ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2022, том 58, № 9, с. 1007–1011

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.92-542.022.1

СИНТЕЗ 1,2,3-[3,2-*b*]ТИАДИАЗОЛОВ ДИПТЕРОКАРПОЛА И ХОЛЛОНГДИОНА

© 2022 г. И. Е. Смирнова*

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН», Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71
**e-mail: si8081@yandex.ru*

Поступила в редакцию 24.03.2022 г.
После доработки 10.04.2022 г.
Принята к публикации 14.04.2022 г.

С использованием реакции Харда–Моури из 3-семикарбазонов диптерокарпола и холлонгдиона синтезированы новые тритерпеновые 1,2,3-тиадиазолы.

Ключевые слова: даммарановые тритерпеноиды, диптерокарпол, холлонгдион, реакция Харда–Моури, 1,2,3-тиадиазолы

DOI: 10.31857/S0514749222090105, **EDN:** JMSYNY

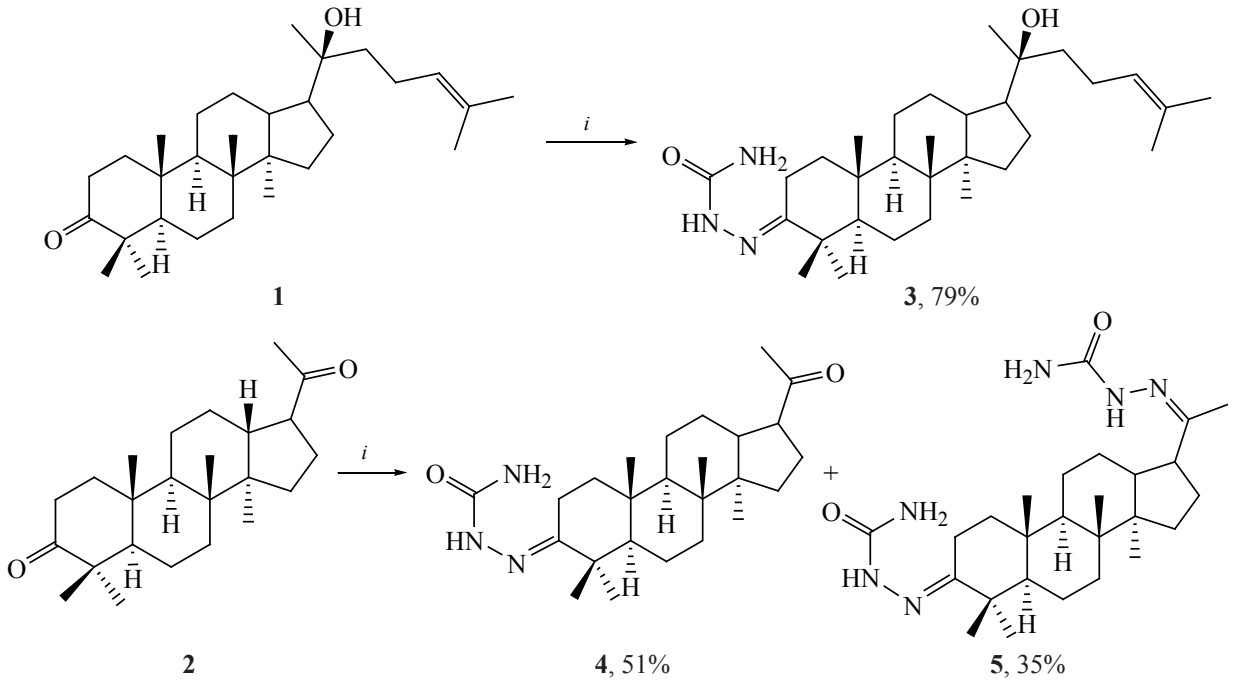
В последние годы внимание химиков сосредоточено на синтезе пролекарств на основе метаболитов растений, обладающих широким спектром биологической активности. Гетероциклические соединения, содержащие фрагменты оксо – и тиадиазола обладают разнообразной биологической активностью: противовоспалительной, антибактериальной и антифунгицидной [1], что позволяет их широко использовать в фармацевтических и агрохимических препаратах [2].

