

UNIVERSITATEA “BABEȘ-BOLYAI” CLUJ-NAPOCA

Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică

Școala Doctorală de Chimie

Rezumatul tezei de doctorat

**AZA DERIVAȚI FUNCȚIONALI AI UNOR COMPUȘI (HETERO)
AROMATICI CU ACTIVITATE BIOLOGICĂ**

Petkes Hermina Iulia

Conducător științific:

Prof. Univ. Dr. Luminița SILAGHI-DUMITRESCU

CLUJ-NAPOCA

2014

UNIVERSITATEA “BABEȘ-BOLYAI” CLUJ-NAPOCA

Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică

Școala Doctorală de Chimie

Rezumatul tezei de doctorat

**AZA DERIVAȚI FUNCȚIONALI AI UNOR COMPUȘI (HETERO)
AROMATICI CU ACTIVITATE BIOLOGICĂ**

Petkes Hermina Iulia

Conducător științific:

Prof. Univ. Dr. Luminița Silaghi-Dumitrescu

Președinte: Conf. Univ. Dr. Ing. Castelia Cristea

Referenți:

Prof. Univ. Dr. Valentin Zaharia

Prof. Univ. Dr. Antal Csámpai

Conf. Univ. Dr. Ing. Luminița David

Universitatea “Babeș-Bolyai”, Facultatea de
Chimie și Inginerie Chimică, Cluj-Napoca

Universitatea “Babeș-Bolyai”, Facultatea de
Chimie și Inginerie Chimică, Cluj-Napoca

Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu
Hațieganu” Cluj-Napoca

Universitatea “Eötvös Lóránd”, Institutul de
Chimie, Budapesta

Universitatea “Babeș-Bolyai”, Facultatea de
Chimie și Inginerie Chimică, Cluj-Napoca

CLUJ-NAPOCA

2014

Cuprins

1. Introducere.....	1
2. Reacții în câmp de microunde.....	4
3. Fenotiazina.....	9
4. Nitronele.....	12
4.1. Introducere și context.....	12
4.2. Activități biologice a nitronelor.....	15
4.3. Strategii în sinteza nitronelor. Studiu de literatură.....	18
4.3.1. Sinteza nitronelor prin reacții de oxidare.....	19
4.3.2. Sinteza nitronelor prin reacții de condensare.....	21
4.4. Contribuții personale.....	23
4.4.1. Sinteza di-nitronelor C-tereftal-N-alchil și C-glioxal-N-alchil.....	23
4.4.2. Sinteza difenil nitronelor.....	26
4.4.3. Sinteza nitronelor fenotiazinice.....	31
4.4.4. Evaluarea activității biologice a nitronelor.....	38
4.4.5. Activitatea antimicrobiană a nitronelor.....	38
4.4.6. Activitatea vasodilatatoare a nitronelor.....	39
4.4.7. Activitatea antimicrobiană a nitronelor.....	40
4.4.7. Concluzii.....	46
5. Nitrili.....	53
5.1. Introducere și context.....	53
5.2. Strategii în sinteza nitrililor. Studiu de literatură.....	54
5.3. Contribuții personale.....	61
5.3.1. Sinteza nitrililor prin reacția Strecker.....	61
5.3.2. Reducerea nitrililor la amină.....	62
5.3.3. Complexarea aminelor.....	63
5.3.3. Concluzii.....	69
6. Calcone.....	74
6.1. Introducere și context.....	74
6.2. Activități biologice a calconelor.....	77
6.3. Strategii în sinteza calconelor. Studiu de literatură.....	80
6.3.1. Sinteza calconelor heterociclice.....	81

6.4. Contribuții originale.....	83
6.4.1. Sinteza și caracterizarea calconelor cumarinice.....	83
6.4.2. Măsurători cinetice ale compușilor carbonilici α,β nesaturați.....	93
6.4.3. Concluzii.....	97
7. Concluzii generale.....	103
PARTEA EXPERIMENTALĂ.....	105
LISTA DE PUBLICAȚII.....	144
MULȚUMIRI.....	145
LISTA DE ABREVIERI.....	146
ANEXE.....	148

Cuvinte cheie: reacții în câmp de microunde, nitrone fenotiazinice, IR, fluorescență, RMN, MS, vasodilatație, activitate antioxidantă, activitate antimicrobiană, nitrili, reacția Strecker, calcone, reacția de condensare Claisen-Schmidt, măsurători cinetice, constanta de viteză de ordinul doi (k_2).

1. Introducere

Lucrarea de față prezintă rezultatele obținute în studiul sintezei și proprietăților structurale a unor compuși heterociclici, aromatici și alifatici cu activitate biologică. În acest scop, au fost alese două heterocicluri esențiale: fenotiazina și cumarina, fiind aplicate diferite metode de sinteză, incluzând atât încălzirea convențională precum și sinteza în câmp de microunde pentru sinteza moleculelor țintă.

Compușii heterociclici au un potențial enorm, fiind cele mai promițătoare structuri pentru obținerea unor noi tipuri de medicamente¹. Fenotiazina este un heterociclu triciclic cu un atom de sulf și unul de azot, care sunt esențiale în activitatea biologică². Cumarina este un heterociclu ce conține oxigen, fiind folosit în medicină pentru tratarea edemului³.

Sinteza asistată de microunde a devenit esențială în chimia organică și în sinteza de produse farmaceutice. Principalul avantaj al sintezei în câmp de microunde, comparativ cu încălzirea convențională este că permite utilizarea condițiilor impuse de chimia verde și îmbunătățește eficiența reacțiilor chimice⁴.

Prima parte a tezei cuprinde: sinteza, analiza structurală și evaluarea biologică a nitronelor alifactice și aromatice, precum și sinteza unor nitrone noi cu unități de fenotiazină. Sinteza și caracterizarea nitrililor cu unități fenotiazinice și ferocenice alcătuiesc a doua parte a tezei. Studiul cinetic asupra difenil calconelor și a calconelor cumarinice este prezentată în ultimul capitol.

Nitronele sunt agenți valoroși, capabili de a capta radicali liberi atât *in vitro* cât și *in vivo*⁵. Datorită acestei abilități sunt considerate cei mai eficienți antioxidanți⁶ și vasodilatatori⁷. Acestea sunt materii prime versatile, utilizate pe scară largă în reacții de cicloadiție cu alchine și alchene⁸ rezultând isoxazoline și isoxazolidine⁹.

Nitrilii sunt substanțe esențiale în obținerea unor produse farmaceutice, cum ar fi medicamente antidiabetice și anticanceroase pentru tratarea cancerului mamar¹⁰.

Calcone au proprietăți biologice utile, inclusiv activități antiinflamatoare¹¹, antifungice¹², antioxidante¹³, antitumorale¹⁴. Calcone posedă gruparea carbonil foarte electrofilă α,β -nesaturată¹⁵, care este un factor determinant pentru activitatea lor biologică. Calcone cumarinice posedă activități anti-HIV¹⁶, anticoagulant¹⁷, antihipertensivă¹⁸.

Referințe

1. Bharati, V. B.; *Resonance*, **2006**, 11, 10, 40-48.
2. Tanaka, M. J.; Kidd, S.; *Anticancer Research*, **1997**, 17, 1A, 381-385.
3. Manidhar, D.; Maheswara, K. U. R.; Bakthavatchala, R. N.; Syama, S. Ch.; Suresh, R. C.; *Journal of the Korean Chemical Society*, **2012**, Vol. 56, No. 4, 459-463.

4. Katritzky, Alan R.; Cai, C., Collins, Meghan D.; Scriven, E. F. V.; Singh, S. K; *Journal of Chemical Education*, **2006**, 83, 4, 634.
5. Hensley, K.; Carney, J. M.; Steward, A. Ch.; Tebatabaie, T.; Pye, Q.; Floyd, A. R.; *International Review of Neurobiology*, **1996**, 40, 299-317.
6. Chakraborty, K. B.; Scott, G.; Yaghtmour, H.; *Journal of Applied Polymer Science*, **1985**, 30, 3267-3281.
7. Camehn, R.; Rehse, K.; *Archiv Der Pharmazie (weinheim)*, **2000**, 333, 5, 130-134.
8. Stanley, L. M.; Sibi, M. P., *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 2887-2902.
9. Rück-Braun, K; Freysoldt, T. H. E.; Wierschem, F; *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, 34, 507-516.
10. Assikis, V. J.; Buzdar, A.; *Seminars in Oncology*, **2002**, 29, 3, pp 120-128.
11. Jianzhang, W.; Jianling, L.; Yuepiao, C.; Yong, P.; Faqing, Y.; Yali, Z.; Yunjie, Z.; Shulin, Y; Xiaokun, L.; Guang, L.; *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 8110-8123.
12. Lahtchev, K.L.; Batovska, D.I.; Parushev, St.P.; Ubiyovok, V.M.; Sibirny, A. A.; *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2008**, 43, 2220-2228.
13. Venkatachalam H. and Nayak; Yogendra, N.; Jayashree, B. S.; *International Journal of Chemical Engineering and Applications*, **2012**, 3, 3, 216-219.
14. Kumar, D.; Kumar, N. M.; Akamatsu, K.; Kusaka, E.; Harada, H.; Ito, T.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2010**, 20, 3916-3919.
15. Yadav, V. R.; Prasad, S.; Sung, B.; Aggarwal, B. B.; *Int Immunopharmacol.*, **2011**; 11(3), 295-309
16. Nakagawa-Goto, K.; Lee, K.-H.; *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 8263-8266.
17. Abdelhafez, O. M.; Amin, K. M.; Batran, R. Z.; Maher, T. J.; Nada, S. A.; Sethumadhavan, S.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2010**, 18, 3371-3378.
18. Amin, K. M.; Awadalla, F. M.; Eissa, A. A. M.; Abou-Seri, S. M.; Hassan, G. S.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2011**, 19, 6087-6097.

2. Reacții în câmp de microunde

Sinteza asistată de microunde a devenit un factor extrem de important pe parcursul ultimilor ani în sinteza rapidă și eficientă a unei varietăți mari de compuși organici datorită capacității de absorbție a energiei microundelor de către molecule polare¹.

Prin încălzirea convectivă, reactanții sunt activați încet de către o sursă de căldură externă. În comparație cu încălzirea convectivă, iradierea cu microunde produce o încălzire internă eficientă prin cuplarea directă a energiei microundelor cu molecule (solvenți, reactivi, catalizatori) prezente în amestecul de reacție². Prin urmare, solvenții joacă un rol important în sinteza realizată în câmp de microunde. Întrucât, capacitatea unei molecule de a interacționa cu energia microundelor depinde de polaritate (adică de momentul său de dipol), doar moleculele polare interacționează cu energia microundelor. De aceea, cu cât amestecul de reacție este mai polar, cu atât capacitatea sa de a se cupla cu energia microundelor este mai

mare. Această interacțiune duce la o creștere rapidă a temperaturii, precum și a vitezei de reacție³.

Referințe

1. Surati, M. A.; Jauhari, S.; Desai, K. R.; *Arch. Appl. Sci. Res.*, **2012**, 4 (1), 645-661
2. Kappe, C. O.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 6250–6284
3. Martínez-Palou, R.; *J. Mex. Chem. Soc.*, **2007**, 51(4), 252-264

3.Fenotiazina

Fenotiazina (Figura 1) și derivații săi sunt utilizați în mod obișnuit în chimia medicamentelor pentru proprietățile neuroleptice¹ și antihistaminice². În plus, fenotiazinele posedă activitate biologică, cum ar fi tranchilizantă³, antiinflamatoare⁴, antimalarică⁵, antipsihotică⁶, antimicrobiană⁷, antituberculoasă⁸, antitumorală⁹ și analgezică¹⁰.

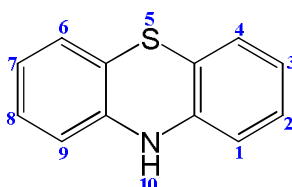


Figura 1. Fenotiazina

S-a constatat că activitatea farmacologică a fenotiazinei ar putea fi legată de efectul antioxidant sau capacitatea de a capta radicali liberi. Spre exemplu, studii recente au demonstrat că fenotiazina protejează ADN-ul împotriva oxidării induse de radicali liberi¹¹.

Referințe

1. Ondarza, R. N.; Hernandez, E.; Iturbe, A.; Hurtado, G.; *Biotechnol. Appl. Biochem.*, **2000**, 32, 61-7
2. Shibl, A. M.; Hammouda, Y.; Al-Sowaygh, I.; *J. Pharm. Sci.*, **1984**, 73, 6, 841-3
3. Hanlon, T. E.; Wiener, G.; Kurland, A. A.; *Journal of Nervous & Mental Disease*, **1960**, 130, 1, 61-71
4. Saggiomo, A. J.; Sutton, B. M.; *J Med Chem.*, **1968**, 11, 5, 1089-90
5. Kalkanidis, M.; Klonis, N.; Tilley, L.; Deady, L. W.; *Biochemical Pharmacology*, **2002**, 63, 833-842
6. Basavaiah, K.; Krishnamurthy, G.; *Microchim. Acta*, **1999**, 130, 197-201
7. Zieba, A.; Czuba, Z. P.; Krol, W.; *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, **2012**, 69, 6, 1149-1152
8. Warman, J. A.; Rito, S. T.; Fisher, E. N.; Moss, D. M.; Berry, N. G.; O'Neill P. M.; Ward, S. A.; Biagini, G. A.; *J. Antimicrob. Chemother.*, **2013**, 68, 4, 869-880
9. Motohashi, N.; Kawase, M.; Saito, S.; Sakagami, H.; *Curr drug Targets.*, **2000**, 1, 3, 237-45
10. N. K. Barkov, *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **1961**, 50, 3, 950-952
11. Liu, Z-Q.; Tang, Y-Z.; Wub, D.; *J. Phys. Org. Chem.*, **2009**, 22, 1009–1014

4. Nitronele

Nitronele sunt substanțe utilizate datorită aplicării lor cu succes în sinteza diferiților compuși naturali și biologic activi^{1,2,3}, a

radicalilor stabili de nitroxil⁴ și a altor produse importante, cum ar fi capcanele de spin⁵ pentru studiul proceselor radicalice⁶, inclusiv cele care au loc în sistemele biologice. În special nitronii α -aromatici sunt utilizați în acest domeniu, de când chimiștii au arătat în 1967 că unii radicali liberi interacționează cu nitronii producând radicali liberi de nitroxil⁷. Capcanele de spin au fost studiate cu scopul de a "capta" radicalii primari foarte instabili, care nu pot fi altfel observați în mod direct. Una dintre cele mai cunoscute nitrone este PBN (*Figura 2*).

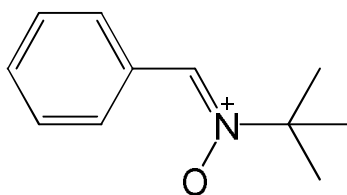


Figura 2. Structura moleculară: α -fenil terț-butil-nitrona (PBN)

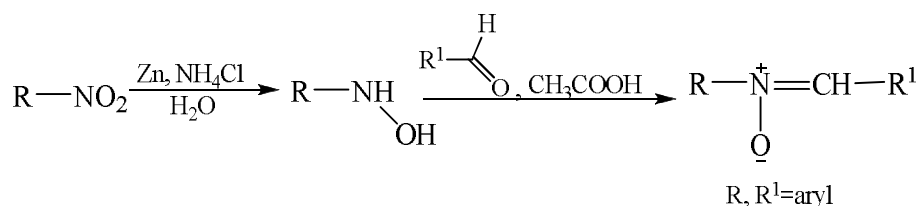
Avantajul nitronilor ca și capcane de spin, constă în faptul că, formează, de obicei, aducți stabili cu o varietate de tipuri de radicali, nu foarte toxici, potriviți pentru captarea radicalilor liberi în sistemele *in vivo* și *in vitro*.

În anul 1993, Chamulitra⁸, urmat de Saito⁹ în 1998 au arătat că monoxidul de azot ar putea fi format din descompunerea PBN în mediul apos sub lumina UV. Monoxidul de azot este un important neurotransmițător^{10, 11, 12}, fiind unul din puținele gaze cu acest rol. Cu toate acestea, monoxidul de azot este un compus endogen foarte important pentru menținerea tensiunii arteriale în limite normale, deoarece joacă un rol important în funcțiile patofiziologice ale sistemului vascular¹³. Ca vasodilatator^{13,14,15,16}, monoxidul de azot are un rol semnificativ în inflamație¹⁷. Există posibilitatea ca efectul vasodilatator al capcanelor de spin să apară datorită transformării lor în monoxid de azot printr-un clivaj enzimatic¹⁸.

În consecință, donorii de monoxid de azot pot fi utilizați în tratamentul diferitelor tulburări vasculare¹⁹. În măsura în care nitronii sunt capabili să cedeze monoxid de azot, acestea ar putea deveni primii agenți vasodilatatori.

4.3. Strategii în sinteza nitronilor. Studiu de literatură

Cea mai utilizată metodă pentru sinteza nitronilor este condensarea hidroxilaminei sau a clorhidraților de hidroxilamină cu o aldehydă sau cetonă²⁰ și oxidarea aminelor secundare la nitronă²¹. Sinteza nitronilor prin condensare decurge în două etape: a) sinteza *in situ* a hidroxilaminei, b) condensarea hidroxilaminei cu aldehida (*Schema 1*) aplicând atât încălzirea convectivă cât și încălzirea în câmp de microunde^{22,23}.



