CZU: 547.233:547.655.6:615.277.3 https://doi.org/10.59295/mabt2026.21

EXPLORAREA REACȚIEI MANNICH PENTRU SINTEZA MONOTOPĂ A UNOR DERIVAȚI AI 2-HIDROXI-1,4-NAFTOCHINONEI NATURALE CU PROPRIETĂȚI ANTICANCER

Danil FELDMAN[1], Elena GORINCIOI[1], Maria SUCIU[2], Dmitri BILAN[1], Jalba ANGELA[1], Natalia SUCMAN[1], Gheorghe DUCA[1], Nicoleta-Elena DINA[2], Fliur MACAEV[1]

[1]Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova;
[2]Institutul Național de Cercetare Dezvoltare pentru Tehnologii Izotopice și Moleculare, Cluj-Napoca, România

Rezumat

Acest studiu explorează sinteza aminonaftochinonelor derivate din lawsonă, cu potențial înalt de activitate anticancer, prin intermediul reacției monotop Mannich. A fost obținută o serie compusă din nouă baze Mannich derivate din lawsonă, cinci dintre care fiind substanțe noi, pornind de la 2-hidroxi-1,4-naftochinonă, butilamină/benzilamină și diferite benzaldehide, în condiții blânde, în etanol, la temperatura camerei, cu izolarea convenabilă a produșilor de e prin precipitare. Compușii cristalini sintetizați au fost identificați prin caracteristici individuale, precum: punctul de topire, analiza elementală și spectroscopia FT-IR. A fost evaluată citotoxicitatea bazelor Mannich preparate asupra liniei celulare A375 de melanom malign uman prin teste endpoint de tip MTT și LDH. Compușii au prezentat efecte biologice dependente de concentrație, cu creșterea activității mitocondriale la doze mici și pierderea viabilității celulelor la concentrații mai mari. Aceste rezultate evidențiază valoarea reacției Mannich ca metodă simplă de obținere a unor structuri de bază bioactive diverse derivate din lawsonă și susțin investigarea ulterioară a bazelor Mannich ale lawsonei.

Cuvinte-cheie: reacția Mannich, 2-hidroxi-1,4-naftochinone, lawsonă, sinteză monotop, anticancer.

EXPLORATION OF THE MANNICH REACTION FOR ONE POT SYNTHESIS OF SOME DERIVATIVES OF NATURAL 2-HYDROXY-1,4-NAPHTOQUINONE ENDOWED WITH ANTICANCER PROPERTIES

Abstract

This study explores the synthesis of lawsone-derived aminonaphthoquinones with potential anticancer activity *via* the one-pot Mannich reaction. A series of nine lawsone Mannich bases, five of them being novel, were obtained from 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone, butylamine/benzylamine, and various benzaldehydes under mild conditions in ethanol at room temperature, with convenient isolation by precipitation. The synthesized compounds were characterized by melting point, elemental analysis, and FT-IR spectroscopy. Their cytotoxicity toward the human malignant melanoma cell line A375 was evaluated using MTT and LDH endpoint assays. The compounds showed concentration-dependent biological effects, with increased mitochondrial activity at lower doses and loss of cell viability at higher concentrations. These results highlight the value of the Mannich reaction as a simple route to diverse lawsone-derived bioactive scaffolds, and support further investigation of lawsone Mannich bases.

Introducere

Reacția Mannich este un exemplu clasic al unei reacții de aminoalchilare, în care o amina, o aldehida și un nucleofil, de obicei un compus carbonilic enolizabil, se combina formând un compus de tip β-amino carbonilic, deseori numit baza Mannich. Din punct de vedere al mecanismului reacției, aceasta presupune capturarea ionului de iminiu: în primul rând, amina si aldehida se combină, formând un ion de iminiu, al cărui carbon electrofil este atacat de un nucleofil cu capacitatea de a ataca un ion de iminiu. După transferul de protoni, se formează un compus β-amino carbonilic, care este produsul reacției. Reacția Mannich prezinta interes pentru

sinteza organică, fiindcă compușii de tip β-amino carbonil pot fi supuși unei game largi de transformări chimice, furnizând aminoalcooli, enone, compuși heterociclici și a. Datorită acestei flexibilități sintetice, reacția Mannich este utilizată frecvent in chimia farmaceutică. Reacția Mannich produce o legătura carbon-carbon si o grupare aminica pe lângă o grupare carbonil într-o singură transformare și cu o eficiență înaltă, asigurând un loc remarcabil in arsenalul unui chimist sintetician, mai mult de o suta de ani după descoperirea acesteia. Prima observație a acestui tip de transformări a fost raportata de Tollens și von Marle in 1903, dar potențialul si generalitatea reacției au fost dezvoltate de Carl Mannich, care a publicat rezultatele cercetării in 1912 [1]. Reacția Mannich clasică care presupune interacțiunea unui compus carbonilic cu o aldehidă și o amină a fost dezvoltata într-o familie întreagă de reacții, utilizând diferiți nucleofili [2]. Cercetări mai recente se concentrează pe reacții Mannich asimetrice, în care diferiți catalizatori chirali controlează enantioselectivitatea [3].

