruparea acetoxi la  $170.8\text{ ppm}$ .

Prin bromurarea acetoxicetonei (6) cu N-bromsuccinimidă în condiții standard s-a obținut compusul cristalin, 12-acetoxi-11-homodrim-13-bromo-8(9)-en-7-ona (7). Datele IR confirmă prezența legăturii duble la  $1600\text{ cm}^{-1}$  conjugată cu grupa carbonil din poziția C-7 ( $1673\text{ cm}^{-1}$ ) și prezența atomului de brom în poziția C-13 prin prezența benzii de absorbție la  $614\text{ cm}^{-1}$ . În spectrul  $^1\text{H RMN}$  este prezent semnalul singlet al grupei

metil din gruparea acetoxi la 2.08 ppm, apare semnalul dublet la 4.36 ppm caracteristic grupei metilen C-13, fapt ce dovedește bromurarea în această poziție. Datele spectrale ale compușilor obținuți coincid cu cele descrise în literatură [4].

Cuplarea acetoxibromurii (7) cu p-tolil-piridazona (8) în dimetilacetamida (DMAA) în prezență de  $K_2CO_3$  [5], a permis obținerea unui compus nou, cristalin, 13-p-tolil-piridazonil-12-acetoxi-11-homodrim-8(9)-en-7-onei (9), cu un randament de 75%. În *spectrul IR* (Fig. 1) a produsului de cuplare sunt prezente benzile caracteristice grupei carbonil din gruparea OAc la  $1662\text{ cm}^{-1}$ , grupei fenil la  $818\text{ cm}^{-1}$  și grupei C-N la  $1591\text{ cm}^{-1}$ . În *spectrul  $^1H\text{ RMN}$*  (Fig. 2) sunt prezente semnalele singlet ale grupărilor metil din pozițiile C-14, C-15 și C-16 la 0.92, 0.89 și 1.81 ppm, semnalul singlet al grupei metil din gruparea acetoxi la 1.97 ppm și a grupării metil legat de inelul aromatic la 2,35 ppm, totodată apar dublete în regiunea 7-8 ppm ce confirmă prezența protonilor legați cu inelul aromatic. În *spectrul  $^{13}C\text{ RMN}$*  semnalele singlet la 132.3, 167.4 și 198.3, ppm indică prezența dublei legături la atomii de carbon C-8, C-9 și a grupei carbonil în poziția C-7, apar semnale în regiunea 125-128 ppm ce confirmă prezența inelului aromatic.

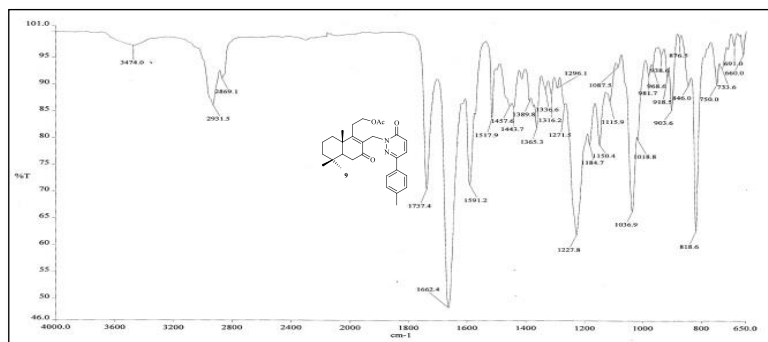


Figura 1: *Spectrul IR a 13-p-tolil-piridazonil-12-acetoxi-11-homodrim-8(9)-en-7-onei (9)*

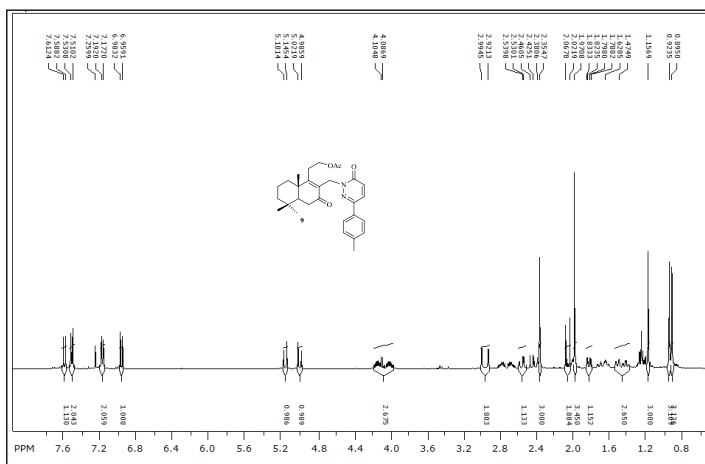


Figura 2: Spectrul  $^1\text{H}$  RMN a 13-p-tolil-piridazonil-12-acetoxi-11-homodrim-8(9)-en-7-onei (9)

**Concluzii.** Reieșind din norambreinolidă a fost realizată, în 6 etape, sinteza 13-p-tolil-piridazonil-12-acetoxi-11-homodrim-8(9)-en-7-onei cu un randament total de 84%, compus nou cu schelet hibrid terpenic și azaheterociclic, cu potențială activitate biologică.

#### Referințe bibliografice:

- 1.Fraga B. M. Natural sesquiterpenoids. In: Natural Product Reports, 2013, 30, p. 1226-1264.
- 2.Mangalagiu I. I. Recent Achievements in the Chemistry of 1,2-Diazines. In: Current Organic Chemistry, 2011, 15, 730-752.
- 3.Aricu A., et al. Synthesis of new antibacterial and antifungal drimane sesquiterpenoids with azaheterocyclic units. In: Medicinal Chemistry Research (in press).
4. Vlad P. F., et al. Enantioselective Synthesis of 11-homodrim-7-en-9,12,13-triol. In: Chemistry of Natural Compounds, 2011, 47 (4), p. 574-578.
- 5.Mantu, D.; et al. A facile synthesis of pyridazinone derivatives under ultrasonic irradiation. In: Ultrasonics Sonochemistry, 2009, 16, 452-454.