Schema 1. Formarea nitronei prin reacții de condensare

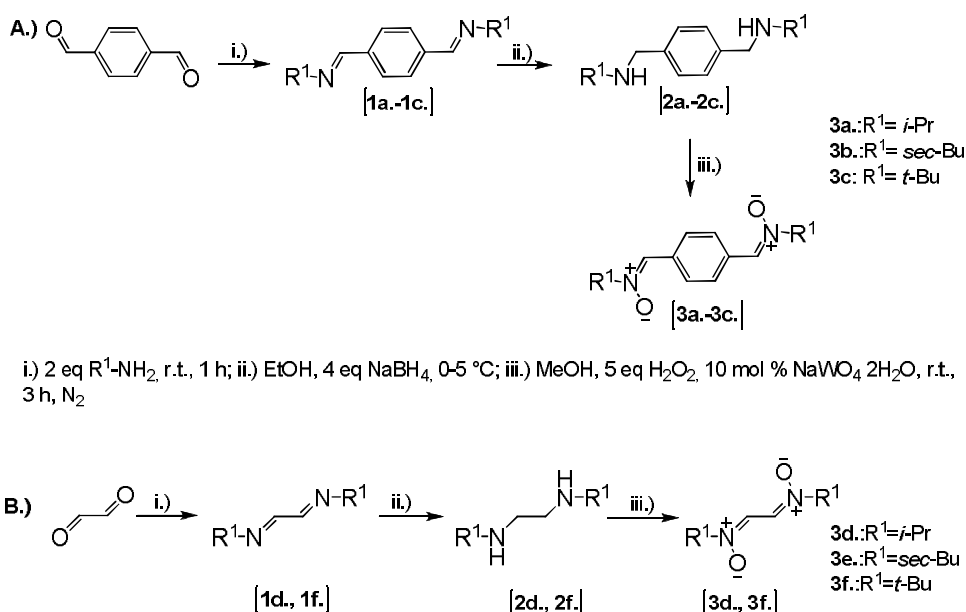
Oxidarea aminelor secundare la nitroni a devenit o metodă rapidă și frecvent utilizată în ultimii ani. Agenții adecvați de oxidare pentru acest scop, raportat de A.H. Becket *et. Al*²⁴ sunt: apa oxigenată²⁵, unde oxidarea are loc în prezența Na_2WO_4 ca șicatalizator, într-un solvent polar, la 0°C.

4.4. Contribuții personale

Această parte a tezei este rezervată prezentării sintezei, caracteristicilor structurale și spectroscopice ale diferitelor nitrone cu activitate biologică. Sinteza nitronelor a fost realizată prin diferite metode de oxidare și condensare în funcție de structura lor. Activitatea biologică a nitronelor noi și cunoscute ca și agenți vasodilatatori, ca agenți antioxidanți, antifungici și/sau agenți antibacterieni au fost determinate și prezentate ca fiind obiectivul secundar al acestui subiect.

4.4.1. Sinteza *di*-nitronelor *C*-tereftal-*N*-alchil și *C*-glioal-*N*-alchil

Sinteza *di*-nitronelor *C*-tereftal- sau *C*-glioal-*N*-alchil [3a.-3e.] a fost realizată prin oxidarea unei amine secundare cu H_2O_2 , în prezența unei cantități catalitice de Na_2WO_4 folosind metanol ca solvent²⁶. Aminele secundare [2a.-2e.] au fost sintetizate prin reducerea cu $NaBH_4$ a bazelor Schiff preparate anterior [1a.-1e.]. Reacțiile și condițiile utilizate pentru sinteza *di*-nitronelor *C*-aril/alchil-*N*-alchil sunt prezentate în Schema 2 [A., B.].



Schema 2. Reacții și condiții în sinteza nitronelor C-tereptal (A)/glioxal(B) N-alchil

Structurile nitronelor noi [**3c.**, **3e.**] și a celor cunoscute [**3a.**, **3b.**, **3d.**, **3f.**] au fost confirmate prin analiză spectrală ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, MS și spectre FT-IR. Caracteristicile structurale ale nitronelor cunoscute corespund datelor din literatură. În spectrul ^1H -RMN semnalul pentru protonul azometinic al nitronelor apare la valoarea de 7.4 ppm. Centrul chiral localizat în *di*-nitronele **3b.** și **3d.** aduce schimbări semnificative în spectrele ^1H -RMN. Protonii din gruparea CH_2 devin diastereotopici, iar semnalele lor apar la deplasări chimice diferite cași septet, la valoarea de 1.4 și 2.0 ppm (Figura 3), datorită centrului chiral învecinat. În amină a fost observat același model de despicare, în timp ce în baza Schiff [**1b.**] acești protoni au generat un cvintet (Figura 4).

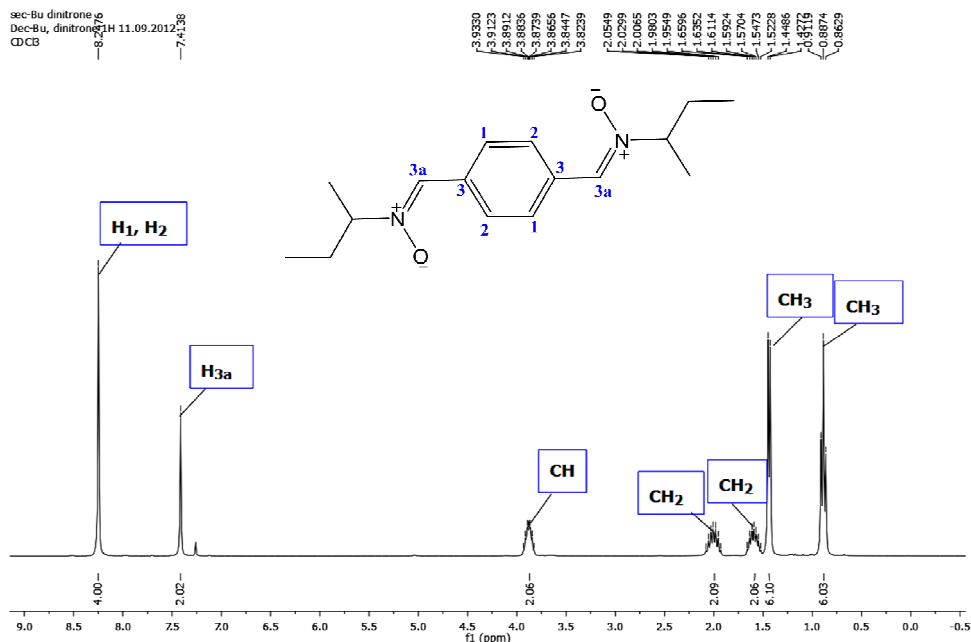


Figura 3. Spectrul ^1H -RMN al nitronei **3b.**, în CDCl_3 , la 300 MHz

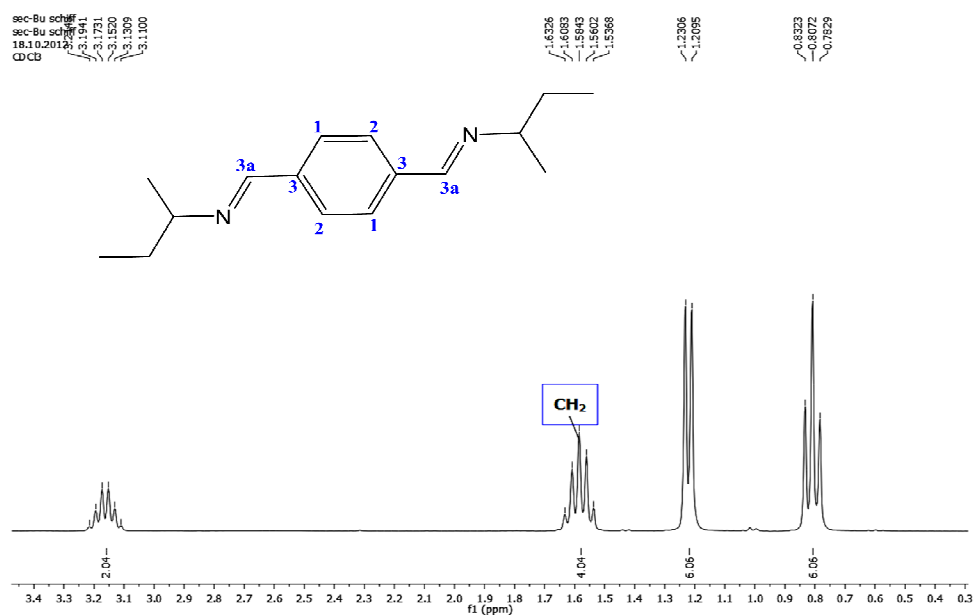
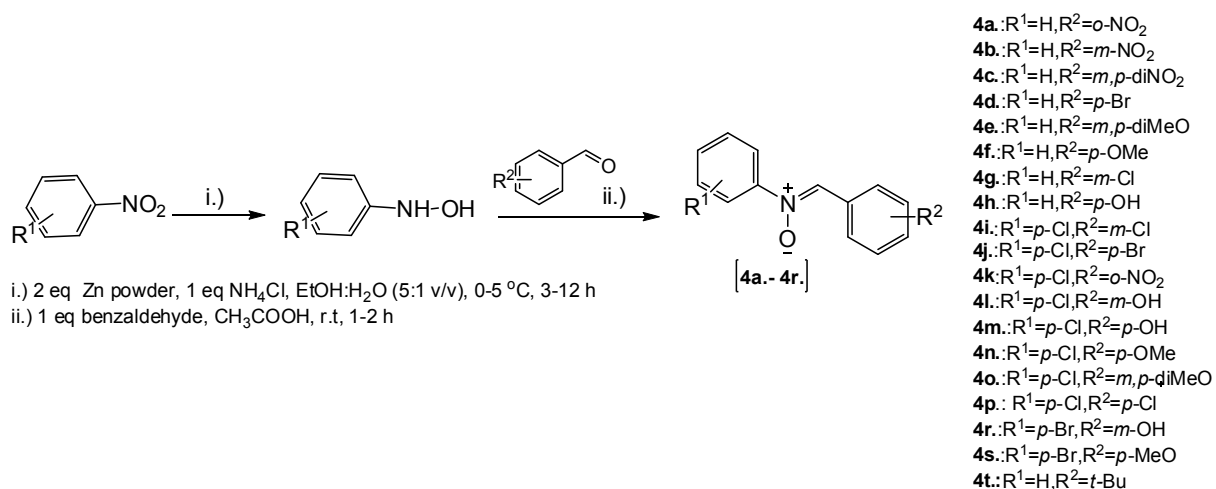


Figura4.Partea alifatică a spectrului ^1H -RMN al bazei Schiff **1b**, în CDCl_3 , la 300 MHz

4.4.2. Sinteza difenil nitronelor

Capitolul următor prezintă sinteza difenil nitronelor prin reacții de condensare a unei hidroxilamine *N*-monosubstituite cu o aldehydă, conform procedurii din literatură²⁷. Sinteza difenil nitronelor a fost realizată în două etape. În prima etapă a avut loc formarea hidroxilaminelor *N*-monosubstituite, urmată de condensarea acestora cu o aldehydă (Schema 3).



Schema 3. Sinteza difenil nitronelor

Sinteza hidroxilaminelor s-a realizat *in situ* prin reducerea nitro derivatilor cu pulbere de zinc în prezența unor acizi slabi (NH_4Cl sau CH_3COOH). De asemenea, reacția hidroxilaminei cu aldehydă duce la formarea nitronei cu randamente mari. Reducerea nitro derivaților la hidroxilamină este puternic dependentă de caracterul electronic al substituentului prezent în moleculă. S-a observat, că substituenții respingători de electroni de pe nucleul

benzaldehydic, cum ar fi -OMe,-OH crescând randamentul reacției, spre deosebire de grupările atrăgătoare de electroni (Cl, Br, NO₂) în cazul cărora randamentul reacției este mult mai scăzut.

Datele spectroscopice a nitronelor cunoscute [4a., 4b., 4d.-4h.; 4j.-4p., 4s., 4t.] sunt în bună concordanță cu cele raportate în literatura de specialitate. Structurile nitronelor sintetizate [4c., 4i., 4r.] au fost confirmate prin analiză spectrală ¹H-RMN, ¹³C-RMN, MS și spectre FT-IR. În spectrele ¹H-RMN singletul caracteristic generat de protonul din legătura iminică apare la valorile 7.9-8.5 ppm (Figura 5).

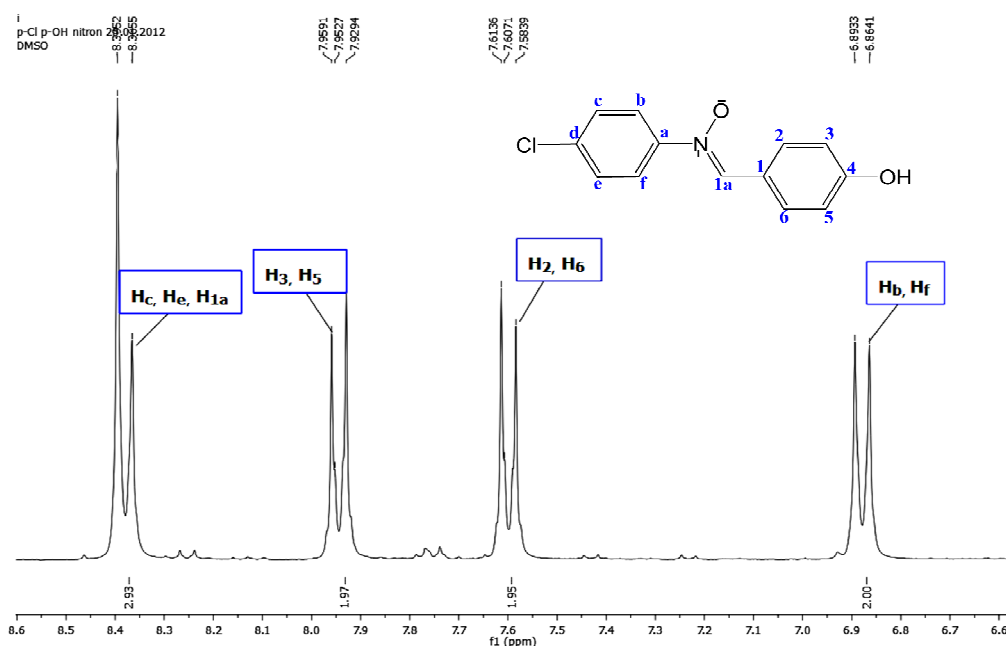


Figura 5. Spectrul ¹H-RMN al nitronei 4m., în CDCl₃ la 300 MHz

În spectrele de masă (EI) a difenilnitronelor, în toate cazurile se observă picul corespunzător masei moleculare, însă intensitatea variază considerabil. Cel mai caracteristic în fragmentarea nitronelor este eliminarea O[•] din gruparea N→O. S-a observat că prezența unui substituent atrăgător de electroni produce o scădere a picului molecular în spectrul de masă. În spectrul de masă al compusului [4m], înregistrat cu metoda EI la 70 eV, Figura 6. avem picurile abundente la m/z = 230, 231 acestea sunt generate prin eliminarea grupării hidroxil sau a unui atom de oxigen. Picul molecular, m/z = 247 este de asemenea observat. În cazul nitronelor cu R=H [4h] cel mai abundent este ionul molecular (Figura 7). Schema de fragmentare a nitronei [4h] este prezentată în Schema 4.

