

**SINTEZA COMPUȘILOR TRINORLABDANICI CU FRAGMENT
1,3-TIAZOLIC CU POTENȚIALĂ ACTIVITATE BIOLOGICĂ**

BLAJA SVETLANA

Universitatea de Stat „Dimitrie Cantemir”, Republica Moldova

Terpenoidele reprezintă una dintre cele mai răspândite clase de compuși naturali. Frecvent acestea sunt denumite terpeni și reprezintă un grup de substanțe heterogene din punct de vedere structural. Majoritatea terpenoidelor sunt de origine vegetală, mai rar provin din regnul animal. În natură frecvent se întâlnesc derivații acestor compuși sub formă de glicozide, esteri, alcoolii, aldehide, cetone, eteri și acizi carboxilici.

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, parfumerie și cosmetică, dar și în industria alimentară sau cea de prelucrare a tutunului.

O sursă importantă de terpenoide naturale biologic active sunt deșeurile agricole care se obțin în cantități mari în rezultatul procesării culturilor agricole precum floarea-soarelui, salvia tămâioasă, levănțică și altele.

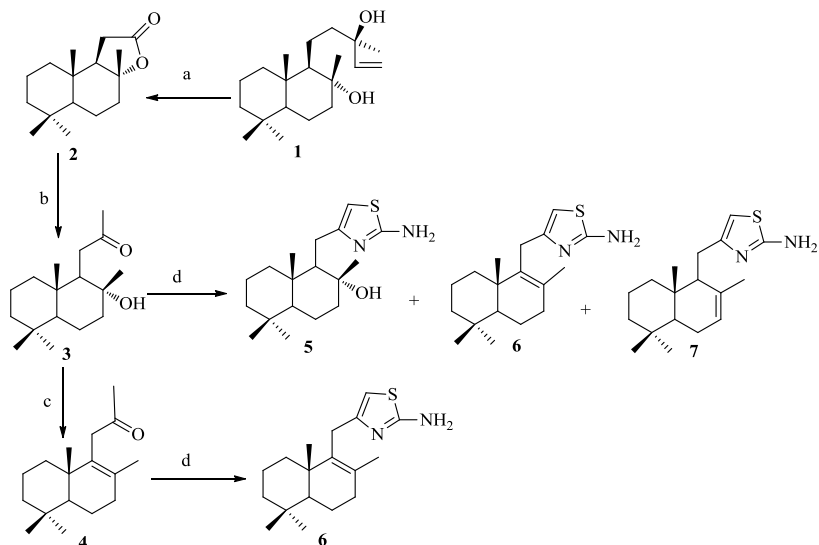
Actualmente, atenția cercetătorilor este orientată spre sintezele totale sau semisintezele unor analogi terpenici naturali, pornind de la materii prime ieftine și accesibile. De regulă, acești compuși posedă un spectru larg de activitate biologică: antitumorală, hepatoprotectoare, antiinflamatorie, antiulcer, antibacteriană, antifungică, antivirală, diuretică, care în combinație cu toxicitatea joasă le conferă proprietăți de excepție.

În ultima perioadă o atenție deosebită este acordată izolării terpenoidelor naturale cu conținut de azot, prezența cărora în compușii terpenici amplifică activitatea biologică a acestora [1].

Sinteza derivaților 1,3-tiazolici care ar include și unitatea terpenică, reprezintă un interes deosebit, în perspectiva utilizării lor ca potențiali agenți chirali biologic activi. În această ordine de idei, elaborarea unor metode noi de obținere a ciclului 1,3-tiazolic reprezintă o prioritate a cercetărilor în domeniu, care au ca scop identificarea unor agenți noi și eficienți precum și a unor proceduri experimentale simple.

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

Rezultate și discuții. Sintezele au fost realizate în bază de(-)-sclareol (1), materie primă extrasă din deșeurile vegetale acumulate la producerea uleiului eteric de salvie tămâioasă (*Salvia sclarea* L.) [1].



Schema 1. Reagenți și condiții de reacție: a. $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$, 6h, 70%; b. $\text{CH}_3\text{Li}/\text{Et}_2\text{O}$, t.c., 15 min., 65%; c. $\text{MeSO}_3\text{SiMe}_3$, MeCN, 18 °C, 10 min, 80%; d. $\text{SC}(\text{NH}_2)_2$, I_2 , NaOH, EtOH, 4h, Δ , 15-82%.

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 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 [3,4].

În corespundere cu metoda descrisă în lucrarea [5], a fost realizată deshidratarea selectivă a hidroxicetonei (3) cu trimetilsilimetansulfonat ($\text{MeSO}_3\text{SiMe}_3$) în acetonitril, cu formarea 14,15,16-trinorlabd-8(9)-en-12-unei (4), cu un randament de 80%.

În continuare hidroxicetona (3) și cetona nesaturată (4) au fost supuse reacției de condensare-ciclizare cu iod și tiouree în mediul etanolic la reflux, conform metodei descrise în lucrarea [4]. În cazul cetonei nesaturate (4) se formează doar compusul trinorlabdanic tetrasubstituit cu fragment 1,3-tiazolic (6), cu un randament de 82%.

În aceleași condiții, din hidroxiketona (**3**) s-a obținut, cu un randament total de 77%, un amestec format din trei compuși trinatorlabdanici cu fragment tiazolic (**5**)-(7), aflați într-un raport de 1:1.5:2.5. Tiazolii (**5**)-(7) au fost purificați prin cromatografie pe coloană și caracterizați prin metode fizico-chimice de analiză.

În spectrele IR ale compușilor (**5**)-(7) sunt prezente benzile de absorbție caracteristice grupeii amino-în regiunea 3305-3191 cm⁻¹, legăturii C-N vibraționale la 1519 cm⁻¹ și legăturilor duble conjugate din fragmentul tiazolic la 754 cm⁻¹.