Naftochinonele sunt compuși structural înrudiți cu naftalina, caracterizați prin prezența sistemului tipic biciclic și grupa funcțională chinonică [4]. Doua familii principale de naftochinone sunt cunoscute: 1,2-naftochinonele si 1,4-naftochinonele, dintre care 1,4-naftochinonele prezinta interes sporit din punct de vedere al biologiei si chimiei farmaceutice. Utilitatea lor se bazează pe proprietățile chimice: naftochinonele sunt compuși electrofili și redox activi, participând ușor la reacții redox cu transfer de 1 sau 2 electroni. Activitatea lor biologică se caracterizează de obicei prin generarea speciilor reactive de oxigen (ROS), inhibarea enzimelor si proprietăți de acceptor Michael. Naftochinonele sunt foarte răspândite ca produse naturale si metaboliți secundari in plante, fungi si bacterii, unde au rol de protecția împotriva patogenilor si ca compuși de semnalizare. O familie recunoscuta de naftochinone sunt vitaminele grupului K, fiind bazate pe un schelet de 2-metil-1,4-naftochinonă [5]. Date recente poziționează 1,4-naftochinonele drept molecule cruciale responsabile pentru activitatea antimicrobiană și antitumorală [6].

Lawsona (2-hidroxi-1,4-naftochinona) este un compus natural, recunoscută ca și un colorant portocaliu, fiind componentul principal al hennei (*Lawsonia inermis*). Din punct de vedere al structurii, gruparea hidroxilică modifică proprietățile scheletului naftochinonic, contribuind la aciditatea, formarea legăturilor de hidrogen, proprietățile coordinative și reactivitatea acesteia, in comparație cu naftochinonele nesubstituite. Aceste proprietăți conferă lawsonei calitatea de sinton sintetic versatil, de exemplu, pentru construirea heterociclurilor și a altor derivați bioactivi. Derivații lawsonei prezintă activitate antimicrobiană, antifungică, antiparazitică, antiinflamatorie si anticancer [7].

Bazele Mannich ale lawsonei prezinta interes sporit pentru farmaceutica, manifestând activitate antiparasitică, anticancer și a. [8]. Acestea prezintă derivați aminoalchilati ai lawsonei, sintetizați prin funcționalizarea 2-hidroxi-1,4-naftochinonei cu o amina și o aldehida. Din punct de vedere al condițiilor de sinteză, bazele Mannich derivate din lawsonă pot fi obținute utilizând reacția Mannich monotopă, în etanol, la temperatura camerei, urmând o cale sintetică relativ facilă pe baza protocolului descris [9].

Scopul acestei lucrări a fost realizarea reacției Mannich, în condiții de chimie verde, pornind de la lawsona disponibilă, pentru prepararea unor baze Mannich, derivate de la această 2-hidroxi-1,4-naftochinonă naturală, inclusiv, a unor compuși nedescriși în literatură și studiul proprietăților anticancer a substanțelor obținute.

Metode și materiale

Reactivii utilizați au fost de calitate analitică (Sigma Aldrich), fiind folosiți fără purificare suplimentară. Evaporarea solvenților a fost efectuată la presiune redusă. Spectrele IR au fost înregistrate pe un spectrofotometru Spectrum 100 FT-IR (Perkin-Elmer, Waltham, MA, SUA) utilizând accesoriul universal de eșantionare ATR. Toate produsele au fost analizate prin analiză

elementală (analizor Elemental Vario EL) (Santa Clara, CA, SUA). Punctele de topire (necorectate) au fost determinate pe un aparat Boetius (Dresda, Germania). Reacțiile au fost monitorizate prin TLC pe plăci de silicagel, utilizând CH_2Cl_2:MeOH (9:1 + 1% Et_3N; v/v, Et_3N față de total) ca fază mobilă.

Sinteza bazelor Mannich

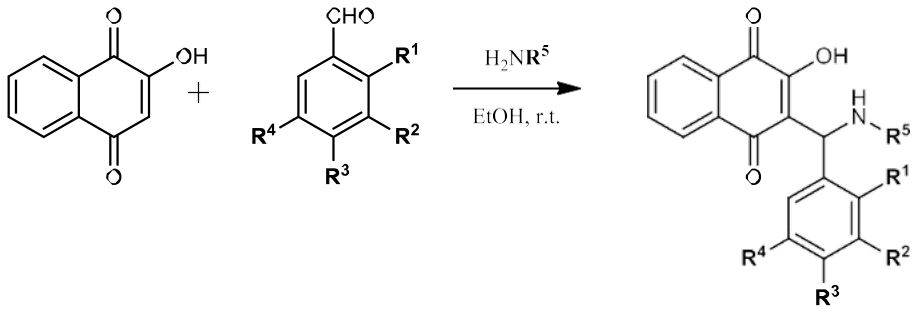
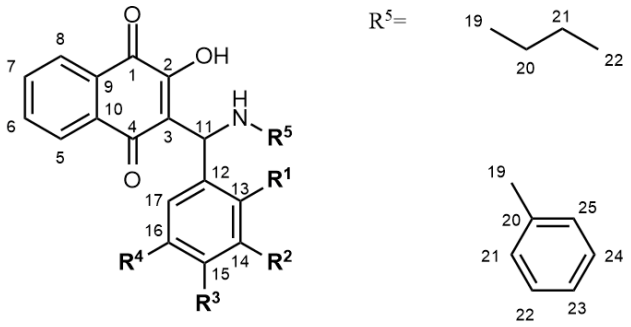