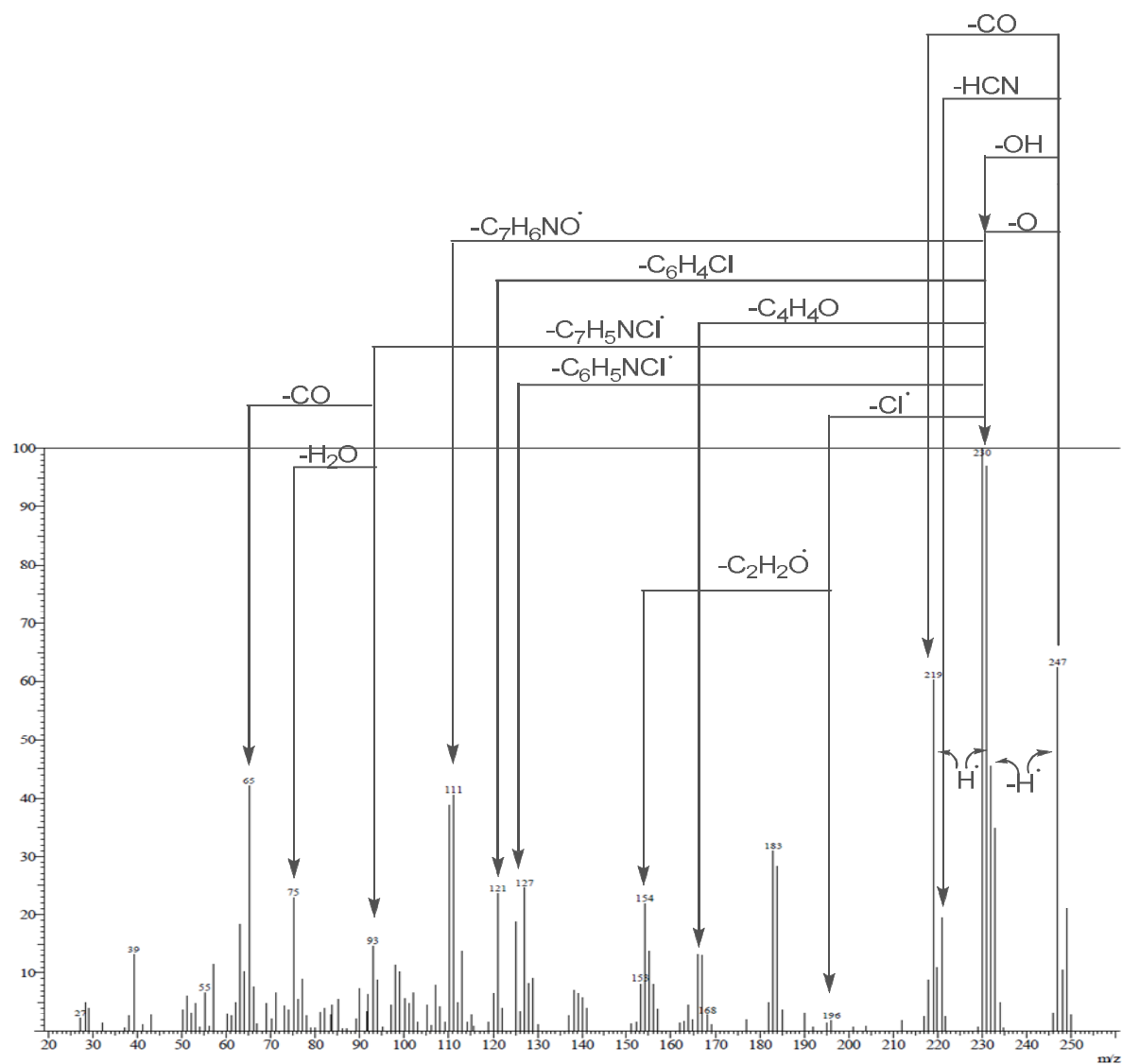


Figura6. Spectrul de masă *EI* (70 eV) al compusului **4m**

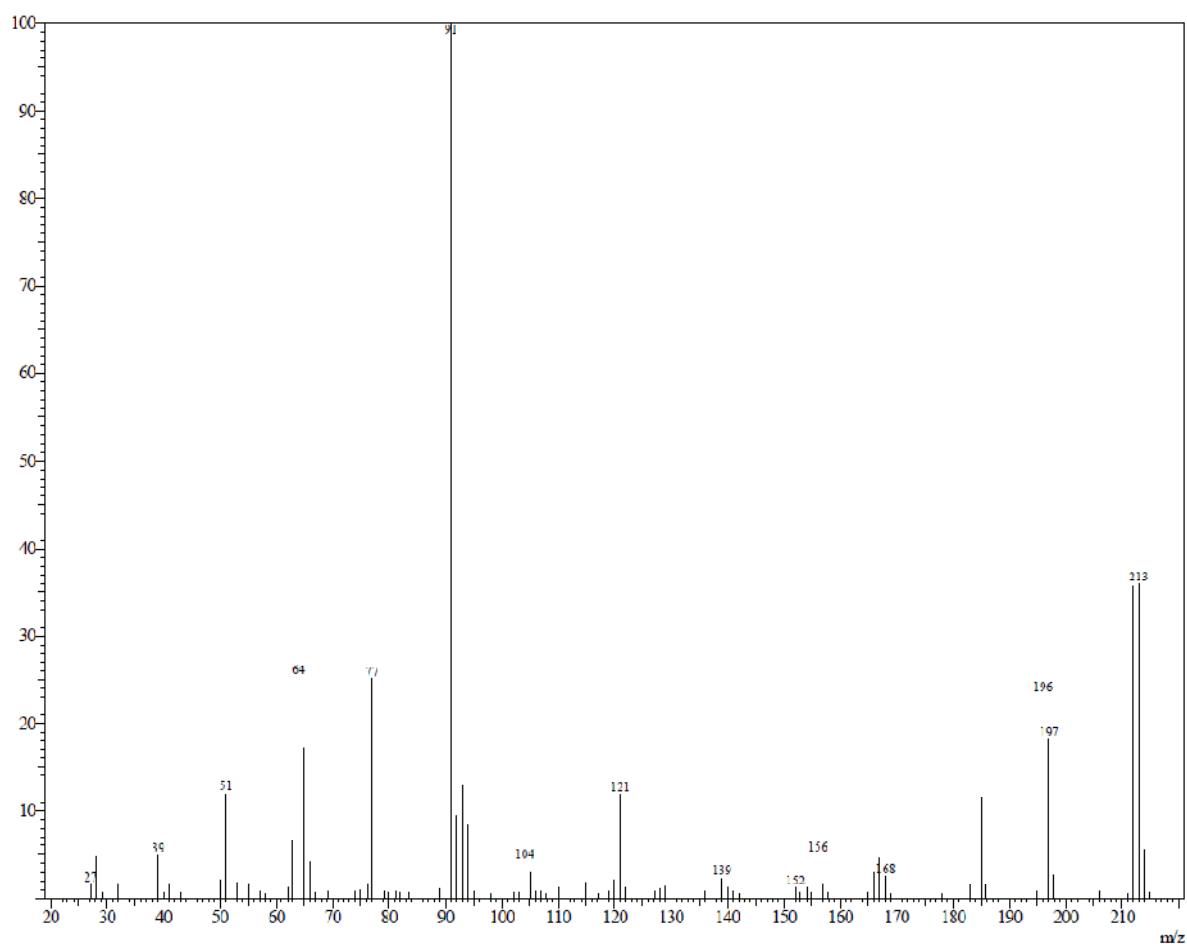
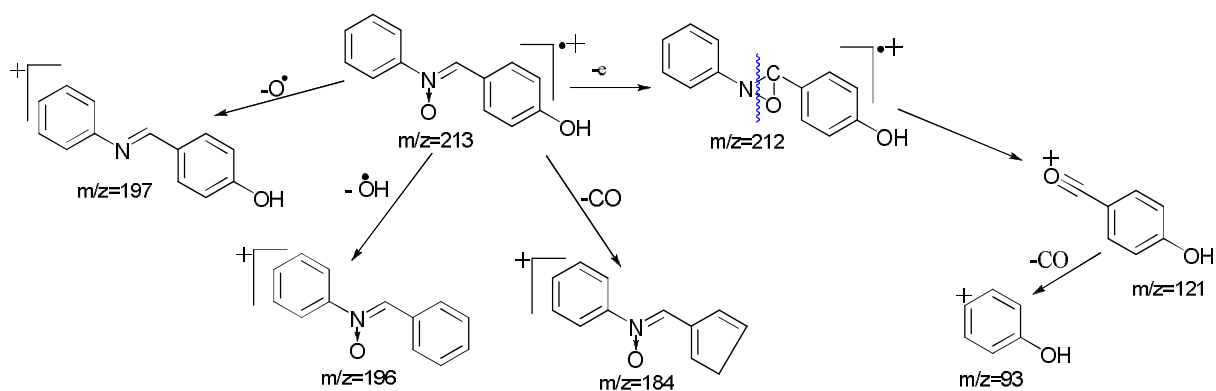


Figura 7. Spectrul de masă EI 97 (eV) al compusului 4h.



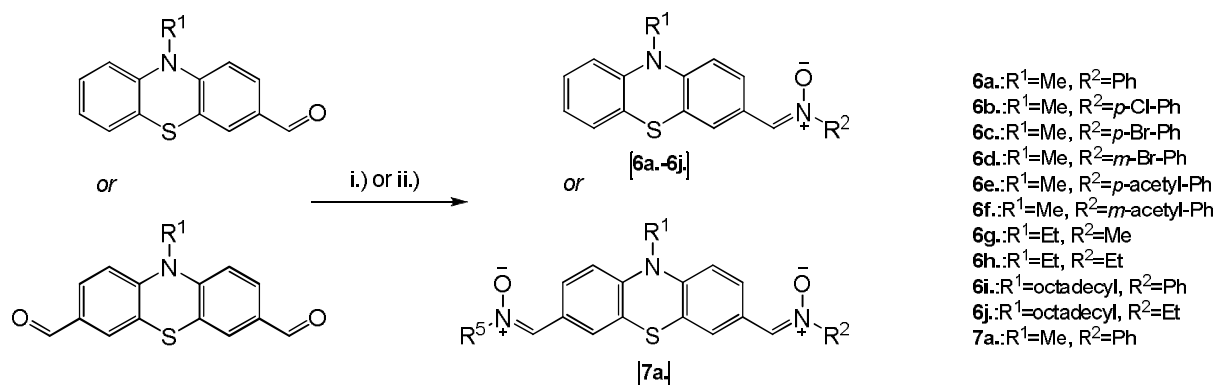
Schema 4. Schema de fragmentare a compusului 4h.

4.4.3. Sinteza nitronelor fenotiazinice

În acest capitol este prezentată sinteza nitronelor cu unități fenotiazinice, dezvoltarea și optimizarea unui proces reproductibil pentru sinteză, folosind atât încălzirea convențională cât și sinteza asistată de microunde.

Aceste nitrone noi au fost sintetizate ca și compuși potențial biologic activi. Sinteza a fost bazată pe reacții de condensare, folosind iradierea în câmp de microunde și

încălzire convențională. Sinteza este adaptarea unei metode recente raportată de către M. M. Andrade²³. *N*-aril sau *N*-alchil nitronele [3a.-3j., 4.] au fost obținute cu randamente bune (16-84%), prin reacția unui derivat carbonil fenotiazinic cu hidroxilamină (Schema 5). În cazul reacțiilor realizate în câmp de microunde timpul de reacție a fost redus semnificativ, comparativ cu sinteza clasică. O comparație între reacțiile asistate de microunde și cele realizate prin încălzire convențională este prezentată în Tabelul 1.



i.) 1 eq R²-NHOH (prepared *in situ*), EtOH-H₂O (5:1), 1,2 eq NaOAc, MW, 100 °C, 10 min; ii.) 1 eq R²-NHOH (prepared *in situ*), EtOH-H₂O (5:1), 1,2 eq NaOAc, 100 °C, 1-6 h

Schema 5. Sinteza nitronelor fenotiazinice

Tabel 1. Sinteza nitronelor în câmp de microunde și prin încălzire convențională

Nr. Crt.	Comp	R ¹	R ²	Încălzire convectivă		Microunde	
				η[%] ^a	Timp de reacție [min]	η[%] ^a	Timp de reacție [min]
1	6.a.	Me	C ₆ H ₄	20	120	37	10
2	6.b.	Me	4-Cl-C ₆ H ₄	16	60	30	10
3	6.c.	Me	4-Br-C ₆ H ₄	21	60	28	10
4	6.d.	Me	3-Br-C ₆ H ₄	35	480	50	10
5	6.e.	Me	4-acetyl-C ₆ H ₄	30	90	44	10
6	6.f.	Me	3-acetyl-C ₆ H ₄	41	60	56	10
7	6.g.	Et	Me	65	75	84	10
8	6.h.	Et	Et	77	75	81	10
9	6.i.	Octadecil	C ₆ H ₅	52	120	74	10
10	6.j.	Octadecil	Et	70	75	84	10
11	7.a.	Me	C ₆ H ₅	34	60	61	10

^aRandamente obținute după izolare

Nitronele din această clasă nouă sunt extrem de sensibile la încălzire și se descompun imediat la temperaturi mai ridicate (120-130°C) fără a se topi. S-a observat că nitronele cu substituenți atrăgători de electroni sunt mai instabile, comparativ cu cele care conțin grupări donoare de electroni. Nitronele 6b. și 6c. cu substituenți cloro și bromo, atrăgători de electroni, au fost izolate cu randamente mici: 16%, respectiv 21%, în prezența grupărilor

alchil stabilizează legătura iminică. O stabilitate bună a fost observată la nitronele **6g.**, **6h.**, **6j.**, obținute cu randamente ridicate după purificare, fiind rezistente la aer și încălzire.

În spectrele UV a nitronelor fenotiazinice o bandă intensă de absorbție este situată în jurul valorii de 390 nm corespunzătoare tranzițiilor de tip $\pi - \pi^*$. Nitronele **6b.**, **6c.** și **6d.** substituite în poziția *para* cu halogeni și nitronele **6e.**, **6f.** cu grupări acetil nu au avut efecte notabile asupra proprietăților de absorbție a nitronelor. Proprietățile optice a nitronelor noi sintetizate sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabel 2. Caracteristicile optice a nitronelor fenotiazinice

Comp.	λ_{abs} [nm] ($\epsilon \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) ^{a)}	λ_{em} [nm]	Deplasări Stokes $\Delta\nu$ [cm^{-1}]	Φ_F ^{b)}
6a.	315, 272, 393(9517)	551	7255	7.83
6b.	316, 274, 385(8277)	521	7142	5.59
6c.	316, 275, 380(10048)	518	7103	5.01
6d.	317, 275, 397(9561)	555	7535	5.43
6e.	312, 241, 398(8480)	550	7211	7.77
6f.	314, 271, 402(9398)	542	7197	8.33
6g.	302, 377(14026)	519	7275	3.50
6h.	302, 377(21778)	515	7076	4.70
6i.	314, 275, 382(14010)	569	7888	1.90
6j.	302, 376(22408)	518	7235	4.20
7a.	318, 419(16280)	554	7595	5.43

a) Absorbția UV-Vis în CH_2Cl_2 .

b) Randamente cuantice față de perilenă în ciclohexan.

Toate nitronele fenotiazinice prezintă emisie de fluorescență de culoare albastru deschis. La iradiere cu λ_{max} în soluție de diclorometan, nitronele prezintă emisie de fluorescență cu deplasări Stokes foarte largi ($\Delta\nu = 7076-7888 \text{ cm}^{-1}$) și randamente cuantice cu valori cuprinse între 1.90 și 8.33, folosind ca standard perilena. Randamentele cuantice au fost determinate conform Ecuației I.

$$\Phi_f = \Phi_{f(\text{std})} * \frac{A_{\text{std}} * d_x * F_x}{A_x * d_{\text{std}} * F_{\text{std}}} * \frac{n_x^2}{n_{\text{std}}^2} \quad \text{Ec. (I)}$$

unde, A_{std} și A_x reprezintă absorbția standardului, respectiv a probei la lungimea de undă de excitare, d_{std} și d_x sunt coeficientul de diluție a concentrației utilizată la UV-Vis și fluorescență, F_x și F_{std} sunt ariile în curbele fluorescența probelor și a standardului, n_x și n_{std} sunt indicii de refracție ai solvenților utilizați pentru probă și pentru standard.

Singletul caracteristic generat de protonul din legătura iminică în spectrul $^1\text{H-NMR}$ al nitronelor fenotiazinice apare în intervalul 8.0-8.2 ppm. (Figura 6).

În studiul spectrometric de masă al nitronelor fenotiazinice cel mai abundent pic este picul molecular (în toate cazurile). Un astfel de exemplu este prezentat prin spectrul de masă al nitronei **6a**. (Figura 8). Picuri ulterioare au fost alocate fragmentului rezultat din eliminarea O• la $m/z=316$, precum $m/z=301$ pentru imină, care se formează ca produs secundar în reacție și este detectabil în cantități mici chiar și după purificare. O schemă de fragmentare a nitronei **6a** este propusă în Schema 6.

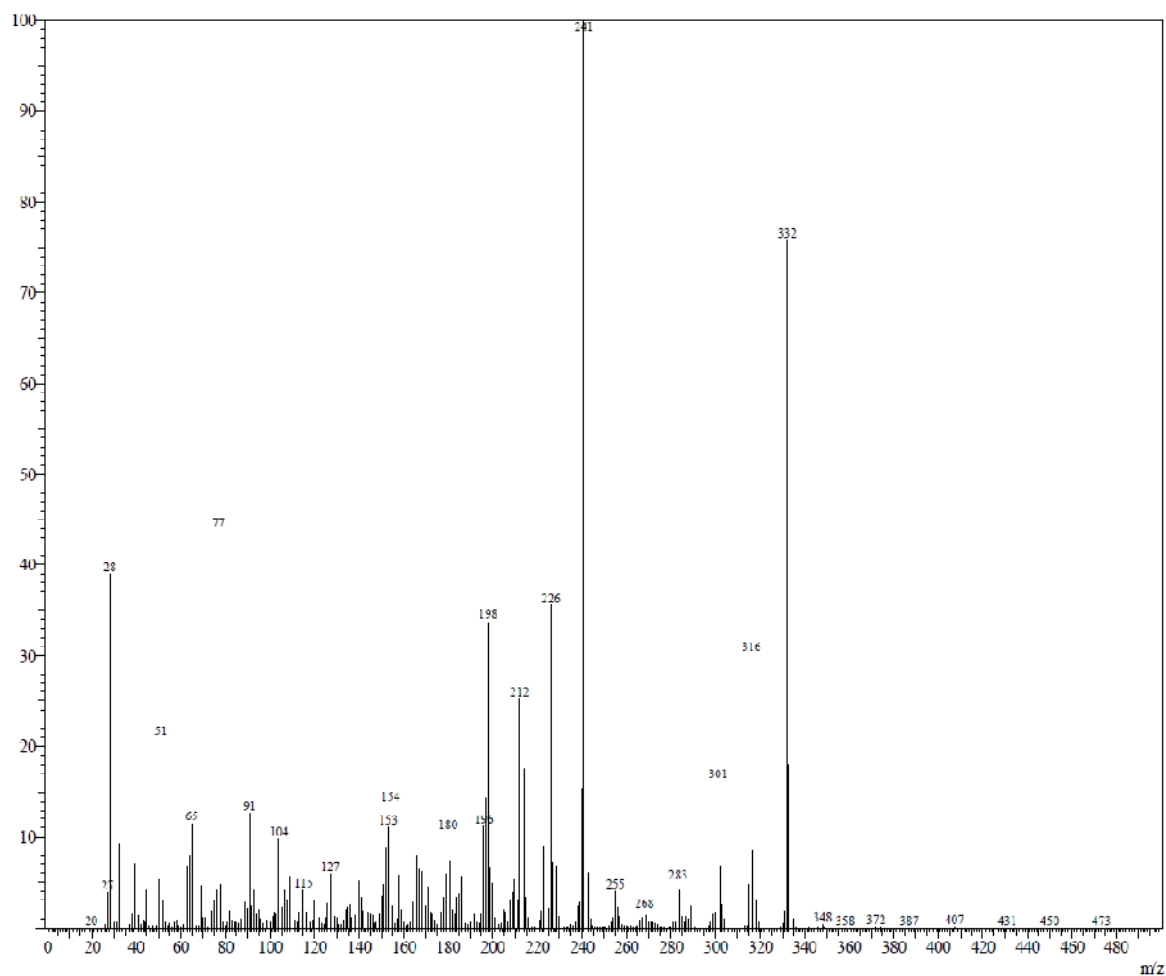
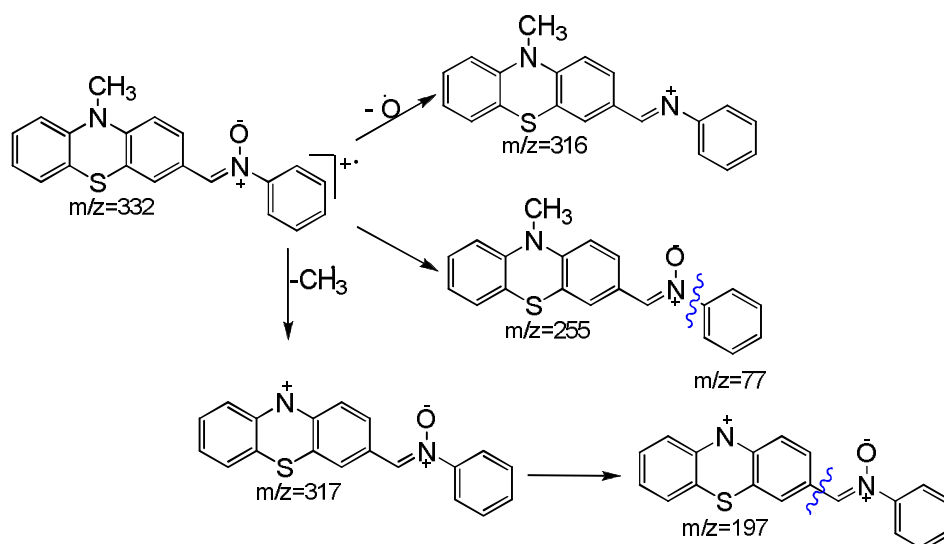


Figura 8. Spectrul de masă EI (70 eV) al nitronei **6a**.