Конденсированные с различными гетероциклическими фрагментами по кольцу А тритерпеноиды [2,3-изоксазолоцикломусаленон, 2,3-индололуп-20(29)-ен-28-овая кислота и ее метиловый эфир] обладают антидиабетической активностью [3]. 1,2,3-Тиадиазолы на основе бетулоновой кислоты и бутилового эфира 3-оксоглицирретовой кислоты описаны в работах [4, 5]. [2,3]-Пиразоло-28-оксо-аллобетулон и 2,3-индоло-диптерокарпол ингибировали фермент α-глюкозидазу со значениями IC_{50} 6.14 и 37.5 μM, превосходя по своему антидиабетическому действию акарбозу на несколько порядков [6]. Гетероциклические производные даммаранового тритерпеноида диптерокарпола с пиразиновым фрагментом обладали противовирусной активностью при низкой цитотоксичности [7]. Азепанодиптерокарпол проявил противораковую активность в отношении широкого спектра опухолевых клеток человека и противовирусное действие в отношении вируса гриппа H1N1 [8, 9].

Модификация кольца А тритерпеноидов и, в частности, диптерокарпола путем введения гетероциклических фрагментов является перспективным направлением в поиске биологически активных соединений.

В качестве исходных соединений использовали даммарановые тритерпеноиды – диптерокарпол **1**, выделенный из смолы тропического дерева *Dipterocarpus alatus* [10], и холлонгдион **2**, полученный из диптерокарпола **1** в несколько стадий [11]. Конденсацией соединений **1** и **2** с гидрохлоридом семикарбазида в присутствии ацетата натрия в этаноле получены C^3 семикарбазоны **3–5** с выходами 35–79% (схема 1). В случае холлонгди-

Схема 1



Реагенты и условия: *i*, $NH_2NHCONH_2{\cdot}HCl$, AcONa, EtOH, 40°C.

она выделены моно и бис-замещенные семикарбазоны по положениям C^3 или C^3 и C^{20}. Строение соединений **3–5** подтверждено методом ЯМР-спектроскопии. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **3–5** сигналы C^3 углеродных атомов наблюдались при δ 162.70, 156.08 и 157.26 м.д., соответственно, что указывает на образование единственного стереоизомера по положению C^3. Сигналы атомов углерода карбонил-амидного фрагмента резонировали в области δ 179.09–177.98 м.д., в спектрах ЯМР ^1H сигналы протонов данного фрагмента обнаруживались в области δ 6.11–6.54 и 8.59–9.05 м.д. в виде уширенных синглетов. В спектре ЯМР ^{13}C бис-производного **5** сигнал углерода C^{20} наблюдался при δ 163.73 м.д., сигналы атома C^{17} равной интенсивности резонировали при δ 55.53 и 55.49 м.д., что подтверждает образование диастереоизомеров по положению C^{20}.

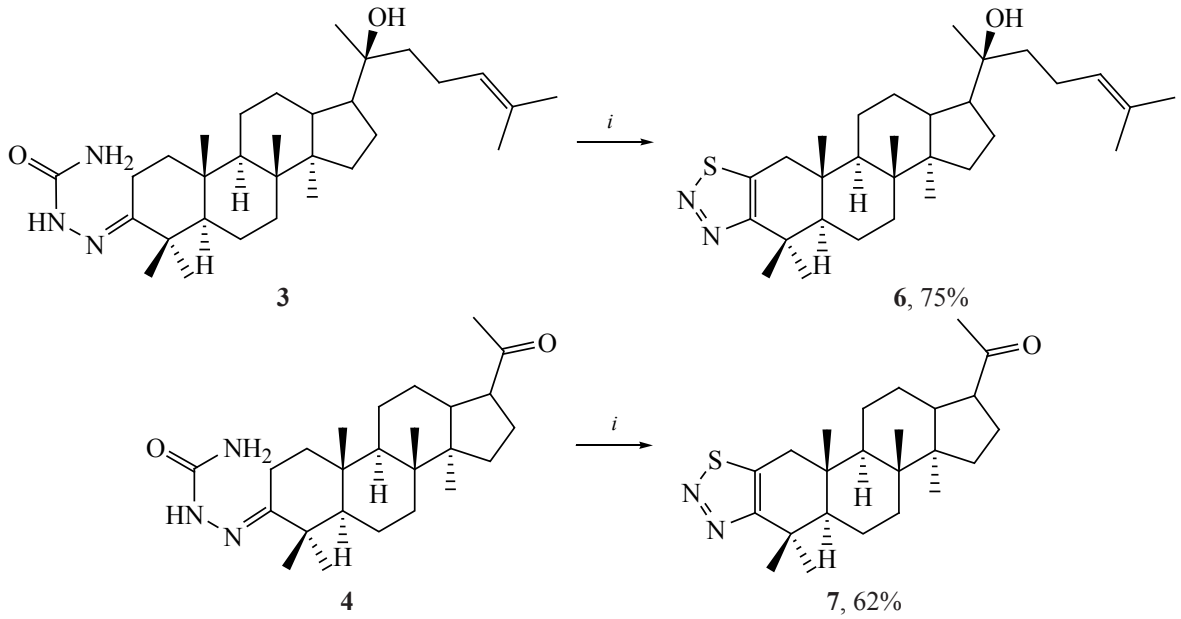
В условиях реакции Харда–Моури взаимодействие семикарбазонов **3**, **4** с тионилхлоридом в CH_2Cl_2 привело к образованию 1,2,3-[3,2-*b*]тиадиазолов **6**, **7** с выходами 75 и 62% (схема 2). В спектрах данных производных ЯМР ^{13}C сигналы атомов углерода двойной связи C^2–C^3 резонировали в области δ 150.01–148.65 м.д.