Figura 1. Schema generală a sintezei bazelor Mannich

La o suspensie de 2-hidroxi-1,4-naftochinona (1.7 mmol, 1.0 equiv.) în etanol (5 mL) a fost adăugată butilamina (1.8 mmol, 1.1 equiv). După 10 minute de agitare la temperatura camerei a fost observată dizolvarea completă si schimbul de culoare, care atestă formarea lawsonatului intermediar. Aldehida respectiva (2.0 mmol, 1.2 equiv) a fost adăugată și agitarea a fost continuata 12 ore la întuneric (balonul de reacție a fost acoperit cu folie de aluminiu). Precipitatul format a fost colectat prin filtrare *in vacuo*, spălat cu un volum minim de etanol și eter etilic, apoi uscat la presiune scăzută. Pentru unii dintre compuși a fost necesară recristalizarea din etanol fierbinte.



$R^1 = R^2 = R^4 = H$; $R^3 = NO_2$; R^5 = Bu, **MF-BD-396**
R^1 = OH; $R^2 = R^3 = R^4 = H$; R^5 = Bu, **MF-BD-397**
$R^1 = R^2 = R^4 = H$; $R^3 = NO_2$; R^5 = Bn, **MF-BD-398**
R^1 = OH; $R^2 = R^3 = H$; $R^4 = NO_2$; R^5 = Bu, **MF-DIF-48**
R^1 = OH; $R^2 = R^3 = H$; R^4 = Cl; R^5 = Bu, **MF-DIF-49**
R^1 = OH; $R^2 = R^3 = H$; R^4 = Br; R^5 = Bu, **MF-DIF-50**
$R^1 = R^2 = R^4 = H$; R^3 = OMe; R^5 = Bu, **MF-DIF-51**
$R^1 = R^4 = H$; R^2 = OMe; R^3=OH; R^5 = Bu, **MF-DIF-53**
$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$; R^5 = Bu, **MF-DIF-54**

Figura 2. Structurile compușilor obținuți

2-((butilamino)(4-nitrofenil)metil)-3-hidroxinaftalen-1,4-dionă (**MF-BD-396**)

Randament: 65%; cristale oranj; p. top. 172 °C. (lit. 172 °C) [9].

IR (ATR, ν max/cm⁻¹): 3666, 3070, 2960, 1675, 1590, 1519, 1258.

Anal. Elem.: Calc. pentru $C_{21}H_{20}N_2O_5$: C, 66.31; H, 5.30; N, 7.36%. Găsit: C, 66.12; H, 5.48; N, 7.49%.

2-((butilamino)(2-hydroxi)metil)-3-hidroxinaftalen-1,4-dionă (**MF-BD-397**)

Randament: 76%; cristale oranj; p. top. 136-137 °C. (lit. 137-138 °C) [9].

IR (ATR, νmax/cm⁻¹): 3668, 3071, 2959, 2746, 1677, 1589, 1526, 1271

Anal. Elem.: Calc. pentru $C_{21}H_{21}NO_4$: C, 71.78; H, 6.02; N, 3.99%. Găsit: C, 71.85; H, 5.99; N, 3.94%.

2-((benzilamino)(4-nitrofenil)metil)-3-hidroxinaftalen-1,4-dionă (**MF-BD-398**)

Randament: 90%; cristale oranj; p. top. 138-139 °C. (lit. 139-140 °C) [9].

IR (ATR, νmax/cm⁻¹): 3422, 3064, 2971, 2901, 1682, 1589, 1516, 1282

Anal. Elem.: Calc. pentru $C_{24}H_{18}N_2O_5$: C, 69.56; H, 4.38; N, 6.76%. Găsit: C, 69.36; H, 4.30; N, 6.68%.

2-((butilamino)(2-hidroxi-5-nitrofenil)metil)-3-hidroxinaftalen-1,4-dionă (**MF-DIF 48**).

Randament: 46%; cristale oranj; p. top. 161-162 °C.

IR (ATR, νmax/cm⁻¹): 696, 714, 733, 743, 817, 836, 868, 909, 936, 982, 1086, 1128, 1219, 1287, 1334, 1429, 1475, 1488, 1525, 1591, 1682, 2433, 2558, 2968, 3077, 3667.

Anal. Elem.: Calc. pentru $C_{21}H_{20}N_2O_6$: C, 63.63; H, 5.09; N, 7.07 . Găsit: C, 63.46; H, 5.10; N, 7.06.

2-((butilamino)(5-chloro-2-hidroxifenil)metil)-3-hidroxinaftalen-1,4-dionă (**MF-DIF 49**).