Schema6. Schema de fragmentare a nitronei **6a**.

4.4.4. Evaluarea biologică a nitronelor

A fost evaluată activitatea biologică a nitronelor ca si vasodilatatori antioxidanți și agenți antimicrobieni.

4.4.5. Activitatea antimicrobiană (antifungică și antibacteriană) a nitronelor

Activitatea antifungică și antibacteriană a nitronelor, precum și a celor cunoscute, a fost evaluată pentru mai multe specii de *Candida* și bacterii gram-negative, cum ar fi *E. Coli*, *Citrobacter* spp., *Morganella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* (± ESBL), *Proteus* spp., *Acinetobacter* spp. și bacteriile gram-pozitive *Staphylococcus aureus*.

Activitatea antibacteriană a nitronelor a fost investigată prin metoda difuziei pe disc la o concentrație de 8 μM. Nitronele, **3a**, **4a**, și **4r**, au fost sensibile la *Candida albicans* și *Candida krusei*. Încăzului nitronelor fenotiazinice **6a**, **6h**, și **4t**, testele au fost repetate la o concentrație mai mare, la 25 μg/disc. Numai *Candida parapsilosis* a fost sensibilă la nitronele fenotiazinice având un diametru de inhibare de 6 mm pentru nitrona **6a**, de 7 mm pentru nitrona **6h**, și 6 mm pentru nitrona **4t**.

4.4.6. Activitatea vasodilatatoare a nitronelor

Nitronele sintetizate au fost evaluate *in vitro* ca și donori de monoxid de azot utilizând radiația UV ca sursă de anioni hidroxil și reacția cu hepatocite de șobolan. După aceea, compușii cei mai activi în experimentele *in vitro* au fost evaluați *in vivo* folosind iepuri ca animale experimentale. Cantitatea de NO a fost determinată din mediul apos printr-o metodă indirectă: prin măsurarea cantității produsilor de descompunere, ex. a monoxidului de azot: ioni nitriți și nitrați.

În experimentele *in vitro* nitronele au prezentat capacitate bună în eliberarea monoxidului de azot prin reacția lor cu radicali hidroxil generați de lumina UV. În special tereftal și glioxal *di*-nitronele au prezentat capacitatea de a elibera monoxidul de azot în cantitate mare.

Experimentele efectuate *in vitro* pe hepatocite de șobolan au fost utilizate pentru verificarea enzimelor hepatice capabile să metabolizeze nitronele ce eliberează monoxidul de azot. În acest experiment numai în cazul nitronelor **3b.**, **3e.** și **6g.** s-a constatat o creștere a concentrației de ioni nitrit.

În experimentele *in vivo* pe iepuri *N*-alchil tereftal și glioxal *di*-nitronele au fost cele mai active. Administrarea nitronelor la animale a produs o vasodilatație intensă precum și: tahicardie, dilatarea vaselor de sânge din ureche. De asemenea, nitronele **3e.** și **3c.** au acționat ca modulatori excelenți de monoxid de azot, iar nitrona **3f.** a crescut semnificativ concentrația de nitriți, însă numai după 7 ore de la dozare. Un rezultat similar a fost observat în cazul nitronei **3e.**, unde a fost detectat un nivel de nitrit mai ridicat după 2 ore de la dozare.

4.4.7. Activitatea antioxidantă a nitronelor

Antioxidanții sunt substanțe cu capacitatea de a inhiba sau chiar de a preveni oxidarea altor molecule sacrificându-și propriile electroni pentru a alina radicalii liberi. Radicalii liberi sunt molecule, atomi sau fragmente moleculare care conțin unul sau mai mulți electroni neîmperecheați la orbitalul atomic sau molecular extern²⁹. Prezența electronului neîmperecheat generează instabilitate moleculară, radicalii fiind astfel molecule foarte reactive, ceea ce determină oxidarea componentelor celulare³⁰.

Nitronele sunt bine cunoscute ca și capcane de spin și sunt utilizate pe scară largă ca antioxidanți și agenți anti-inflamatori. Capcanele de spin afectează stările de oxidare a celulelor și a sistemelor enzimatic³¹. De aceea, nitronele sunt potențiali agenți terapeutici în cazurile patologice care implică stresul oxidativ indus de radicali liberi³².

Activitatea antioxidantă a nitronelor a fost determinată cu metoda DPPH. Metoda se bazează pe reacția DPPH cu un radical, sau cu scavenger de radicali liberi. Reacția poate fi monitorizată chiar vizual, deoarece DPPH are o bandă de absorbție puternică centrală la 520 nm, și are o culoare violet în soluție. Când DPPH va fi neutralizat de o capcană de spin/scavenger de radicali, culoarea soluției va deveni galben pal. Rezultatul procesului poate fi detectat prin spectroscopie UV-Vis, iar numărul radicalilor inițiali poate fi estimat din valoarea absorbției la 520 nm. Coeficientul de partiție apă/cloroform ($P_{O/W}$) al nitronelor a fost determinat spectrofotometric³³. Ambele caracteristici ale nitronelor: activitatea antiradicală și coeficientul de partiție au fost strâns legate de forma lor structurală și evaluate în funcție de relația structură-activitate.

Activitatea antiradicalică a nitronelor a fost determinată folosind următoarea ecuație:

$$\text{Activitate antiradicalică} = 100 \times [1 - (A_s/A_{\text{ref}})]$$

unde, A_s reprezintă absorbanta probei și A_{ref} reprezintă absorbanta referinței. Activitatea antiradicalică a nitronelor este prezentată în Tabelul 3.

Tabel 3. Activitatea antiradicalică a nitronelor

Nitron	R ¹	R ²	activitate AO (%)
			(t ₀ , t ₆₀ , t ₁₂₀) (min)
4a.	H	<i>o</i> -NO ₂	14, 81, 88
4b.	H	<i>m</i> -NO ₂	10, 51, 55
4c.	H	<i>m,p</i> -diNO ₂	4, 31, 38
4d.	H	<i>p</i> -Br	20, 90, 91
4e.	H	<i>m,p</i> -diMeO	11, 86, 88
4f.	H	<i>p</i> -OMe	59, 91, 90
4g.	H	<i>m</i> -Cl	44, 92, 92
4h.	H	<i>p</i> -OH	23, 93, 93
4i.	<i>p</i> -Cl	<i>m</i> -Cl	2, 71, 79
4j.	<i>p</i> -Cl	<i>p</i> -Br	11, 28, 35
4k.	<i>p</i> -Cl	<i>o</i> -NO ₂	47, 93, 93
4l.	<i>p</i> -Cl	<i>m</i> -OH	45, 93, 93
4m.	<i>p</i> -Cl	<i>p</i> -OH	49, 92, 93
4n.	<i>p</i> -Cl	<i>p</i> -OMe	52, 92, 92
4o.	<i>p</i> -Cl	<i>m,p</i> -diMeO	48, 90, 91
4p.	<i>p</i> -Cl	<i>p</i> -Cl	22, 69, 73
4r.	<i>p</i> -Br	<i>m</i> -OH	0.5, 35, 44
4s.	<i>p</i> -Br	<i>p</i> -OMe	25, 33, 49

AO-activitate antioxidantă

Tabel 4. Activitatea antiradicalică a nitronelor fenotiazinice

Nitron	R ³	R ⁴	activitate AO (%)
			(t ₀ , t ₆₀ , t ₁₂₀) (min)
6a.	Me	Ph	0, 0, 8
6b.	Me	<i>p</i> -Cl-Ph	4, 9, 11
6c.	Me	<i>p</i> -Br-Ph	3, 10, 14
6d.	Me	<i>m</i> -Br-Ph	5, 8, 6
6e.	Me	<i>p</i> -acetyl-Ph	3, 14, 19
6f.	Me	<i>m</i> -acetyl-Ph	6, 7, 8
6g.	Et	Me	^a
6h.	Et	Et	3, 5, 22
6i.	Octadecyl	Ph	5, 5, 0
6j.	Octadecyl	Et	3, 4, 3,5
7a.	Me	Ph	1,5, 8, 18

^aNu a fost detectată activitate antioxidantă

Cea mai bună activitate antioxidantă a fost observată în cazul difenil nitronelor. Activitatea antioxidantă a acestor compuși a fost dependentă de substituenții din

moleculă. În special grupările hidroxil (nitronele **4h.**, **4l.** și **4m.**) localizate în pozițiile *meta* sau *para* au îmbunătățit captarea radicalilor liberi. De asemenea, grupările metoxi (**4n.**, **4o.**) și nitro au prezentat o tendință bună de a crește activitatea antiradicalică a nitronelor. O activitate antiradicalică ușor mai scăzută a fost determinată în cazul nitronelor halogenate (**4g.**, **4d.**, **4i.**, **4p.**) în intervalul 79-88%.

Coeficientul de partiție apă/cloroform a nitronelor a fost determinat folosind tehnica “shake-flask”, în cazul în care lungimea de undă de absorbție maximă a fost determinată anterior. Valorile coeficienților de partiție a celor două clase de nitrone sunt sumarizate în Tabelul 5 și Tabelul 6.

Tabel 5. Coeficientul de partiție și lungimea de undă de absorbție maximă a difenil nitronelor

Nitrone	R ¹	R ²	Coeficient de partiție (K _{w/c})	λ _{max} [nm]
4a.	H	<i>o</i> -NO ₂	76,99	276
4b.	H	<i>m</i> -NO ₂	7,8	317
4c.	H	<i>m,p</i> -diNO ₂	2,14	384
4d.	H	<i>p</i> -Br	4,03	315
4e.	H	<i>m,p</i> -diMeO	18,41	342
4f.	H	<i>p</i> -OMe	7,97	331
4g.	H	<i>m</i> -Cl	21,68	319
4h.	H	<i>p</i> -OH	80,1	324
4i.	<i>p</i> -Cl	<i>m</i> -Cl	37,52	311
4j.	<i>p</i> -Cl	<i>p</i> -Br	40,21	314
4k.	<i>p</i> -Cl	<i>o</i> -NO ₂	7,47	276
4l.	<i>p</i> -Cl	<i>m</i> -OH	21,6	310
4m.	<i>p</i> -Cl	<i>p</i> -OH	8,65	333
4n.	<i>p</i> -Cl	<i>p</i> -OMe	80,1	328
4o.	<i>p</i> -Cl	<i>m,p</i> -diMeO	17,03	313
4p.	<i>p</i> -Cl	<i>p</i> -Cl	11,04	326
4r.	<i>p</i> -Br	<i>m</i> -OH	nd	
4s.	<i>p</i> -Br	<i>p</i> -OMe	20,22	338

nd- Nu a fost detectată.

Valorile coeficientului de partiție obținute pentru difenil nitrone au fost peste unu, ceea ce indică faptul că solubilitatea lor este mai mare în faza organică decât în faza apoasă. Afinitatea nitronei **4c.** pentru apă poate fi explicată prin afinitatea celor două grupări nitro pentru apă. Rezultate similare au fost obținute pentru alte nitrone substituie cu grupări nitro, excluzând nitrona **4a.**, orto substituită, care a prezentat afinitate foarte mare pentru solventul organic. Chiar dacă în literatura de specialitate este precizat că grupările hidroxil

îmbunătățește caracterul hidrofil al unui compus, în acest caz nitrona **4h.**, ce conține o grupare hidroxil în poziția *para* prezintă lipofilitate ridicată.

Tabel 6. Coeficientul de partiție și lungimea de undă de absorbție maximă a nitronelor fenotiazinice

Nitron	R ³	R ⁴	Coeficient de partiție (K _{w/c})	λ _{max} [nm]
6a.	Me	Ph	nd	
6b.	Me	<i>p</i> -Cl-Ph	nd	
6c.	Me	<i>p</i> -Br-Ph	nd	
6d.	Me	<i>m</i> -Br-Ph	nd	
6e.	Me	<i>p</i> -acetyl-Ph	nd	
6f.	Me	<i>m</i> -acetyl-Ph	nd	
6g.	Et	Me	23,19	377
6h.	Et	Et	19,92	377
6i.	Octadecyl	Ph	nd	
6j.	Octadecyl	Et	nd	
7a.	Me	Ph	nd	

nd-Nu a fost detectată

Din păcate, în cazul nitronelor fenotiazinice determinarea coeficientului de partiție apă/cloroform a fost imposibilă. Prezența lanțurilor lungi alifatic pe fenotiazină dau o solubilitate redusă în apă pentru nitronele fenotiazinice. Numai, nitronele *N*-alifatic **6g.** și **6h.** au fost solubile în solventul respectiv (MeOH/H₂O 1:9 v/v) și în acest sens caracterizate cu ajutorul coeficientului de partiție, observându-se astfel afinitatea moderată pentru apă.

Referințe

1. Floyd, R. A.; *Aging Cell*, **2006**, 5, 51-57.
2. Romeo, G.; Iannazzo, D.; Piperno, A.; Romeo, R.; Corsaro, A.; Rescifina, A.; Chiacchio, U.; *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, **2005**, 2, 59-77.
3. Mallesha, H.; Ravi Kumar, K. R.; Vishu Kumar, B. K.; Mantelingu, K.; Rangappa, K.S.; *Proc. Indian Acad. Sci.*, **2001**, 113, 4, 291-296.
4. Rozantsev, E. G.; Sholle, V. D.; *Russ. Chem. Rev.*, **1971**, 40, 3, 233.
5. Barriga, G.; Olea-Azara, C.; Norambuena, E.; Castro, A.; Porcad, W.; Gerpe, A.; González, M.; Cerecetto, H.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2010**, 18, 795–802.
6. Floyd, R. A.; Hensley, K.; Forster, M. J.; Kelleher-Andersson, J. A.; Wood, P. L., *Mechanisms of Ageing and Development*, **2002**, 123, 1021–1031.
7. Fu, Y.; Zhang, H. Y.; Liu, Y. H.; Feng Li, X.; Huang, D. F.; Hu, Y. L., *Chinese Chemical Letters*, **2010**, 21, 1075–1078.
8. Chamulitrat, W.; Jordan S.J.; Mason R.P.; Saito K.; Cutler R.G.; *J. Biol. Chem.*, **1993**, 268, 16, 11520-7.
9. Saito K.; Yoshioka H.; Kazama S.; Cutler R. G., *Biol. Pharm. Bull.*, **1988**, 21, 4, 401-404.
10. Vincent, S. R.; *Prog Neurobiol.*, **2010**, 90, 2, 246-255.

11. Hirsch, D. B.; Steiner, J. P.; Dawson, T. M.; Mammen, A.; Hayek, E.; Snyder, S. H.; *Curr Biol.*, **1993**, 3, 11, 749-754.
12. Kuriyama, K.; Ohkuma, S.; *Jpn J Pharmacol.*, **1995**, 69, 1, 1-8.
13. Saito K.; Gutler, R. G.; *Oxidative Stress and Aging Molecular and Cell Biology Updates*, **1995**, 379-386.
14. Pepke-Zaba, J.; Higenbottam, T.W.; Dinh-Xuan, A.T.; Stone, D.; Wallwork, J.; *The Lancet*, **1991**, 338, 8776, 1173-1174.
15. Palmer, R. M. J.; Ferrige, A. G.; Moncada, S.; *Nature*, **1987**, 327, 524-526.
16. Huang, P. L.; Huang, Z.; Mashimo, H.; Bloch, K. D.; Moskowitz, M. A.; Bevan, J. A.; Fishman, M. C.; *Nature*, **1995**, 377, 239-242.
17. Roberts Jr, J. D.; Polaner, D. M.; Zapol, W. M.; Lang, P.; *The Lancet*, **1992**, 340, 8823, 818-819.
18. Neuberger, A.; Van Deenen, L. L. M.; *Elsevier Science B.V.:New Comprehensive Biochemistry*, Volume 28, **1994**, Free Radical Damage and Its Control.
19. Bivalacqua T. J.; Champion, H. C.; De Witt, B. J.; Saavedra, J. E.; Hrabie, J. A.; Keefer, L. K.; Kadowitz, P.J.; *J Cardiovasc Pharmacol.*, **2001**, 38, 1, 120-129.
20. Zhao, H.; Zhao, W. B.; Zhu, J. S.; Jia, Y. M.; Yu, C. Y.; *Molecules* **2013**, 18, 6021-6034.
21. Goti, A.; Cardona, F.; Soldaini, G.; *Organic Syntheses*, **2005**, 81, 204-212, *Coll. Vol.*, **2009**, 11, 114-120.
22. Dondoni, A., Franco, S., Junquera, F., Merchan, F., Merino, P., Tejero, T., *Synth. Commun.*, **1994**, 24, 2537.
23. Andrade, M. M.; Barros, M. T.; Pinto, R. C.; *Tetrahedron*, **2008**, 64, 10521-10530.
24. Mitsui, H.; Zenki, S.; Shiota, T.; Murahashi, S. I.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, 874-875.
25. Murahashi, S. I.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T.; Watanabe, S.; *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1736-1744.
26. Kumar, R. K. R.; H. Mallesha, K. S. R.; *Synthetic Communications*, **2003**, 9, 33, 1545.
27. Al-Hashimi, A. F.; Faik, H. M.; Al-Khazragi, A. S.; *Saudi Med J.*, **2004**, 25, 9, 1186-1192.
28. Powers, S.; Nelson, W. B.; Larson-Meyer, E., *Journal of Sports Science*, **2011**, 29, S1, S47-S55.
29. Trudeau-Lame, M. E.; Kalgutkar, A. S.; LaFontaine, M.; *Drug Metabolism and Disposition*, **2003**, 31, 2, 147-152.
30. Ginsberg, M. D.; Becker, D. A.; Busto, R.; Belayev, A.; Zhang, Y.; Khoutorova, L.; . Ley, J. J.; Zhao, W.; Belayev, L.; *Ann Neurol*, **2003**, 54, 3, 330-342.
31. Murahashi, S. I.; Shiota, T.; *Tetrahedron Letters*, **1987**, 28, 21 2383-2386.
32. Andrade, M. M.; Barros, M. T.; Pinto, R. C.; *Tetrahedron*, **2008**, 64, 10521-10530.
33. Burda, S.; Oleszek, W.; *J Agric Food Chem*, **2001**, 49, 2774-2779.