С использованием реакции Харда–Моури на основе даммарановых тритерпеноидов диптерокарпола и холлонгдиона синтезированы новые 1,2,3-тиадазолы.

Общая методика синтеза соединений 3–5. К раствору 0.44 г (1 ммоль) соединения **1** или 0.36 г (1 ммоль) соединения **2** в 10 мл этанола добавляли при перемешивании 10 мл 1.2 М водного раствора семикарбазида гидрохлорида, 0.5 г $NaOAc{\cdot}3H_2O$ и перемешивали при 40°C в течение 6 ч. Реакционную массу выливали в 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, промывали до нейтральной среды, сушили на воздухе, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2, элюент ПЭ–этилацетат, 10:1, 5:1, 1:1, $CHCl_3$, $CHCl_3$–этанол 40:1, соответственно.

Диптерокарпол-3-семикарбазон (3). Выход 0.34 г (79%), R_f 0.51, т.пл. 119–120°C, $[\alpha]_D^{20}$ +43.0° (*c* 0.01, $CHCl_3$). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.86, 0.90, 0.97, 1.02, 1.10, 1.61, 1.67 с (21H, $7CH_3$), 1.12–2.42 м (26H, CH, CH_2), 2.23–2.45 м (2H, C^2H_2), 5.12 м (1H, H^{24}, $^3J_{24\text{-}23}$ 7.1, $^4J_{24\text{-}26}$ 1.5, $^3J_{24\text{-}27}$ 1.5 Гц), 6.21 уш.с (2H, NH_2), 8.63 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 15.31, 15.85, 16.33, 17.73, 19.59, 19.95, 21.93, 22.57, 23.28, 24.79, 25.49, 25.76,

Схема 2



Реагенты и условия: *i*, $SOCl_2$, CH_2Cl_2, 22°C.

28.40, 31.12, 34.64, 36.92, 38.77, 40.27, 40.33, 40.48, 41.87, 42.30, 49.75, 49.99, 50.27, 55.51, 131.68 (C^{24}), 124.66 (C^{25}), 75.39 (C^{20}), 179.09 ($NHCONH_2$), 162.70 (C^3). Найдено, %: C 74.24; H 10.25; N 8.11; $C_{31}H_{53}N_3O_2$. Вычислено, %: C 74.50; H 10.69; N 8.41. *M* 499.41.

Холлонгдион-3-семикарбазон (4). Выход 0.18 г (51%), R_f 0.35, т.пл. 100–101°C, $[\alpha]_D^{20}$ +10.0° (*c* 0.01, $CHCl_3$). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.72, 0.89, 0.96, 1.00, 1.02 с (15H, $5CH_3$), 1.09–2.61 м (20H, CH, CH_2), 2.11 с (3H, $C^{21}H_3$), 6.48 уш.с (2H, NH_2), 8.59 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 15.29, 15.96, 16.07, 20.05, 21.72, 25.13, 25.53, 25.58, 25.96, 26.70, 28.44, 30.02, 34.05, 34.75, 38.84, 39.92, 45.10, 45.31, 50.02, 50.10, 55.34, 55.53, 156.08 (C^3), 178.83 ($NHCONH_2$), 212.22 (C^{20}). Найдено, %: C 71.97; H 9.76; N 10.01; $C_{25}H_{41}N_3O_2$. Вычислено, %: C 72.25; H 9.94; N 10.11. *M* 415.32.