Randament: 22%; cristale oranj; p. top. 156-157 °C.

IR (ATR, νmax/cm⁻¹): 661, 697, 734, 795, 822, 858, 883, 910, 942, 978, 1111, 1166, 1228, 1262, 1280, 1326, 1373, 1418, 1473, 1500, 1524, 1591, 1678, 2436, 2556, 2962, 3203, 3666.

Anal. Elem.: Calc. pentru $C_{21}H_{20}ClNO_4$: C, 65.37; H, 5.22; N, 3.63; Cl, 9.19. Găsit: C, 65.27; H, 5.23; N, 3.64.

2-((5-bromo-2-hidroxifenil)(butilamino)metil)-3- hidroxinaftalen-1,4-dionă (**MF-DIF 50**).

Randament: 85%; cristale oranj; p. top. 154-155 °C.

IR (ATR, νmax/cm⁻¹): 696, 734, 821, 881, 976, 1106, 1166, 1228, 1264, 1281, 1326, 1373, 1416, 1473, 1497, 1523, 1589, 1678, 2435, 2557, 2961, 3184.

Anal. Elem.: Calc. pentru $C_{21}H_{20}BrNO_4$: C, 58.62; H, 4.68; N, 3.26; Br, 18.57. Găsit: C, 58.46; H, 4.69; N, 3.25.

2-((butilamino)(4-metoxifenil)metil)-3- hidroxinaftalen-1,4-dionă (**MF-DIF 51**).

Randament: 66%; cristale oranj deschis; p. top. 149-151 °C.

IR (ATR, νmax/cm⁻¹): 696, 739, 769, 798, 846, 990, 1041, 1157, 1187, 1229, 1251, 1396, 1423, 1475, 1509, 1582, 1677, 2961, 3116, 3667.

Anal. Elem.: Calc. pentru $C_{22}H_{23}NO_4$: C, 72.31; H, 6.34; N, 3.83. Găsit: C, 72.45; H, 6.35; N, 3.84.

2-((butilamino)(4-hidroxi-3-metoxifenil)metil)-3-hidroxinaftalen-1,4-dionă (**MF-DIF 53**).

Randament: 58%; cristale oranj; p. top. 148-150 °C.

IR (ATR, νmax/cm⁻¹): 663, 695, 735, 769, 819, 851, 1037, 1127, 1207, 1250, 1268, 1323, 1367, 1443, 1518, 1588, 1676, 2724, 2931, 2957, 3255, 3661.

Anal. Elem.: Calc. pentru $C_{22}H_{23}NO_5$: C, 69.28; H, 6.08; N, 3.67. Găsit: C, 69.45; H, 6.07; N, 3.66.

2-((butilamino)(fenil)metil)-3-hidroxinaftalen-1,4-dionă (**MF-DIF 54**).

Randament: 95%; cristale oranj; p. top. 142-143 °C. (lit. 143-144 °C) [9].

IR (ATR, νmax/cm^{-1}): 701, 734, 885, 989, 1154, 1233, 1276, 1371, 1386, 1508, 1528, 1587, 1678, 2323, 2933, 2960, 3664.

Anal. Elem.: Calc. pentru $C_{21}H_{21}NO_3$: C, 75.20; H, 6.31; N, 4.18; O, 14.31. Găsit: C, 75.23; H, 6.31; N, 4.19.

Biotestări

Linia celulară A375 a fost cultivată în DMEM cu 4,5 g/L glucoză, suplimentat cu 10% ser fetal bovin, 1% Pen-Strep și 1% L-glutamină. La atingerea fazei exponențiale de creștere a celulelor, acestea au fost însămânțate în plăci cu 96 de godeuri, la o densitate de 13 × 10.000 celule/godeu, și lăsate să crească timp de 24 de ore. Ulterior, celulele au fost expuse materialelor timp de 24 de ore, la concentrații cuprinse între 0,5 și 100 μM, folosindu-se ca martori DMSO (0,1%) și Tween 20 (10%) ca martori de metodă, iar celulele netratate ca martor de viabilitate.

Pentru metoda MTT: celulele au fost incubate cu o soluție de MTT de 0,5 mg/mL timp de 1,5 ore, apoi produsul a fost solubilizat cu 2-propanol, iar absorbția a fost citită la 560 nm folosind un spectrofotometru ELISA. Viabilitatea (activitatea mitocondrială) a fost calculată procentual în raport cu martorul netratat.

Pentru metoda LDH: mediile de cultură celulară au fost incubate cu o soluție de NADH în PBS timp de 5 minute, apoi plăcile au fost citite la 490 nm în spectrofotometru. Viabilitatea (eliberarea LDH) a fost calculată așa cum a fost descris anterior în Suciu *et al*., 2021 [10].