4.4.8. Concluzii

- Tereftal și glioxal *di*-nitronale au fost obținute prin oxidarea aminelor secundare au prezentat cele mai bune rezultate în experimentul de vasodilatație pentru iepuri.
- Difenil nitronale au fost excelenți antioxidanți. Cea mai bună activitate antiradicalică a fost determinată în cazul nitronelor cu o grupare hidroxil în structură.
- Nitronale fenotiazinice noi au fost obținute prin condensare în câmp microunde și prin activare termică clasică prin reacția hidroxilaminelor *N*-monosubstituite cu o carbaldehidă fenotiazinică. În cazul sintezei asistate de microunde timpul de reacție a fost redus semnificativ. Toate nitronale fenotiazinice prezintă fluorescență de culoare

albastru deschis deplasări Stokes mari ($\Delta\nu = 7076-7888\text{cm}^{-1}$),
 randamentele cuantice (Φ_F) variind între 1,90 și 4,7%.
 Activități notabile în studiile biologice au fost observate în
 cazul nitronelor **6a** și **6h**, în experimente antimicrobiene împotriva *Candida parapsilosis*.

5. Nitrili

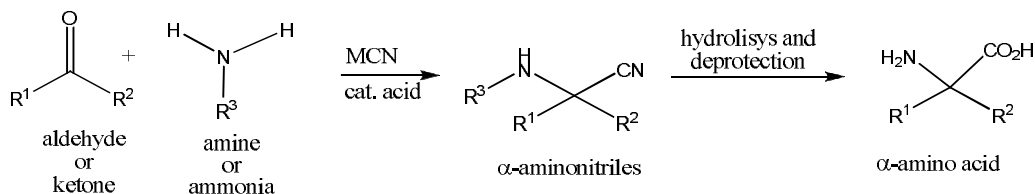
5.1. Introducere și context

Nitrili sau cianurile organice, sunt o clasă de compuși care conțin gruparea funcțională $\text{C}\equiv\text{N}$. Cianurile sunt produse de către anumite bacterii, ciuperci și alge, și pot fi găsite în produsele alimentare și plante¹.

5.2. Strategii în sinteza nitrililor. Studiu de literatură

Nitrili aromatici sunt printre cei mai importanți precursori sintetici în sinteza organică, datorită faptului că pot fi ușor transformați în esteri, amide, acizi carboxilici, amine, amidine, cetone și heterociclici azot, cum ar fi: tetrazoli, oxazoli și produși naturali².

Reacția Strecker este una dintre cele mai simple și economice metode pentru sinteza α -amino nitrililor. Sinteza α -amino nitrililor, prin reacția Strecker, constă în reacția unei aldehide cu o amină (sau amoniac) și o sursă de cianură, unde după hidroliză se formează aminoacidul corespunzător³ (Schema 7).



Schema 7. Sinteza α -aminoacizilor prin reacția Strecker

Un exemplu tipic al acestei sinteze este reacția unei aldehide cu amoniac în prezența cianurilor metalelor alcaline (KCN , NaCN)⁴. Modificările recente aduse în reacția Strecker constau în înlocuirea sursei toxice de cianură (cianura de hidrogen) cu una mai moderată, cum ar fi TMSCN ⁵ (cianură de trimetilsilil), unde TMSCN are un impact puternic în reacția catalitică asimetrică de tip Strecker⁶.

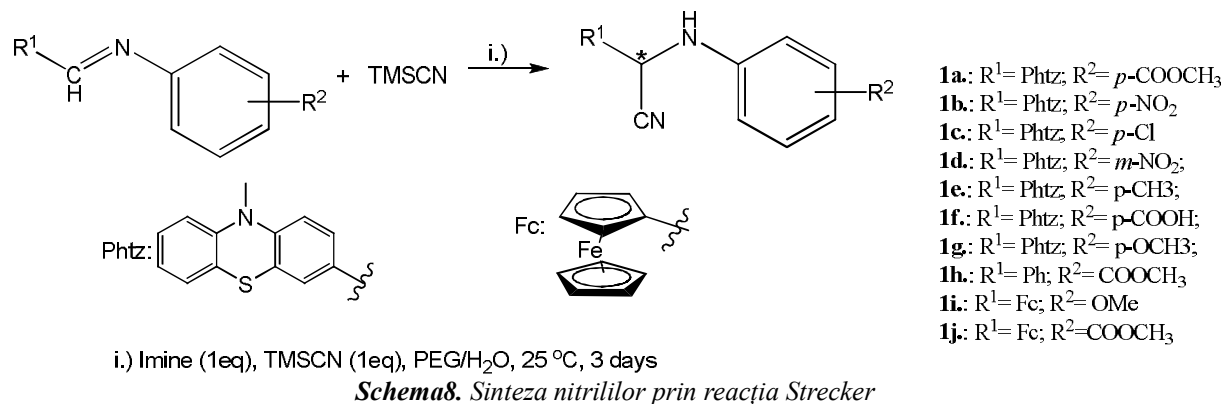
5.3. Contribuții personale

Acest capitol al tezei prezintă sinteza și analiza structurală a unor derivați nitril-aromatici cu o unitate de fenotiazină sau ferocen.

5.3.1. Sinteza nitrililor prin reacția Strecker

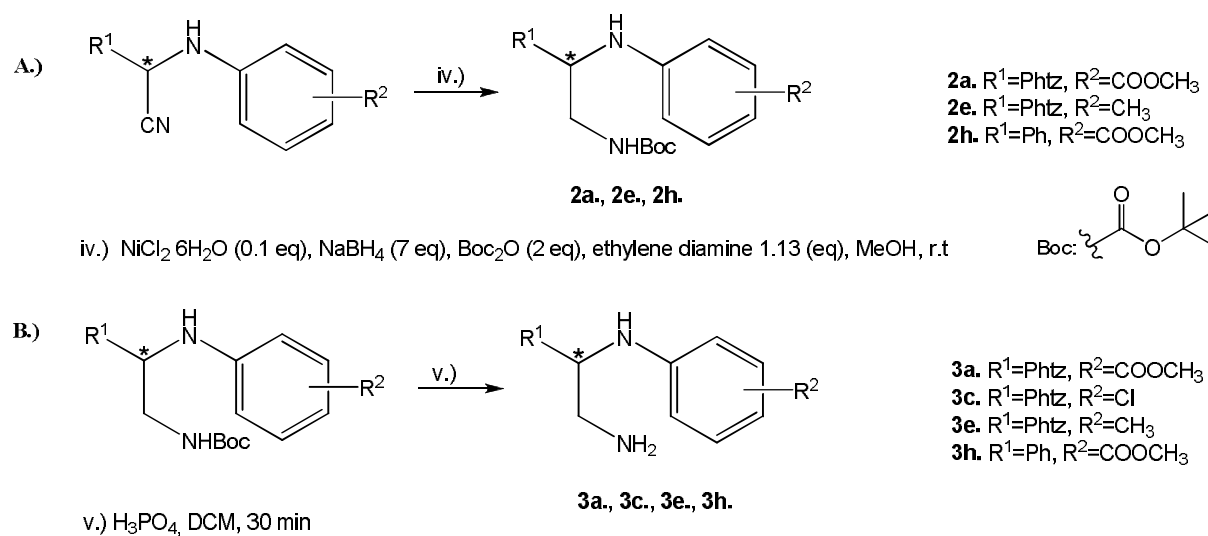
Scopul principal al sintezei nitrililor noii a fost reducerea grupării nitril la o amină primară, care are capacitatea de complexare la anumite metale. Nitrili fenotiazinici și ferocenici noi, au

fostobținuți ușor prin reacția Strecker folosind solvenți nepoluanți. Reacția de cianare a iminelor (bazelor Schiff) a fost efectuată cu TMS-CN, la temperatura camerei, într-un amestec de solvenți de apă/PEG, rezultând nitrilicurândamente excelente (Schema 8).



5.3.2. Reducerea nitrililor la amină

Reducerea nitrililor fenotiazinici [**1a.**, **1c.**, **1e.**, **1h.**] a fost realizată prin hidrogenare catalitică, folosind NaBH₄ ca sursă de hidrogen conform metodei raportate de Caddick, S.⁷. Reacția are loc în prezența Boc₂O, caz în care au fost obținute aminele primare Boc-protejate (Schema 9.A)), iar produsul final a fost obținut printr-o reacție de deprotejare (Schema 9.B)).



Schema 9.A.) Reducerea nitrililor; **B.)** Deprotejarea aminelor Boc-protejate

Structurile nitrililor și aminelor au fost stabilite pe baza datelor spectrale (¹H-RMN, ¹³C-RMN și MS). În urma studiilor HRMS a nitrililor, s-au observat două picuri caracteristice, picul molecular și fragmentul generat prin eliminarea grupării cian (Figura 9). În cazul aminelor Boc-protejate spectrul de masă prezintă picurii dominante cu valori mai mari decât masa moleculară așteptată, care pot fi identificate ca aducți ai ionilor de sodiu (M +

Na) sau (2M + Na). În *Figura 10* este ilustrat spectrul HRMS (ESI) al aminei Boc-protejată, **2e.**, unde aductul cu sodiu a găsit la $m/z=484.202$.

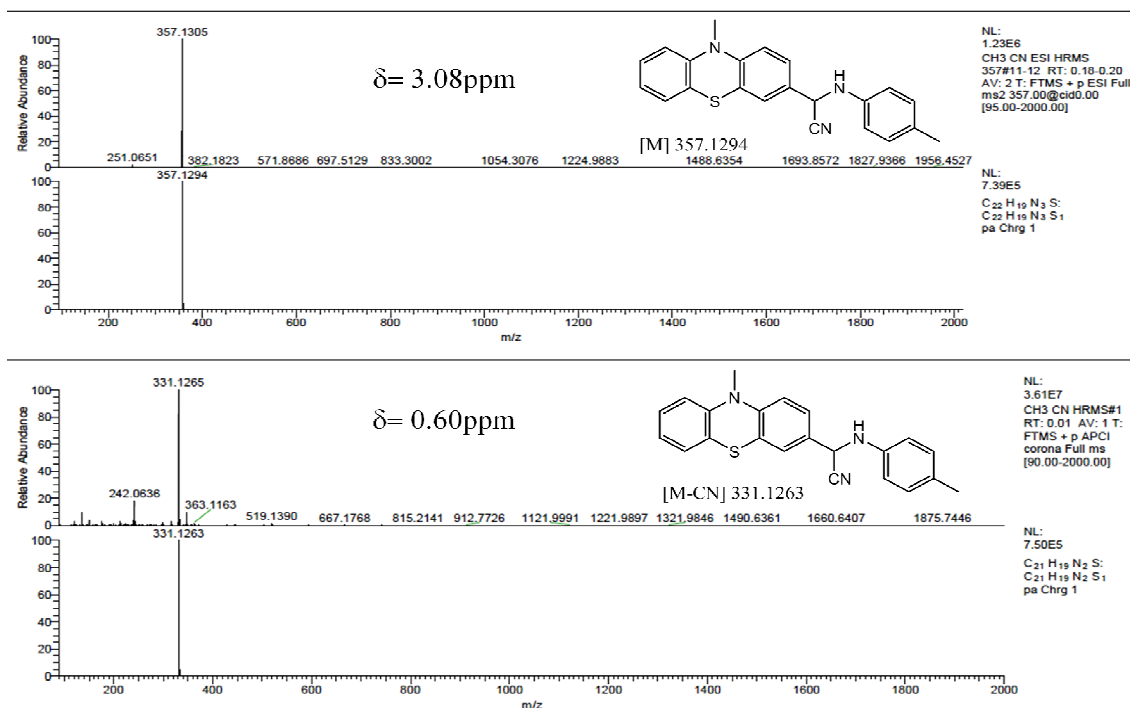


Figura9. Spectrul HRMS APCI(+) al compusului **1e.**

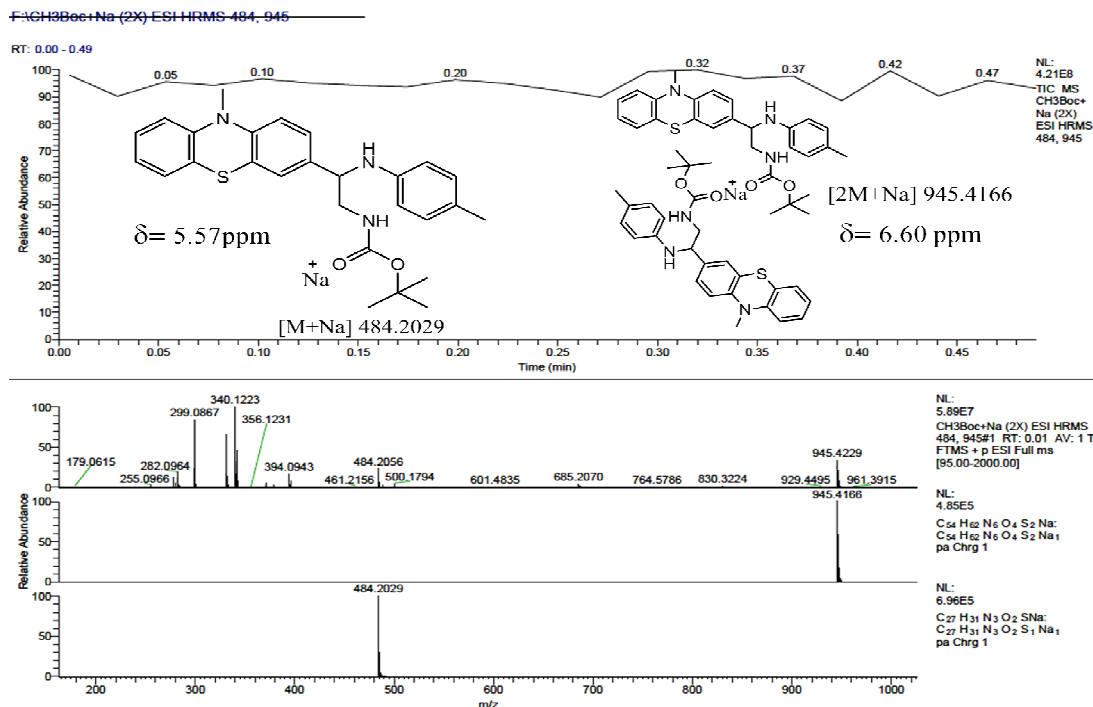


Figura10. Spectrul HRMS APCI (+) al compusului **2e.**

În spectrul ^1H -RMN al nitrililor, semnalul dat de protonul din gruparea amino apare ca dublet (*Figura 11*), la 4.45 ppm, în locul unui singlet, așa cum era de așteptat, datorită protonului de la atomul de carbon adiacent cu o constantă de cuplaj $^3J_{\text{NH-CH}} = 7.44 \text{ Hz}$. Prin

urmare, semnalul corespunzător protonului de la atomul de carbon chiral (CH) apare sub forma unui dublet la 5.36 ppm cu constanta de cuplaj $^3J_{\text{NH-CH}} = 7.44\text{ Hz}$. Protonii inelului benzenic apar ca dubleți, iar protonii din nucleul fenotiazinic dau semnalele caracteristice: dublet pentru H1 și H9, triplet pentru H7 și H8, singlet pentru H4 și dublet de dubleți pentru H2 (Figura 12).

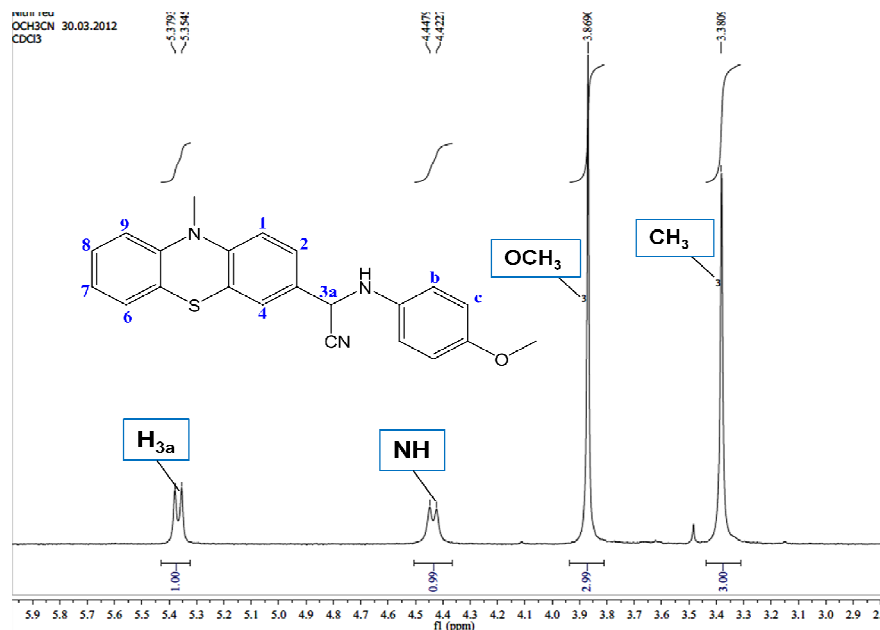


Figura 11. Partea alifatică a spectrului ^1H RMN al compusului **1g**, în CDCl_3 , la 300 MHz

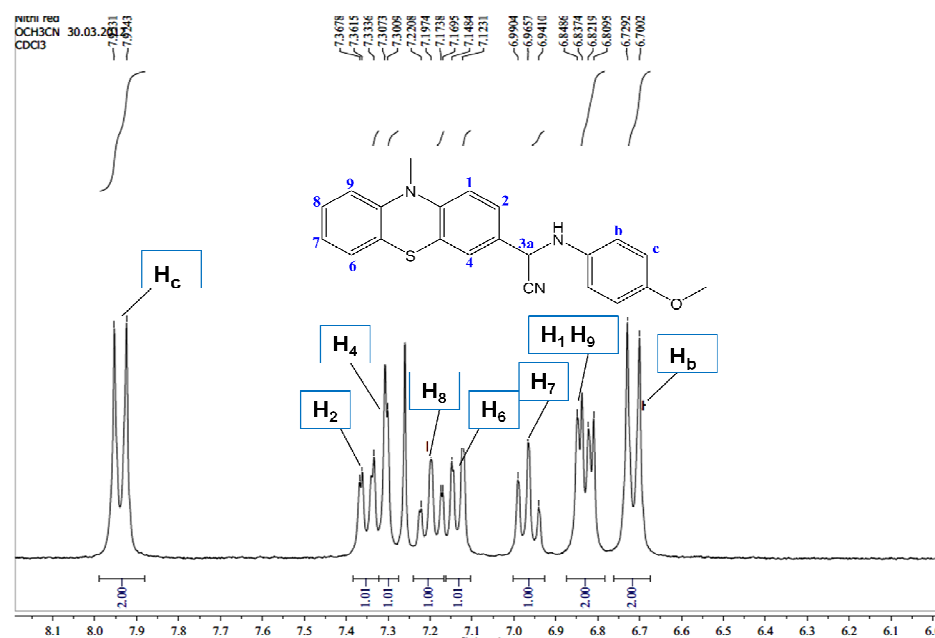


Figura 12. Partea aromatică a spectrului ^1H NMR al compusului **1g**, în CDCl_3 , la 300 MHz

Structura aminelor protejate cu Boc_2O , a fost confirmată, de asemenea, cu ajutorul spectrelor ^1H -RMN. Semnalele corespunzătoare protonilor $\text{CH}_2\text{-}\beta$ apar ca multiplet în

intervalul 3.38-3.55 ppm, care este atribuită centrului chiralic adiacent situat în moleculă. În acest caz, semnalele corespunzătoare protonului din centrul chiralic apar la 4.48 ppm ca cvartet, datorită prezenței protonilor nou apăruiți. Gruparea NH- γ dă un singlet mai dezecranat, la 5.79 ppm, în timp ce semnalul pentru protonul din gruparea NH apare, în mod similar ca și în cazul nitrililor, la 4.89 ppm (Figura 13).