Холлонгдион-3,20-дисемикарбазон (5). Выход 0.13 г (35%), R_f 0.25, т.пл. 111–112°C, $[\alpha]_D^{20}$ +25.0° (*c* 0.01, $CHCl_3$). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.82, 0.86, 0.96, 1.01, 1.03 с (15H, $5CH_3$), 1.12–2.48 м (23H, CH, CH_2), 6.85 уш.с (2H, NH_2), 7.15 уш.с (2H, NH_2), 9.10 уш.с (1H, NH), 9.10 уш с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 15.08, 15.19, 15.59, 15.81, 19.47, 21.64, 22.90, 25.02, 26.41, 28.12, 31.45, 34.81, 36.91, 38.82, 39.72, 40.40, 41.79, 45.31, 48.90, 49.39, 50.14, 55.49 и 55.53 (C^{17}), 157.26 (C^3), 163.73 (C^{20}), 177.98 ($NHCONH_2$), 178.20 ($NHCONH_2$). Найдено, %: C 65.84; H 9.15; N 17.11; $C_{26}H_{44}N_6O_2$. Вычислено, %: C 66.07; H 9.38; N 17.78. *M* 472.35.

Общая методика синтеза соединений 6, 7. К раствору 0.50 г (1 ммоль) соединения **3** или 0.42 г (1 ммоль) **4** в 20 мл сухого CH_2Cl_2 добавляли 1.45 мл (2 ммоль) свежеперегнанного $SOCl_2$ и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. В реакционную массу добавляли 5 мл H_2O, промывали Na_2CO_3 (3×10 мл), H_2O (3×10 мл) до нейтральной среды, органический слой сушили над $CaCl_2$, упаривали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2, элюент ПЭ–этилацетат 40:1, 20:1, 10:1, соответственно.

1,2,3-Тиадиазоло[3,2-*b*]диптерокарпол (6). Выход 0.38 г (75%), R_f 0.75, т.пл. 78–80°C, $[\alpha]_D^{20}$ +35.0° (*c* 0.01, $CHCl_3$). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.80, 0.91, 0.98, 1.06, 1.12, 1.57, 1.62 с (21H, $7CH_3$), 1.20–2.50 м (26H, CH, CH_2), 5.10–5.14 м (1H, H^{24}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 14.77, 15.98, 16.32, 17.74, 20.39, 22.27, 22.29, 22.57, 23.54, 24.80, 25.36, 25.77, 27.64, 29.41, 31.15, 33.40, 34.10, 37.54, 40.60, 42.40, 45.18, 48.37, 49.79, 50.43, 53.25, 75.41 (C^{20}), 124.70 (C^{24}), 131.65 (C^{25}), 149.70 (C^2), 153.58, (C^3). Найдено, %: C 74.01; H 9.75; N 5.63; $C_{30}H_{48}N_2O_5$. Вычислено, %: C 74.33; H 9.98; N 5.78. *M* 484.35.

1,2,3-Тиадиазоло[3,2-*b*]холлонгдион (7). Выход 0.26 г (62%), R_f 0.83, т.пл. 90–92°C, $[\alpha]_D^{20}$ +43.0° (*c* 0.01, $CHCl_3$). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.76, 0.80, 0.92, 0.96, 1.01, 1.69 с (15H, 5CH_3), 1.09–1.76 м (6H, CH, CH_2), 1.80–2.01 м (12H, CH, CH_2), 2.13 с (3H, $C^{21}H_3$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 15.55, 15.78, 15.93, 17.14, 18.98, 21.47, 22.77, 24.73, 25.49, 26.05, 27.21, 31.64, 34.94, 37.12, 38.22, 38.94, 40.14, 40.42, 44.95, 46.22, 50.31, 55.77 (C^{17}), 148.65 (C^2), 150.01 (C^3). Найдено, %: C 71.58; H 8.92; N 6.76. $C_{24}H_{36}N_2O_2$. Вычислено, %: C 71.95; H 9.06; N 6.99.