Rezultate și discuții

În cadrul acestei lucrări, bazele Mannich derivate din lawsonă au fost obținute utilizând reacția Mannich monotopă, în condiții de chimie sustenabilă, folosind etanolul ca solvent, la temperatura camerei, conform protocolului descris [9]. Produsul reacției s-a precipitat din amestecul de reacție, ceea ce facilitează izolarea ușoară a acestuia, așa după cum este descris în literatură [9]. Regioselectivitatea reacției este înaltă, datorită faptului că poziția C-3 este activată puternic, producând motivul structural al 3-aminometil lawsona, care se regăsește frecvent in literatura. Se știe, că combinația nucleului redox activ lawsonei cu substituentul aminometil permite modularea proprietăților fizicochimice si biologice, cum ar fi lipofilicitatea, aciditatea, capacitatea de a forma legături de hidrogen, si disponibilitate celulara [8, 9]. Bioactivitatea bazelor Mannich ale lawsonei este atribuită atât caracterului electrofil si activității redox al lawsonei, generării speciilor ROS, cat și influentei fragmentului Mannich asupra interacțiunilor intermoleculare și proprietăților fizicochimice. Interdependenta acestor factori complică studiul relației structura-activitate a acestor compuși, dar accesibilitatea lor sintetică și diversitatea structurala le fac atractivi pentru studii de chimie medicinala si coordinativa [8,9,11].

Compușii cristalini prezentați în lucrare, inclusiv cinci compuși necitați în literatură, au fost caracterizați pe baza punctelor de topire, analizei elementale si spectrelor FT-IR.

Spectrele FT-IR ale compușilor sintetizați prezintă o bandă largă de absorbție în regiunea de 3660 cm^{-1}, corespunzând grupării hidroxil (–OH) și aminei secundare (–NH) a bazei Mannich a lawsonei, care sunt implicate în legături de hidrogen extinse. Banda observată în intervalul 3180-3255 cm^{-1} este atribuită vibrațiilor de întindere a legăturilor C–H aromatice. Mai multe benzi slabe care apar între 2400 și 2900 cm^{-1} sunt atribuite atât grupărilor C–H aromatice, cât și celor alifatice. O bandă de absorbție puternică tipică pentru gruparea carbonil (C=O) este observată în jurul valorii de 1677–1680 cm^{-1}. Banda de vibrație de deformare a grupei N–H este detectată la aproximativ 1530 cm^{-1}. Banda puternică de întindere C–O la aproximativ 1280 cm^{-1} este caracteristică pentru gruparea naftochinonică. În MF-DIF-48, care conține o grupare nitro, vibrațiile de întindere simetrice și asimetrice ale grupării NO_2 sunt observate la 1334 și, respectiv, 1591 cm^{-1}. Vibrațiile de întindere caracteristice pentru legăturile C–Cl se găsesc în regiunea de amprentă a compusului MF-DIF-49, apărând ca benzi de intensitate slabă până la medie în regiunea 661-822 cm^{-1}. În derivatul bromurat MF-DIF-50, vibrația de întindere care identifică

legătura C-Br a fost găsită la 695 cm^{-1}. Prezența substituentului O-CH_3 în bazele Mannich derivate din lawsonă: MF-DIF-51 și MF-DIF-53 a fost atestată de întinderea asimetrică C-O-C observată ca o bandă intensă la 1250 cm^{-1}, în timp ce întinderea simetrică a avut loc la frecvențe mai mici, în jurul valorii de 1037–1150 cm^{-1}. Pentru compuși cunoscuți, spectrele IR corespund acelor din literatura [9].

Evaluarea activității anticancer s-a realizat pe baza rezultatelor testelor endpoint de viabilitate, evaluate prin metodele MTT și LDH pe linia celulară A375 (melanom malign uman). Acestea au arătat un răspuns dependent de concentrație. Probele au fost solubilizate în DMSO, la o concentrație de lucru de 0,1 mM. În testul **MTT**, în intervalul de concentrații 0,5–100 μM, toate probele au determinat o creștere a activității mitocondriale la concentrații ≤10 μM, valorile atingând 200–300% față de martor (Figura 3).

La concentrații ≥25 μM, toate probele au redus activitatea mitocondrială, viabilitatea celulară scăzând la cel mult 80% și, în unele cazuri, până la 5%. Unele probe (MF-DIF-397, MF-DIF-48, MF-DIF-49, MF-DIF-50, MF-DIF-51 și MF-DIF-53) au indus moarte celulară completă începând de la concentrația de 50 μM, indicând o afectare citotoxică severă. DMSO în concentrație de 0,1% nu a prezentat toxicitate, însă la 1% a redus viabilitatea celulară la aproximativ 50%.

În testul **LDH**, în același interval de concentrații (0,5–100 μM), concentrațiile ≤10 μM nu au determinat leziuni membranare semnificative, respectiv nu au indus eliberare detectabilă de LDH (Figura 4). La concentrații ≥25 μM, s-a observat o creștere a eliberării LDH de până la 30 mU/mL/min pentru probele MF-DIF-397, MF-DIF-48, MF-DIF-49, MF-DIF-50 și MF-DIF-53, ceea ce sugerează moartea celulară prin necroză. DMSO, atât la 0,1%, cât și la 1%, nu a indus necroză.