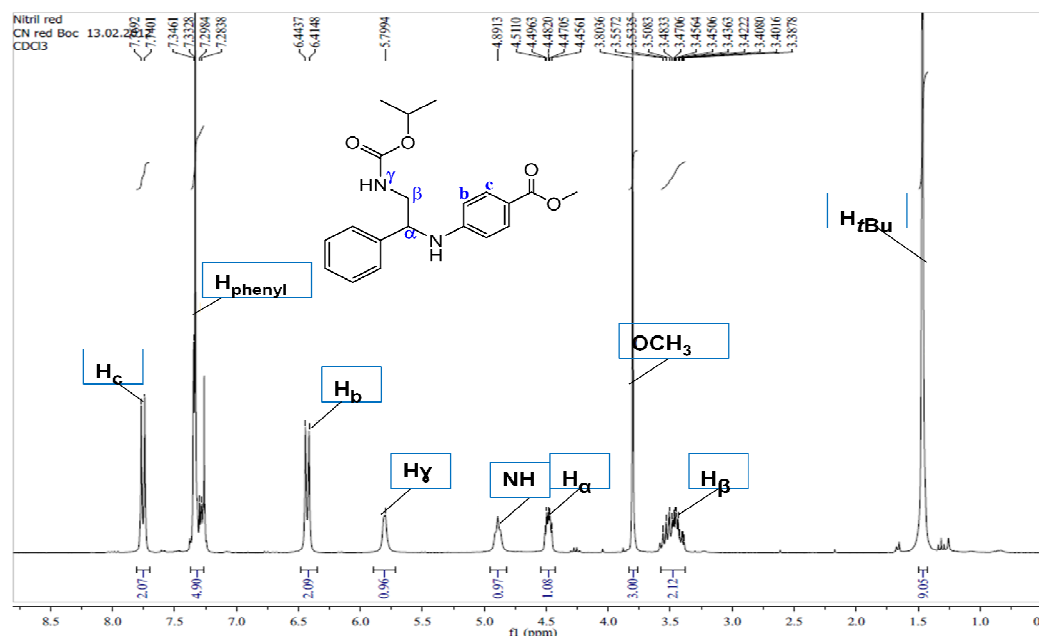


Figura 13. Spectrul ^1H -RMN al compusului **2h**, în CDCl_3 , la 300 MHz

În spectrul ^1H -RMN a aminelor protejate semnalul corespunzător protonului din gruparea NH apare ca și dublet, fiind mai dezecranat în domeniul alifatic, la valoarea de 5.90 ppm, în timp ce semnalul corespunzător protonilor din gruparea aminică primară apare sub forma unui singlet larg la 5.00 ppm (Figura 14).

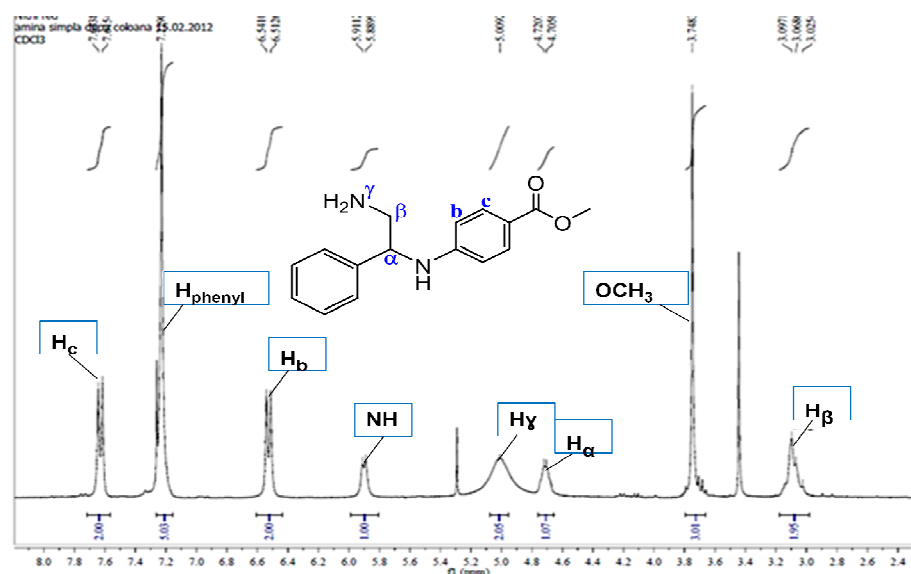


Figura 14. Spectrul ^1H -RMN al compusului **3h**, în CDCl_3 , la 300 MHz

5.3.3. Complexarea aminelor

Complexarea aminelor a fost realizată cu mai multe săruri metalice (*Schema 10*), cum ar fi: Ga, Pd, Pt. Aminele au prezentat proprietăți bune de complexare pentru Pd și Pt, aminele primare și secundare prezentând potențiale poziții de coordonare pentru cationi metalici. Aminele sintetizate nu prezintă capacități de complexare cu Ga.

Schema10. Reacția de complexare a aminelor

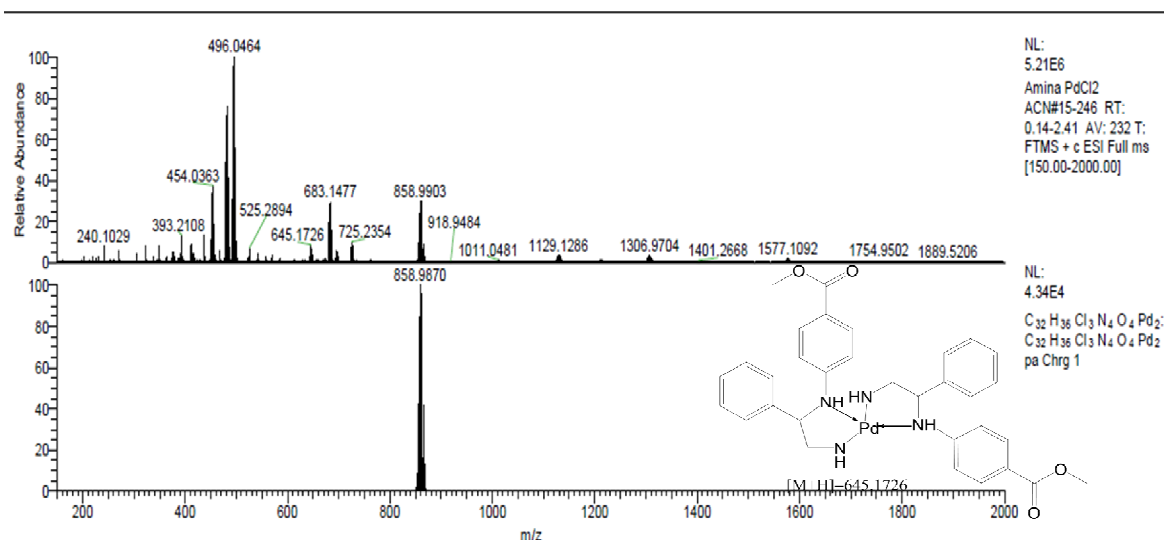


Figura15. Spectrul HRMS APCI (+) al complexului de Pd al aminei 3h.

5.3.3. Concluzii

O serie de noi nitrili [**1a.-1j.**] cu unități fenotiazinice sau ferocenice s-au preparat prin reacția Strecker, folosind solvenți nepoluanti și TMSCN ca sursă de cianură. Nitrili au fost obținuți cu randamente excelente (peste 90%).

Nitrili **1a.**, **1c.**, **1e.**, **1h.** au fost reduși cu succes la amine primare în prezența Boc_2O .

Referințe

1. Nawaz, M. S.; Davis, J. W.; Wolfram, J. H.; Chapatwala, K. D.; *Applied Biochemistry and Biotechnology*, **1991**, 29 28, 865-866.
2. Ishii, G.; Moriyama, K.; Togo, H.; *Tetrahedron Letters*, **2011**, 52, 18, 2404–2406.

3. Jenner, G.; Salem, R. B.; Kimc, J. C.; Matsumoto, K.; *Tetrahedron Letters*, **2003**, 44, 447–449.
4. Merino, P.; Marqués-López, E.; Tejero, T.; Herrera, R. P.; *Tetrahedron*, **2009**, 65, 7, 1219-1234.
5. De, S. K. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 653.
6. Takamura, M.; Hamashima, Y.; Usuda, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M.; *Angew Chem.*, 2000, 112, 9, 1716-1718.
7. Caddick, S.; Judd, D. B.; K. de K Lewis, A.; Reich, M. T.; R.V Williams, M.; *Tetrahedron*, **2003**, 59, 29, 5417–5423.

6. Calcone

6.1. Introducere și context

Gruparea α , β carbonil nesaturată se află într-un număr mare de produse naturale și sintetice care prezintă o varietate de proprietăți biologice¹. Compușii care conțin un astfel de sistem nesaturat, sunt considerați ca potențiali candidați pentru obținerea medicamentelor, datorită capacității lor de a acționa ca acceptori Michael asupra grupărilor funcționale a proteinei². În special gruparea de sulfhidril a cisteinei din proteine joacă un rol important în procesele de activare care au la bază adiția Michael la compuși carbonilici α , β -nesaturați³.

Calcone (Figura 16) aparțin clasei de compuși carbonilici α , β nesaturați, iar activitatea lor biologică este direct legată de activitatea lor ca și acceptori Michael.

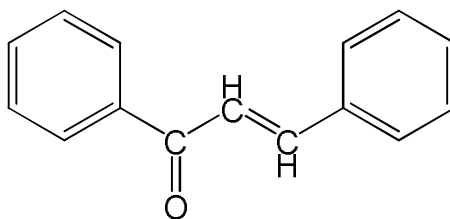


Figura 16. Structura moleculară a calconelor

Derivații de cumarină sunt o clasă importantă de compuși cu numeroase activități biologice. Cumarina și derivații săi prezintă activități anti-tumorale, antioxidante și activități anti-inflamatoare asociate, de obicei, cu o toxicitate redusă⁴.

6.2. Activitatea biologică a calconelor

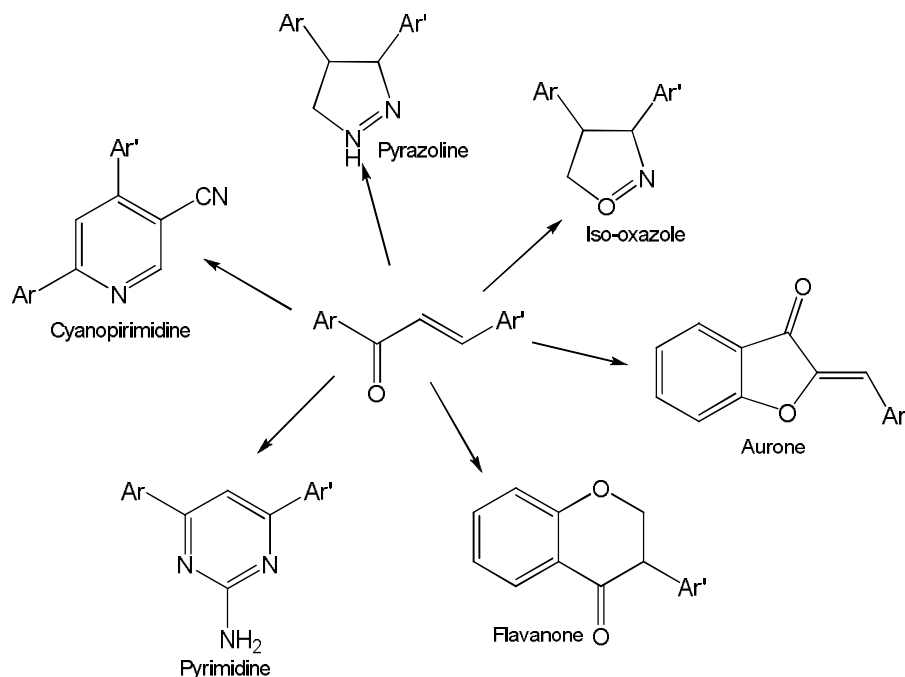
Calcone ce conțin heterocicluri prezintă o largă varietate de proprietăți biologice⁵. Calconele cumarinice prezintă efecte farmacologice, inclusiv activități anti-inflamatoare, antivirale și antibacteriene⁶.

Calcone ce conțin predominant substituenți hidroxil și fenil prezintă proprietăți antioxidante. Calcone din compuși naturali sunt de obicei sub formă de hidroxilați⁷. Una dintre aceste calcone: isoliquiritigenina s-a dovedit a fi un inhibitor puternic al carcinogenezei pielii *in vivo*. Numeroase studii au demonstrat că calcone

acționează ca agențichemopreventivi, capabili să inhibe carcinogeneza indusă de agenți chimici prin creșterea nivelului de glutathion redus⁸.

6.3. Strategii în sinteza calconelor. Studiu de literatură

Calcone servesc ca materii prime pentru sinteza diferiților compuși heterociclici, cum ar fi aurone⁹, flavanone¹⁰, pirimidine¹¹, pirazoline¹², flavone¹³, cianopirimidine¹⁴, care sunt importante datorită efectului lor terapeutic(*Schema 11*).



Schema11. Sinteza heterocicurilor din calcone

În plus, calcone sunt compuși foarte importanți ca și acceptori Michael în sintezele organice. Reacția de adiție Michael este una dintre cele mai importante reacții fundamentale pentru formarea legăturii C-C în sinteza compușilor 1,5-dicarbonil.

Metoda cea mai convenabilă pentru sinteza calconelor este condensarea Claisen-Schmidt cu cantități echimolare de cetonă cu o aldehydă aromatică, catalizată de un acid sau o bază.

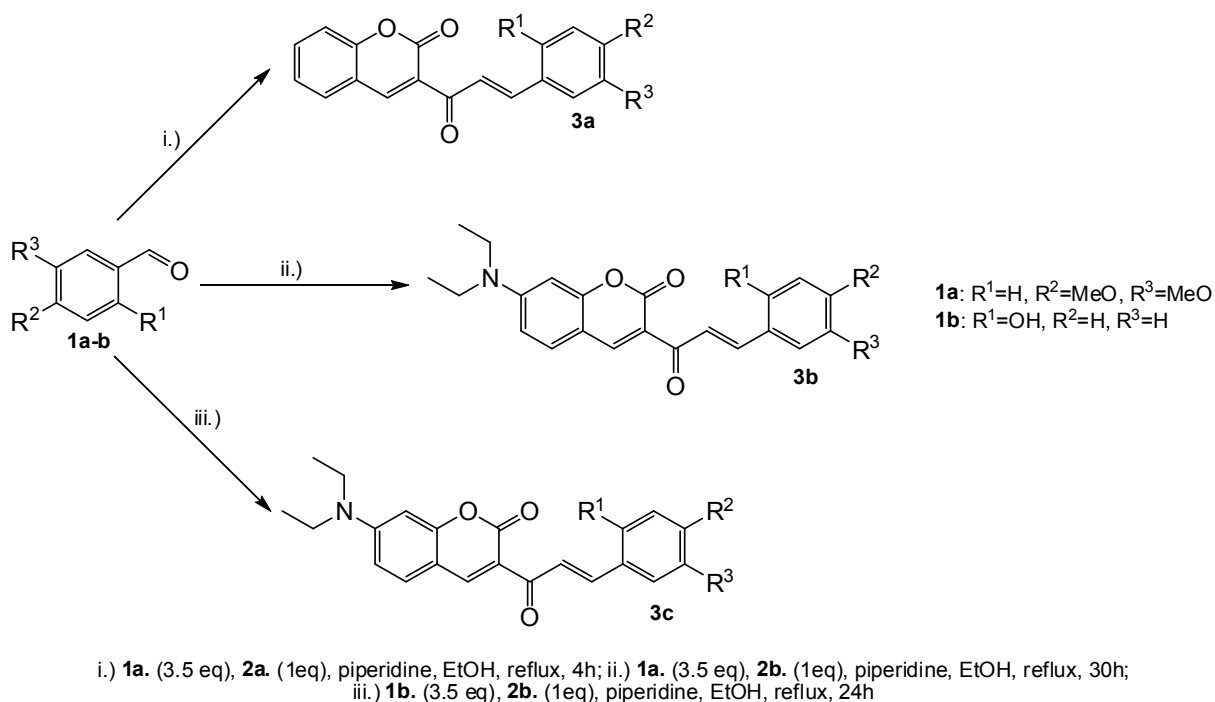
6.4. Contribuții personale

Obiectivul principal al acestui capitol al tezei de doctorat este studiul reactivității compușilor α,β carbonil nesaturați prin măsurători cinetice. Măsurătorile cinetice pentru determinarea constantei de viteză de ordinul doi (k_2) a reacției de adiție nucleofilă a cisteaminei la compuși carbonil α,β nesaturați a avut la bază activitatea lor de acceptori Michael.