Температуры плавления определяли на микростолике «Boetius». Оптическое поглощение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 241 MC» (Германия) в трубке длиной 1 дм. ТСХ-анализ проводили на пластинках Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей хлороформ–этилацетат, 40:1. Вещества обнаруживали 10% раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100–120°C в течение 2–3 мин. Элементный анализ осуществляли на CHNS-анализаторе EuruEA-3000, основной стандарт ацетанилид. Колоночную хроматографию проводили на SiO_2 (Silica 60, Macherey-Nagel). Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C и зарегистрированы на импульсном спектрометре «Bruker» Avance III с рабочей частотой 500.13 (^{1}H) и 125.47 (^{13}C) МГц с использованием 5 мм датчика с *Z*-градиентом PABBO при постоянной температуре образца 298 K. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана (ТМС).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе даммарановых тритерпеноидов с использованием реакции Харда–Моури осуществлен синтез 1,2,3-тиадиазолов диптерокарпола и холлонгдиона.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектры ЯМР ^{1}H, ^{13}C получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» и «Агидель» УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме Госзадания № 1021062311392-9-1.4.1.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Смирнова Ирина Евгеньевна, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7176-505X

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fan Z.J., Liu B., Liu X.F., Zhong B., Liu C.L., Li Z.M. *Chem. J. Chin. Univ*. **2004**, *25*, 663–666.
2. Hu D.Y. Song B.A., He W. *Chin. J. Synth. Chem*. **2006**, *14*, 319–328.
3. Smirnova I.E., Kazakova O.B., Do Quoc Viet, Nguyen Thi Thu, Pham Thyu Linh, Do Thi Thu Huong. *Med. Chem. Res*. **2015**, *24*, 2177–2182. doi 10.1007/s00044-014-1292-6
4. Flekhter O.B., Tret'yakova E.V., Medvedeva N.I., Baltinax L.A., Galin F.Z., Tolstikov G.A., Bakulev V.A. *Rus. J. Org. Chem*. **2004**, *40*, 90–92. doi 10.1002/chin.200437186
5. Baltina L.A., Shayakhmetova D.M., Baltina, L.A., Nugumanov, T.R. *Chem. Nat. Compd*. **2019**, *55*, 692–695. doi 10.1007/s10600-019-02780-x
6. Khusnutdinova E.F., Smirnova I.E., Giniyatullina G.V., Medvedeva N.I., Yamansarov E.Yu., Kazakov D.V., Kazakova O.B., Pham Thuy Linh, Do Quoc Viet, Do T.H. *Nat. Prod. Comm*. **2016**, *11*, 33–35. doi 10.1177/1934578X1601100112
7. Zorina A.D., Nikiforova N.S., Zarubaev V.V., Marchenko S.A., Selivanov S.I., Starova G.L., Mehtiev A.R., Rodionov E.I., Rodionova A.A., Trifonov R.E. *Mendeleev Commun*. **2019**, *29*, 500–502. doi 10.1016/j.mencom.2019.09.007
8. Смирнова И.Е., Петрова А.В., Казакова О.Б. *ХПС*. **2019**, *55*, 760–765. [Smirnova I.E., Petrova A.V., Kazakova O.B. *Chem. Nat. Compd*. **2019**, *55*, 883–889.] doi 10.1007/s10600-019-02838-w
9. Smirnova I, Petrova A., Lobov A., Minnibaeva E., Tran Thi Phoung T., Tran Van L., Khine M.M., Esaulkova I., Slita A., Zarubaev V., Kazakova O. *J. Antibiot*. **2022**. doi 10.1038/s41429-022-00514-w
10. Do T.T.H., Tran T.T.T., Tran T.H., Nguyen T.T., Nguyen Q.T., Smirnova I.E., Kazakova O.B., Minnibaeva E.M., Tolstikov G.A. *Chem. Nat. Compd*. **2013**, *49*, 58–65. doi 10.1007/s10600-013-0505-4
11. Smirnova I.E., Kazakova O.B., Do T.T.H, Minnibaeva E.M., Lobov A.N., Suponitsky K.Yu. *Nat. Prod. Comm*. **2014**, *9*, 1417–1420. doi 10.1177/1934578X1400901005

Synthesis of 1,2,3-[3,2-*b*]Thiadiazoles of Dipterocarpol and Hollongdione

I. E. Smirnova*

Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Science, prosp. Octyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia
**e-mail: si8081@yandex.ru*

Received March 24, 2022; revised April 10, 2022; accepted April 14, 2022

Using the Hurd–Mori reaction, new triterpene 1,2,3-thiadiazoles were synthesized from 3-semicarbazones of dipterocarpol and hollongdione.

Keywords: dammarane triterpenoids, dipterocarpol, hollongdione, Hurd–Mori reaction, 1,2,3-thiadiazole