Concluzii

Rezultatele obținute confirmă succesul sintezei și caracterizării bazelor Mannich derivate din lawsonă, pe baza reacției monotop Mannich, în condiții ecologic prietenoase. Pentru compușii cunoscuți, MF-BD-396, MF-BD-397 și MF-BD-398, MF-DIF-54 caracteristicile fizico-chimice ale compușilor sintetizați de noi corespund cu cele descrise [9], iar celelalte cinci substanțe prezentate în articol sunt caracterizate pentru prima dată. Spectrele FT-IR evidențiază prezența tuturor grupărilor funcționale caracteristice și variațiile structurale introduse prin substituenți aromatici, datele de analiză elementală confirmând structurile compușilor. Datele spectroscopiei ^{1}H și ^{13}C RMN vor completa caracterisiticile individuale fizico-chimice ale compușilor noi. Analiza biologică a demonstrat că acești compuși prezintă un profil citotoxic dependent de concentrație asupra liniei celulare de melanom malign uman (A375), cu o stimulare a activității mitocondriale la concentrații scăzute și o reducere semnificativă a viabilității la concentrații mai mari. Corelarea rezultatelor MTT și LDH sugerează că mecanismul de moarte celulară implică atât procese apoptotice, cât și necrotice, în funcție de doză și structură. În ansamblu, datele susțin ipoteza că nucleul aminonaftochinonic reprezintă determinantul principal al bioactivității, în timp ce variațiile substituentului aromatic modulează răspunsul biologic. Aceste observații, împreună cu potențialul de coordonare metalică și proprietățile redox ale compușilor, evidențiază relevanța acestor derivați ca platforme promițătoare pentru dezvoltarea noilor agenți bioactivi în chimia medicinală.

Pe de altă parte, condițiile blânde ale acestei reacții monotop, timpul scurt de sinteză și posibilitatea izolării facile a produselor de reacție, prezintă reacția Mannich cu pornire de la lawsonă deosebit de accesibilă pentru lucrări practice didactice. În plus, caracterizarea rapidă prin FT-IR, corelată cu evaluări preliminare de bioactivitate, oferă un cadru integrat pentru ilustrarea relației structură–proprietăți și a conceptelor fundamentale din chimia organică și medicinală.