De asemenea, este prezentată și sinteza calconelor cumarinice. Calcone au fost sintetizate prin condensare Claisen-Schmidt și caracterizate prin spectroscopie RMN și MS.

6.4.1. Sinteza și caracterizarea calconelor cumarinice

Calcone cumarinice (**3a-3c**) au fost sintetizate prin condensarea Claisen-Schmidt a unui derivat de cumarină (**2a**.sau**2b**.)cu oaldehidă (**1a**.sau**1b**.)raportată de Ha J-H. *et al*¹⁵ (*Schema12*). Calcone obținute sunt fluorescente în special cele care conțin gruparea dimetil amină.



Schema12. Sinteza calconelor cumarinice 3a-3c

O rearanare intramoleculară notabilă a fost observată în cazul calconei **3a**, care a avut loc în mod spontan, în solvenți. În spectrul LC-MS înregistrat pentru amestecul de calconă **3a**, și compusul rezultat din rearanare intramoleculară, au fost observate două picuri cu masă moleculară identică. (*Figura 17*).

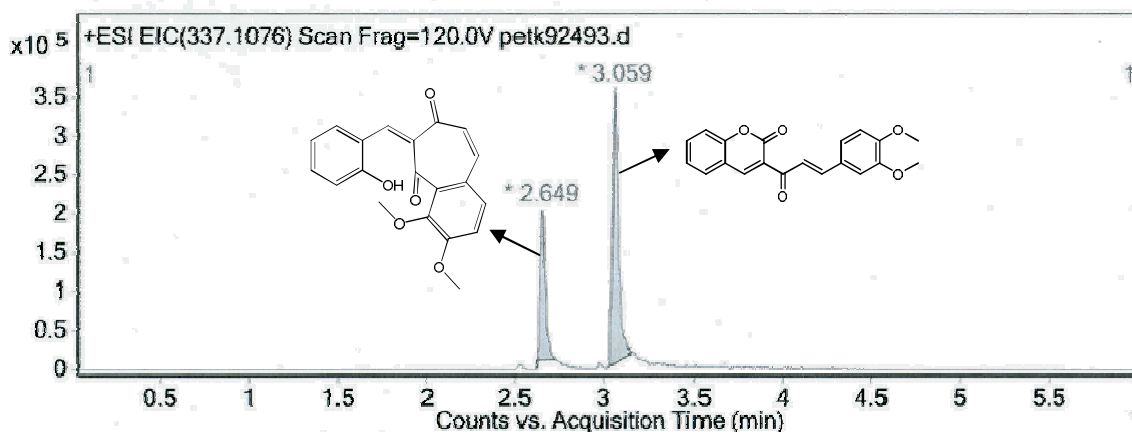


Figura17. Spectrul HRMS al amestecului de compuși 3a și 3a-cy

Cu ajutorul studiilor RMN și LC-MSs-a observat că în urma rearanjării intramoleculare rezultă un compus ciclic cu șapte atomi incluzând cumarina precum și sistemul α,β nesaturat (*Figura 18*) care nu este reactiv față de cisteamină în măsurătorile cinetice UV-Vis. Mecanismul propus pentru rearanjarea intramoleculară a calconei **3a** este prezentat în *Schema 12*.

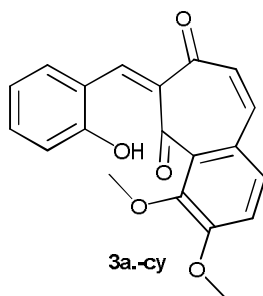
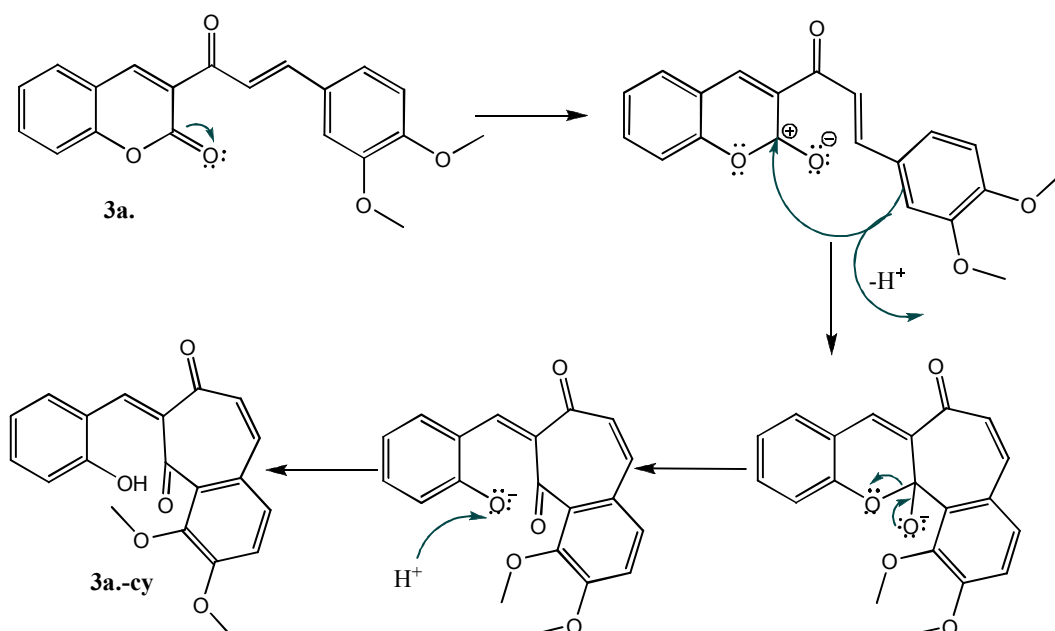


Figura 18. Structura moleculară a compusului **3a-cy**



Schema 12. Rearanjarea intramoleculară a compusului **3a**.

Pe de altă parte, această ciclizare a fost observată în timp prin experimente de ^1H -RMN. În *Figura 19* se poate observa conversia calconei **3a** în izomerul său ciclic prin studiul ^1H -RMN. *Spectrul 1* și *Spectrul 5* sunt spectrele ^1H -RMN a calconei **3a**, respectiv a izomerului său ciclic (**3a-cy**). În *Spectrul 2*, înregistrat cu 3 zile mai târziu, a fost imediat observată apariția unor semnale suplimentare atât în domeniul aromatic cât și în cel alifatic. Cei doi singleți din domeniul alifatic corespund grupărilor metoxi ale compusului nou format, dând semnale la diferite deplasări chimice: 3.55 ppm, respectiv 3.83 ppm. În plus, semnale suplimentare pot fi observate la 4.96 ppm și 5.04 ppm în *Spectrul 3* care a fost înregistrat cu 4 zile mai târziu decât *Spectrul 2*. În *Spectrul 5*, înregistrat cu o săptămână mai târziu decât cea

anterioară, se poate observa dispariția singletului de la 8.57 ppm, corespunzător protonului H4 din calconul **3a**.

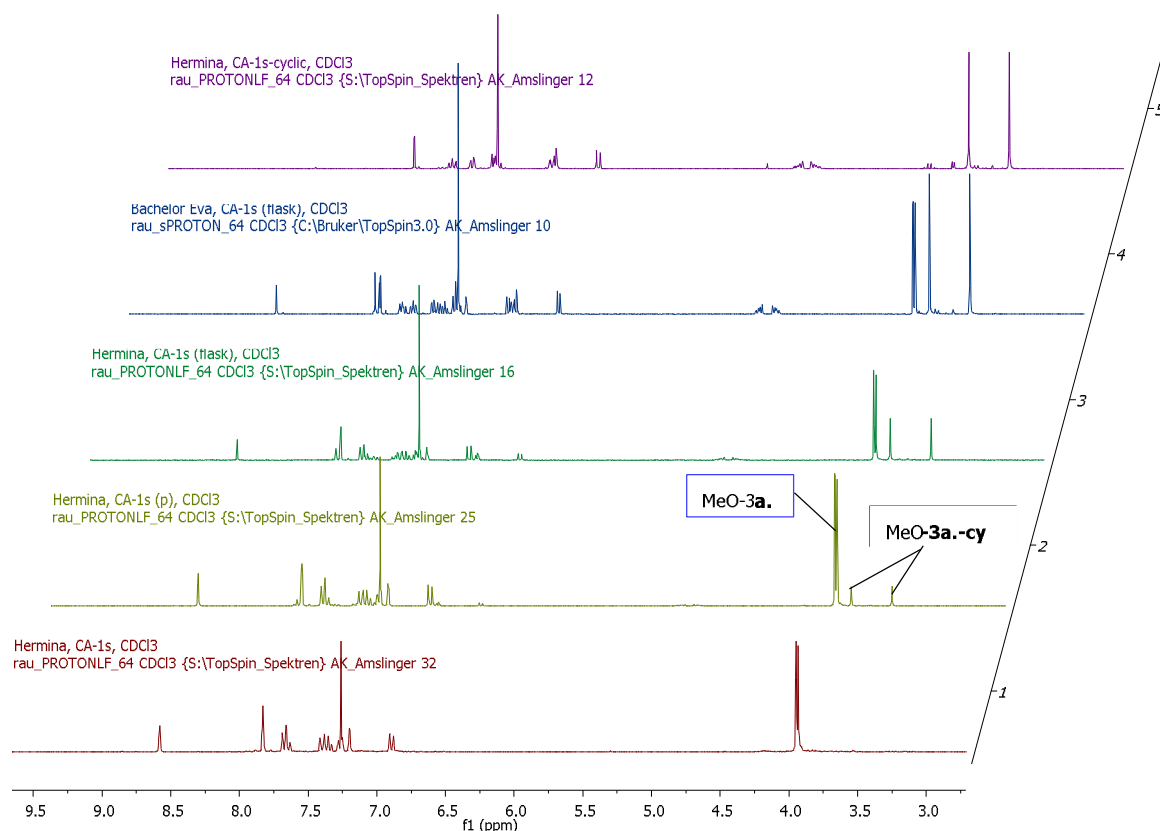
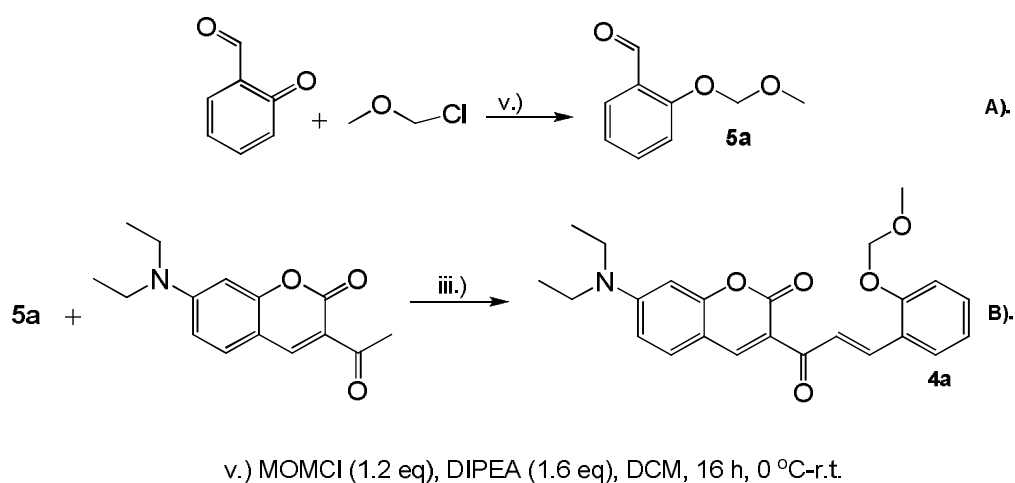


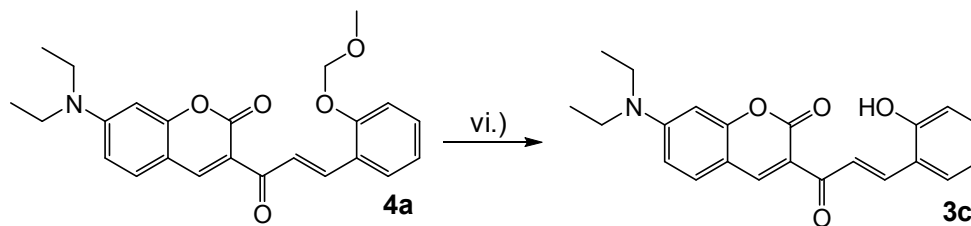
Figura 19. Studiul ^1H -RMN al ciclizării calconei **3a**, în CDCl_3 la 400 MHz

O instabilitate accentuată a fost observată în cazul calconei **2c**, datorită grupării hidroxil din poziția orto anucleului benzenic, care prin natura lor atrăgătoare de electroni reduce stabilitatea derivaților cumarinici. Gruparea hidroxil a salicilaldehidei a fost protejată cu clorometil-metil eter conform metodei raportate de Cumming, R. G.¹⁶ (Schema 13. **B**).



Schema 13. Sinteza calconelor cumarinice **4a**. **A).** Protejarea salicilaldehidei ; **B.)** Sinteza calconei protejată **4a**.

După purificarea calconei **4c**, prin cromatografie pe coloană, calcona **3c** se obține în formă pură prin deprotejare cu acid clorhidric. (Schema 14).



vi.) HCl, MeOH, reflux, 4 h

Schema 14. Deprotejarea calconei **3c**.

Structurile calconelor sintetizate au fost stabilite prin spectroscopie RMN și spectrometrie de masă de înaltă rezoluție. Semnalele caracteristice protonilor α și β în spectrele ^1H -RMN apar la 7.80 ppm, respectiv 8.20 ppm, cu o constantă de cuplaj de $\sim 15\text{ Hz}$ ($J = 15.64\text{ Hz}$ pentru calcona **3b**.) (Figura 20), specifică protonilor H- α , respectiv H- β .

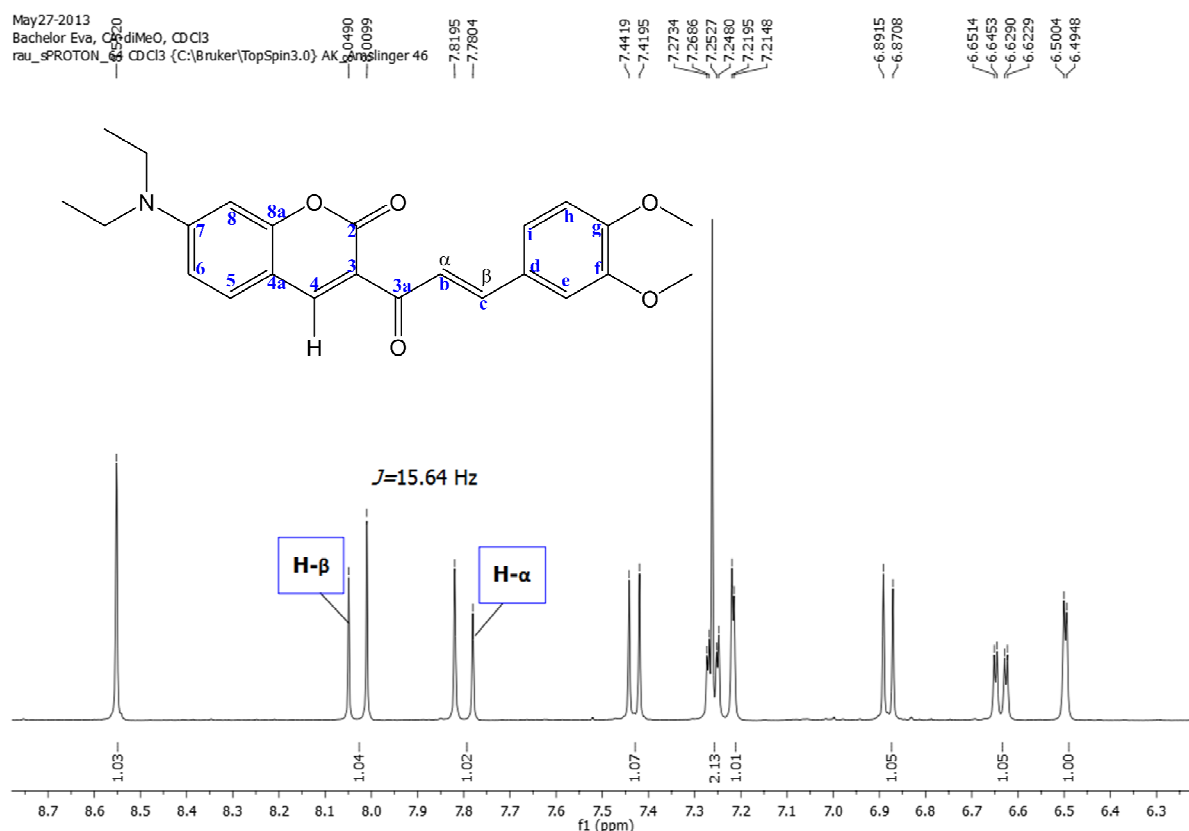


Figura 20. Partea aromatică a spectrului ^1H -RMN al calconei **3b**, în CDCl_3 la 400 MHz

6.4.2. Măsurători cinetice ale compușilor α,β nesaturați

Testul este primul pas pentru a stabili capacitatea acestei clase de compuși ca potențiali agenți biologic activi, deoarece acestea pot interacționa cu gruparea sulfhidril din proteine și

peptide. Cea mai importantă proprietate a grupării sulfhidril este adăugarea nucleofilă la legături duble. Dacă legătura dublă este activată prin conjugare, tiolii se adăugă spontan. Cel mai important sistem conjugat este gruparea carbonil α, β nesaturată¹⁷ (Figura 21).