În spectrele ¹H RMN ale compușilor (**5**)-(7) sunt prezente semnalele singlet ale grupelor metil din pozițiile C-17, C-18, C-19 și C-20 în regiunea 0.8-1.5 ppm, un semnal singlet larg al protonilor din grupa amino- legată de fragmentul tiazolic în regiunea 5.0-5.3 ppm, și un semnal singlet al protonului de la legătura dublă a fragmentului tiazolic la 102.0 ppm. În cazul compusului trinatorlabdanic cu fragment tiazolic trisubstituit (**7**) este prezent semnalul singlet la 5.4 ppm ce confirmă prezența legăturii duble trisubstituite în fragmentul terpenic (Figura 2).

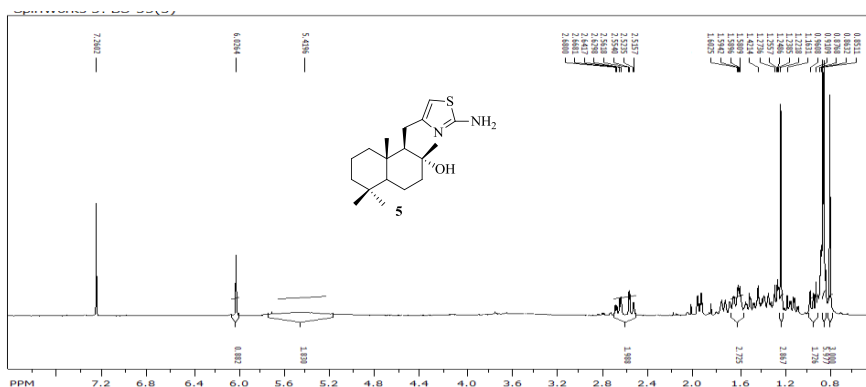


Figura 1. Spectrul ¹H RMN al compusului trinatorlabdanic cu fragment 1,3-tiazolic (**5**).

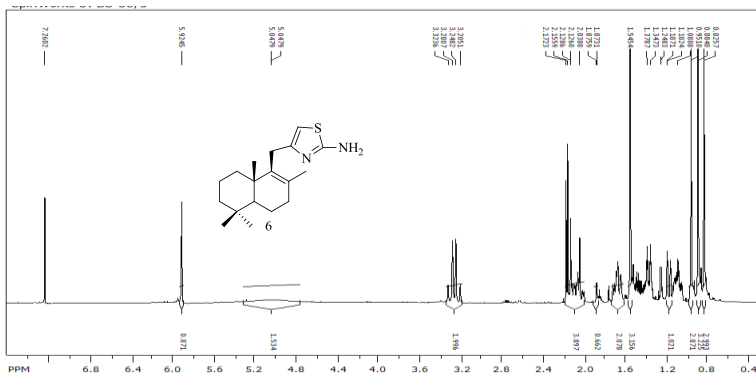


Figura 2. Spectrul ^1H RMN al compusului trinatorlabdanic cu fragment 1,3-tiazolic (6).

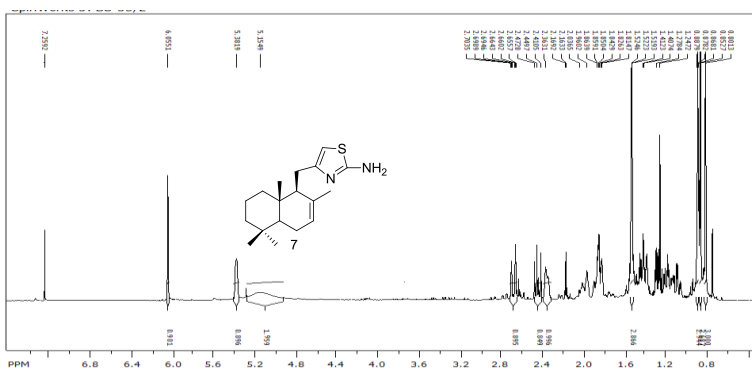


Figura 3. Spectrul ^1H RMN al compusului trinatorlabdanic cu fragment 1,3-tiazolic (7).

În spectrele ^{13}C RMN ale compușilor (5)-(7), semnalele la 102,154 și 166 ppm indică prezența atomilor de carbon din fragmentului tiazolic. În cazul compușilor (5) și (6) sunt prezente semnale de la 128 sau 122 ppm și de la 137 sau 135 ppm, ceea ce indică prezența legăturii duble din fragmentul terpenic, iar în cazul compusului (5) aceste semnale lipsesc.

Formarea unui amestec din trei compuși în această reacție, poate fi explicată în felul următor: prezența iodului molecular favorizează deshidratarea parțială în fragmentul terpenic și conduce la triazolii tetrasubstituit (6) și cel trisubstituit (7), obținuți cu randamente de 24%, și 38%, respectiv. Din amestecul de reacție a fost

izolat, de asemenea, și triazolul trinorlabdanic hidroxilatminor, cu un randament de 15%.

Concluzii. A fost realizată sinteza unei serii de compuși noi cu schelet hibrid trinorlabdanic și 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. Arıcı A., Ungur N. Compuși terpenici biologic activi de origine naturală și sintetică. In: Akademos, 2015, 1, p.81-86.
2. 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.
3. 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.
4. Kuchkova K.I. et al. Synthesis of 13-amino-14,15-dinorlabd-8(9)-ene from sclareol. Russ.Chem.Bull.,2014, 63(9), p. 2074-2076.
5. Tsai C. Y. et al. Synthesis and evaluation of aminothiazole-paeonol derivatives as potential anticancer agents. Molecules, 2016, 21, p. 145-153.