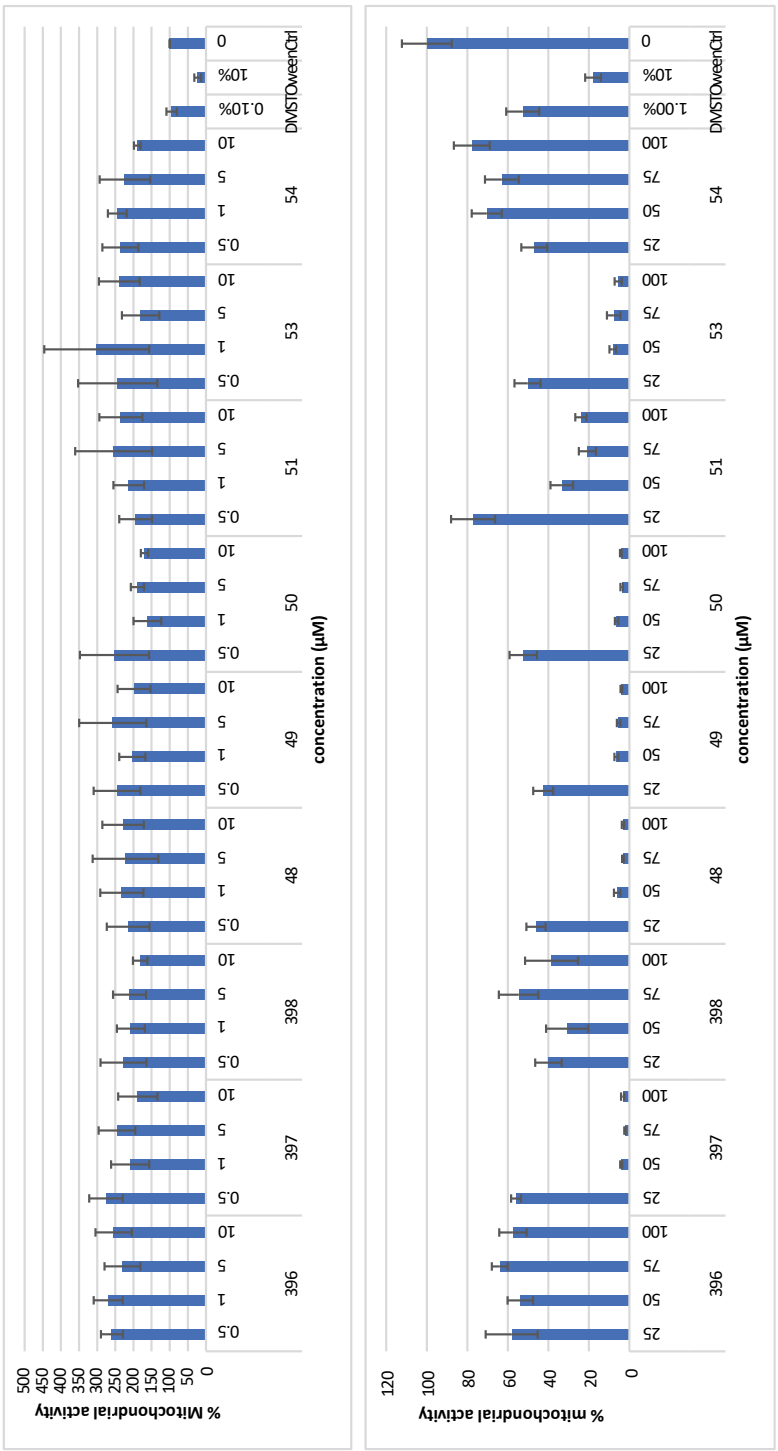


Figura 3. Rezultatele testelor MTT

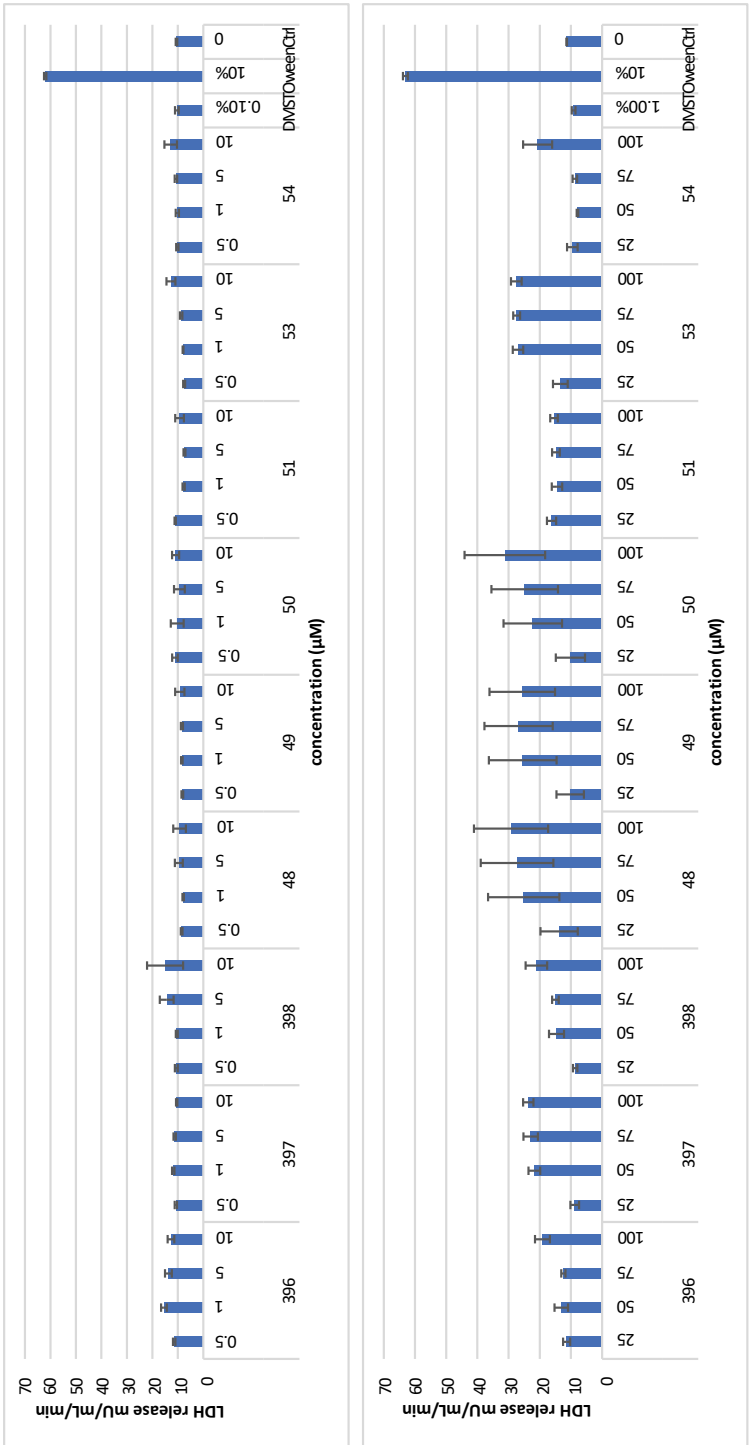


Figura 4. Rezultatele testelor LDH

În perspectivă, prezența mai multor situsuri donatoare potențiale în bazele Mannich descrise ale lawsonei le conferă acestora capacitatea de a chela metale de tranziție. Coordinarea metalică poate modifica semnificativ comportamentul redox si proprietățile fizicochimice ale scheletului de bază, și in numeroase cazuri raportate în literatură, poate intensifica efectele citotoxice si/sau antimicrobiene [11]. Prin urmare, sinteza și caracterizarea complecșilor metalici ai prezentei serii de derivați reprezintă o direcție logică și promițătoare pentru studii ulterioare.