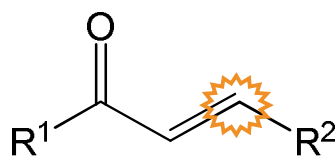
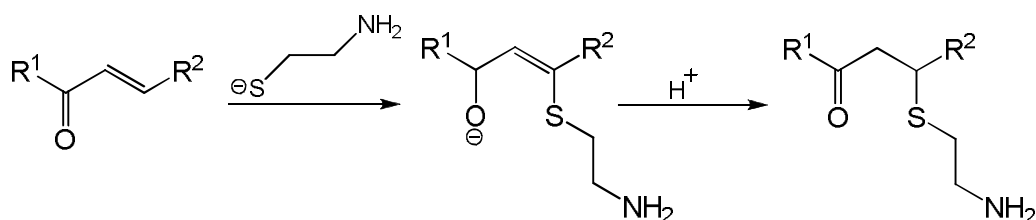


Figura 21. Compus α, β nesaturat

Cel mai important rezultat obținut prin interacțiunea compușilor carbonilici α, β nesaturați cu grupări sulfhidril este efectul anticancer datorită reactivității lor față de grupări sulfhidril. Compușii carbonilici α, β nesaturați sunt importanți agenți de tiol-alchilare care joacă un rol important în inhibarea creșterii tumorii¹⁸. Măsurătorile cinetice efectuate în cazul acestui tiol ne oferă informații legate de reactivitatea compușilor carbonilici α, β nesaturați față de cisteamină. Adăugarea nucleofilă Michael a cisteaminei la calcone este prezentată în Schema 13.



Schema 13. Reacția compușilor α, β nesaturați cu cisteamină

În prima etapă K_{obs} (constantă de viteză de ordinul I) este obținută din dezintegrarea în timp a absorbanței (A_t) compușilor α, β nesaturați cu cisteamină prin analiza datelor obținute din experimentele individuale utilizând o ecuație exponențială de ordin întâi (Ecuația 1).

$$A_t = A_0 e^{-k_{obs} \cdot t} + C \text{ unde: } A_0 = A_t[\alpha \beta]_0 \quad (\text{Ecuația 1})$$

Valorile k_2 au fost obținute prin trasarea valorilor k_{obs} în funcție de concentrația de tiol (Figura 8), unde concentrația de tiol:

$$C_{tiol} = 0.00004 \cdot \text{fold tiol}$$

unde, 10^{-4} M este concentrația finală a soluției de compus α, β nesaturat, după adăugarea soluției de tiol exprimat în molaritate.

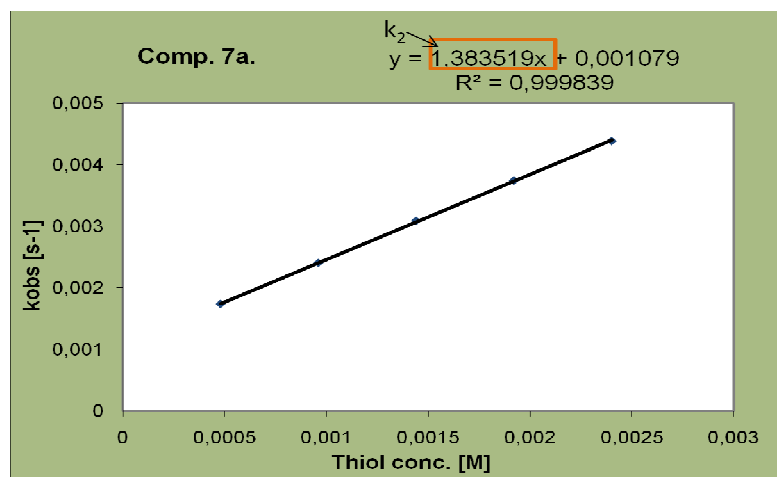


Figura 22.Reprezentarea k_{obs} experimentale în funcție de concentrația de tiol

Rezultate:

Structura compușilor α , β nesaturați utilizați în acest experimenteste prezentată în Schema 16. Calconele ciclice prezintă o reactivitate foarte scăzută față de cisteamină. Constanta de viteză de ordin II (k_2) a calconelor aciclicea variat semnificativ în funcție de substituenții prezenți în moleculă. Constanta de viteză de ordin II (k_2), lungimile de undă, timpul de reacție și concentrația de tiol sunt prezentate în Tabelul 7.

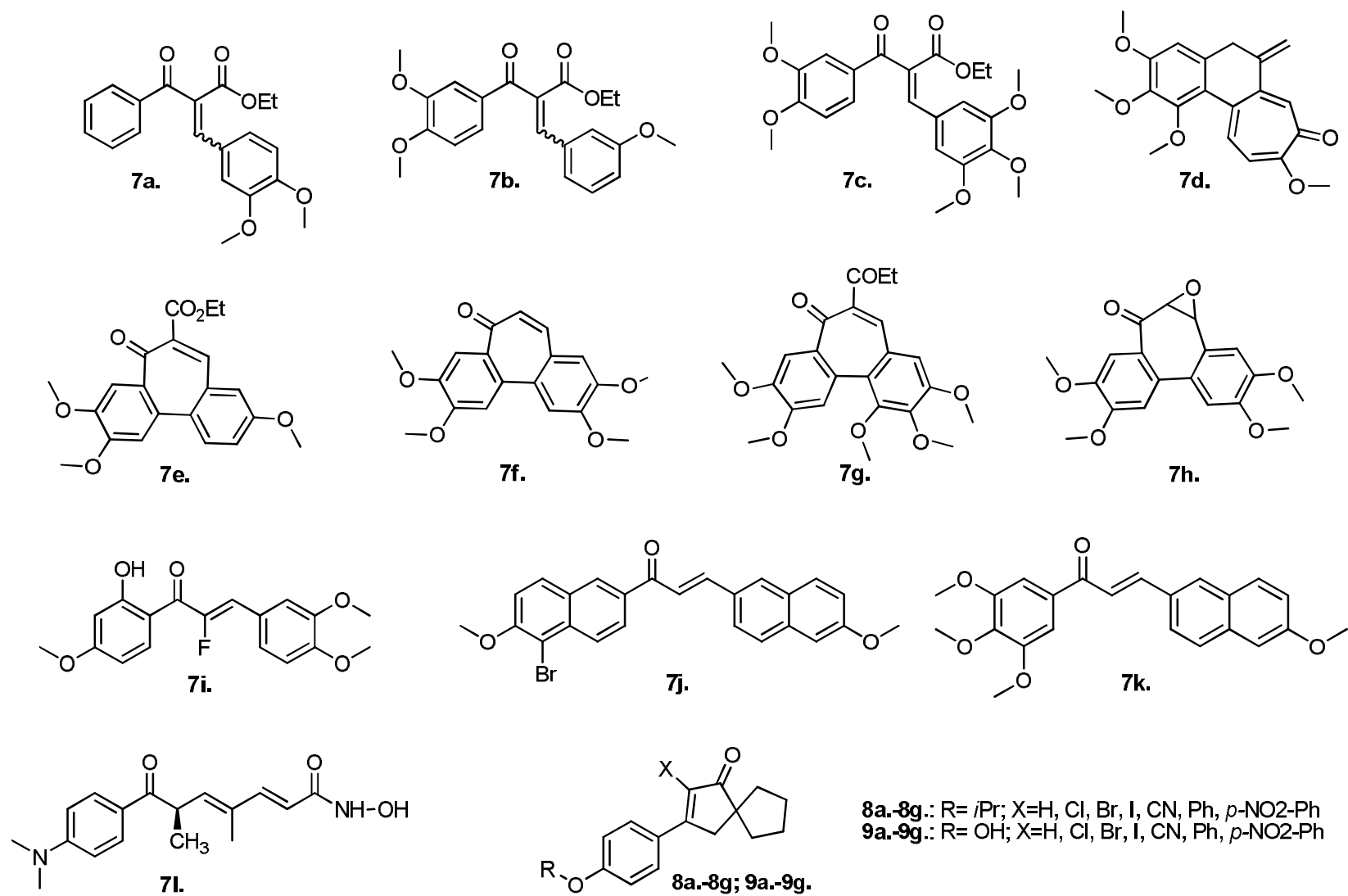
Tabel 7. Valorile cinetice a compușilor α , β nesaturați

Compuși carbonilici α , β nesaturați	Timp de reacție (s)	Conc. de tiol	λ (nm)	$k_2 [M^{-1} s^{-1}]$
3a.			^a	
3b.	11	12-60	490	0.446±0.0410
3c.	11	24-72	490	1.276±0.0249
7a.	11	12-60	330	1.301±0.0676
7b.	11	24-72	320	1.236±0.0988
7c.	16	12-60	320	1.004±0.0326
7d.	14h	300-500	410	0.00550±0.001
7e.				^b
7f.				^b
7g.				^b
7h.				^b
7i.	20	300-500	380	0.035±0.0028
7j.				^b
7k.	11	60-108	365	0.900±0.0651
7l.				^b
8a.-8g.				^b
9a.-9g.				^b

^a Nu a fost găsită o lungime de undă potrivită. Spectrele UV a materiei prime și a produsului erau identice.

^b Nu este activ față de cisteamină. Nu s-a observat formarea produsului în spectrul de masă.

Constantele de viteză de ordinul II (k_2) a calconelor **3b.** și **3c.** au fost foarte diferite. În timp ce pentru calconul **3b.** s-a obținut o valoare de $k_2 = 0.446 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, calconul **3c.** a reacționat mai rapid cu cisteamină dând o valoare de $k_2 = 1.276 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Principalul motiv al acestei accelerări în cazul calconului **3c.** este prezența grupării OH pe nucleul benzenic în poziția orto, care joacă un rol important în acest proces. Gruparea OH acționează în două moduri: activează gruparea carbonil prin legătură intramoleculară de hidrogen și stabilizează conjugarea în sistem¹⁹. În cazul calconelor **7a.**, **7b.**, **7c.**, valorile cinetice au fost dependente de prezența grupărilor metoxi. Gruparea metoxi prezintă caracter donor de electroni stabilizând astfel sistemul carbonil α, β nesaturat. De aceea, compusul **7a.** fost cel mai reactiv față de cisteamină cu o valoare $k_2 = 1.300 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.



Schema 14. Structura compușilor α,β nesaturați

6.4.3. Concluzii

Sinteza calconelor cumarinice [**3a.**, **3b.**, **3c.**] a fost realizată prin condensare Claisen-Schmidt. Calcone sintetizate prezintă fluorescență intensă în soluție, în special cele cu gruparea dietil amino [**3b.**, **3c.**]

Bromurarea calconelor cumarinice are loc la cumarină, nu în poziția α a grupării carbonil α,β nesaturate, așa cum era de așteptat.

Compusul cel mai electrofil în cazul calconelor cumarinice s-a dovedit a fi calcona **3c.**, cu o valoare ak_2 de $1.301 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, datorită prezenței grupării hidroxil în poziția orto, care activează gruparea carbonil nesaturată prin legături intramoleculare de hidrogen.

S-a observat că compușii ciclici nesaturați nu interacționează cu cisteamina. Prezența unui donor de electroni, cum ar fi grupările metoxi, în cazul difenil calconelor [**7a.**, **7b.**, **7c.**] stabilizează sistemul nesaturat, prin urmare reduce reactivitatea cisteaminei.

Referințe

1. Tran, T.-D.; Nguyen, T.-N.; Do, T.-H.; Thai, K.-M.; Tran, C.-D.; *15th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry*, **2011**.
2. Spirtovic-Halilovic, S.; Završnik, D.; Imamovic, B.; Becic, E.; *International Journal of Pharmacy Teaching & Practices*, **2013**, 4, 1, 498-491.
3. Hsu, Y. L.; Kuo, P. L.; Tzeng, W. S.; Lin, C. C.; *Food and Chemical Toxicology*, **2006**, 44, 704–713.
4. Achanta, G.; Modzelewska, A.; Feng, L.; Khan, S. R.; Huang, P.; *Molecular Pharmacology*, **2006**, 70. 1, 426-433.
5. Garg, S. K.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K.; *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 1721–1724.
6. Amslinger, S.; Al-Rifai, N.; Winter, K.; Wormann, K.; Scholz, R.; Baumeister, P.; Wild, M.; *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2013**, 11, 4, 549-54.
7. Sashidhara, K. V.; Kumar, A.; Kumar, M.; Sarkar, J.; Sinha, S.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 7, 24, 7205-7211.
8. Tran, T.-D.; Nguyen, T.-N.; Do, T.-H.; Thai, K.-M.; Tran, C.-D.; *15th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry*, **2011**.
9. Spirtovic-Halilovic, S.; Završnik, D.; Imamovic, B.; Becic, E.; *International Journal of Pharmacy Teaching & Practices*, **2013**, 4, 1, 498-491.
10. Hsu, Y. L.; Kuo, P. L.; Tzeng, W. S.; Lin, C. C.; *Food and Chemical Toxicology*, **2006**, 44, 704–713.
11. Achanta, G.; Modzelewska, A.; Feng, L.; Khan, S. R.; Huang, P.; *Molecular Pharmacology*, 2006, 70. 1, 426-433.
12. Roussaki, M.; Costa Lima, S.; Kypreou, A.-M.; Kefalas, P.; Cordeiro da Silva, A.; Detsi, A.; *International Journal of Medicinal Chemistry*, **2012**.
13. Cabrera, M.; Simoens, M.; Falchi, G.; Lavaggi, M. L.; Piro, O. E.; Castellano, E. E.; Vidal, A.; Azqueta, A.; Monge, A.; Lopez de Cerain, A.; Sagrera, G.; Seoane, G.; Cerecetto, H.; Gonzaleza, M.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2007**, 15, 3356–3367.
14. Joshi, V. D.; Kshirsagar, M. D.; Singhal, S.; *Der Pharmacia Sinica*, **2012**, 3 3 , 343-348.

15. Ha, J-H.; Yoon, D-H.; Park, S.; Kim, H-J.; *Tetrahedron*, **2011**, 67, 7759-7762
16. Joshi, V. D.; Kshirsagar, M. D.; Singhal, S.; *International Journal of ChemTech Research*, **2012**, 4, 3, 971-975.
17. Elarfi, M. J.; Al-Difar, H. A.; **2012**, *Sci. Revs. Chem. Commun.*, 2, 2, 103-107.
18. Solankee, N.; Patel, K. P.; Patel, R. B.; *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, **2012**, 4, 8, 3778-3782.
19. Chausset-Boissarie, L.; Arvai, R.; Cumming, G. R.; Besnard, C.; Kundig, E. P.; *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 6264–6266.

7. Concluzii generale

Lucrarea de față prezintă sinteza, caracteristicile structurale a 73 de compuși din diferite clase, incluzând:

- Baze Schiff
- Amine secundare
- Mono-, și di-nitroni alifatici și aromatici și nitroni fenotiazinici
- Nitrili cu unități de fenotiazină sau ferocen
- Amine primare
- Calcone cumarinice

Din 73 de compuși, 38 au fost obținuți și caracterizați pentru prima dată.

Bazele Schiff [**1a.-1f.**] au fost obținute cu randamente mari în absența solventului, prin condensarea unei aldehide cu o amină alifatică.

Aminele secundare [**2a.-2f.**], precursori ai nitronilor, au fost obținute prin reducerea bazelor *di*Schiff cu NaBH₄.

Tereftal [**3a.-3c.**] și glioxal [**3d.-3f.**] *di*-nitronii au fost obținute prin oxidarea aminelor secundare cu H₂O₂ în prezența unei cantități catalitice de NaWO₄. Nitronii **3b.** și **3e.** au fost obținute pentru prima dată. În experimentul de vasodilație tereftal și glioxal nitronii prezintă o capacitate considerabilă de a ceda, în cantități mari, monoxid de azot, nitrona **3e.** fiind cel mai eficient donor de monoxid de azot *in vivo*.

Patru difenil nitroni noi [**4c.**, **4i.**, **4l.**, **4r.**] și 14 cunoscute [**4a.**, **4b.**, **4d.-4h.**, **4j.-4p.**, **4s.**, **4t.**] au fost obținute prin condensarea unei aldehide cu o hidroxilamină preparată *in situ*. Toate difenil nitronii preparați sunt capabili să cedeze monoxid de azot în reacția cu radicali de hidroxil generați de lumina UV. În testul antimicrobial, nitronii **4a.** și **4r.** au acționat ca antibacterieni în cazul *Candida albicans* și *Candida krusei*. Difenil nitronii s-au dovedit a fi excelenți agenți antioxidanți împotriva radicalului liber DPPH[•]. Activitatea antiradicalică variază între 38-93%, în funcție de caracterul donor sau atrăgător de electroni al substituenților care joacă un rol major.

11 nitrone fenotiazinice noi [6a.-6j., 7a.] au fost obținute și caracterizate. Sinteza asistată de microunde s-a dovedit a fi mai eficientă decât sinteza clasică. Microundele au redus semnificativ timpul de reacție și au mărit randamentul reacției. Activități antimicrobiene au fost observate în cazul nitronelor 6a. și 6h. Împotriva bacteriei *Candida parapsilosi*.

În studiul de vasodilație, administrarea nitronelor la iepuri s-au observat semne intense de vasodilație, cum ar fi tahicardia, dilatarea vaselor de sânge în ureche, ceea ce confirmă faptul că nitronele pot acționa *in vivo* ca donor de monoxid de azot. Cu toate acestea, se poate spune că nitronele ar putea deveni nouă clasă de vasodilatatoare.

10 nitrili noi [1a.-1j.], 7 cu unități de fenotiazină, 2 cu unități de ferocen și 1 difenil nitril au fost obținuți prin reacții Strecker folosind solvenți nepoluanți. 4 amine primare [3a, 3c., 3e., 3h.] au fost sintetizate prin reducerea nitrililor în prezența Boc_2O fiind catalizată de Ni.

3 calcone cumarinice [3a., 3b., 3c.] au fost obținute prin condensare Claisen-Schmidt. Constanta de viteză de ordinul II a fost determinată prin intermediul măsurărilor cinetice, constatându-se totodată că substituenții din moleculă influențează caracterul electrofil al compușilor studiați. Calconul 3c., cu gruparea hidroxil în poziția orto a prezentat cel mai rapid răspuns față de cisteamină, datorită faptului că grupările hidroxil cresc viteza de reacție printr-o legătură intramoleculară de hidrogen.

A fost studiat caracterul electrofil al compușilor carbonilici α,β nesaturați [7a.-7l.] fiind observat în cazul compușilor 7a., 7b. și 7c., ce conțin grupări metoxi care stabilizează legătura dublă a sistemului α,β nesaturat prin efectul donor de electroni, reducând astfel caracterul electrofil și viteza de reacție. S-a stabilit că compușii carbonilici ciclici [7e.-7h.] și compușii spiro carbonilici α,β nesaturați [8a.-8g.; 9a.-9g.] nu interacționează cu cisteamină.