Nota bene:

D.F., E.G. și D.B. exprimă multumire pentru sprijinul acordat din partea Ministerului Educației și Cercetării din Republica Moldova, pentru finanțarea proiectului *„ Studiul chimic al metaboliților secundari din sursele naturale locale și valorificarea potențialului lor aplicativ în baza lărgirii diversității moleculare cu funcționalitate multiplă (MetNatVal)”* (cod 010601) , precum și dnei Dr. Eugenia Stîngaci pentru discuții utile. F.Z.M. și N.S. doresc să își exprime recunoștința pentru sprijinul acordat printr-un grant din partea Ministerului Educației și Cercetării, CNCS-UEFISCDI și NARD din Moldova, proiectul cu numărul PN-IV-PCB-RO-MD-2024-0011, în cadrul PNCDI IV.

N.E.D și M.S. țin să multumească Ministerului Educației și Cercetării din România pentru sprijinul financiar acordat programului “Nucleu” în cadrul Planului Național de Cercetare, Dezvoltare și Inovare 2022-2027, Romania, proiectul nr. 27N/03.01.2023, codul component PN 23 24 01 02.

Referințe:

1. MANNICH, C., KRÖSCHE, W. "Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin". In: *Archiv der Pharmazie* (in German), 1912, nr. 250(1), pp. 647–667. DOI: doi:10.1002/ardp.19122500151
2. CORES, Á., CLERIGUÉ, J., OROCIO-RODRÍGUEZ, E., MENÉNDEZ, J.C. Multicomponent Reactions for the Synthesis of Active Pharmaceutical Ingredients. In: *Pharmaceuticals,* 2022, nr. 15(8), p.1009. DOI: https://doi.org/10.3390/ph15081009
3. CÓRDOVA, A. The direct catalytic asymmetric Mannich reaction. In: *Acc Chem Res.* 2004, nr. 37(2), pp. 102-112. DOI: 10.1021/ar0302311
4. GROLIG, J., WAGNER, R. *Naphthoquinones. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry.* Weinheim: Wiley-VCH. DOI:10.1002/14356007.a17_067. ISBN 978-3-527-30673-2.
5. MARRIOTT, B.P., BIRT, D.F., STALLINGS, V.A., YATES, A.A. eds. *Vitamin K. Present Knowledge in Nutrition*, Eleventh Edition. London, United Kingdom: Academic Press (Elsevier), 1997, pp. 137–154. doi:10.1002/9781119946045.ch15. ISBN 978-0-323-66162-1.
6. NAVARRO-TOVAR, G., VEGA-RODRÍGUEZ, S., LEYVA, E., LOREDO-CARRILLO, S., de LOERA, D., LÓPEZ-LÓPEZ, L.I. The Relevance and Insights on 1,4-Naphthoquinones as Antimicrobial and Antitumoral Molecules: A Systematic Review. In: *Pharmaceuticals*, 2023, nr. 16(4), p. 496. DOI: https://doi.org/10.3390/ph16040496.
7. NAIR, A., SEKAR, M., GAN, S.H., KUMARASAMY, V., SUBRAMANIYAN, V., WU, Y.S., MAT RANI, N.N.I., RAVI, S., WONG, L.S. Lawsone Unleashed: A Comprehensive Review on Chemistry, Biosynthesis, and Therapeutic Potentials. In: *DDDT*, 2024, 18, pp. 3295–3313, DOI:10.2147/DDDT.S463545.
8. MAHAL, K., AHMAD, A., SCHMITT, F., LOCKHAUSERBÄUMER, J., STARZ, K., PRADHAN, R., PADHYE, S., SARKAR, F.H., KOKO, W.S., SCHOBERT, R., et al. Improved Anticancer and Antiparasitic Activity of New Lawsone Mannich Bases. In: *Eur. J. Med. Chem*., 2017, 126, pp. 421–431, DOI:10.1016/j.ejmech.2016.11.043.
9. NEVES, A.P., BARBOSA, C.C., GRECO, S.J., VARGAS, M.D., VISENTIN, L.C., PINHEIRO, C.B., MANGRICH, A.S., BARBOSA, J.P., COSTA, G.L.D. Novel Aminonaphthoquinone Mannich Bases Derived from Lawsone and Their Copper(II) Complexes: Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity. In: *J. Braz. Chem. Soc.*, 2009, 20, pp. 712–727, DOI:10.1590/S0103-50532009000400015.

10. SUCIU, M., PORAV, S., RADU, T., ROSU, M.C., LAZĂR, M.D., MACAVEI, S., SOCACI, C. Photodynamic Effect of Light Emitting Diodes on E. Coli and Human Skin Cells Induced by a Graphene-Based Ternary Composite. In: *J. Photochem. Photobiol. B,* 2021, 223, pp. 112298. DOI:10.1016/j.jphotobiol.2021.112298.
11. OLYAEI, A., SADEGHPOUR, M., KHALAJ, M. Mannich bases derived from lawsone and their metal complexes: synthetic strategies and biological properties. In: *RSC Adv*. 2020, 10, pp. 30265–30281, DOI:10.1039/D0RA05717G.

Date despre autori:



Danil FELDMAN, inginer chimist, Institutul de Chimie, USM
e-mail: cbf.21.feldman.danil@gmail.com
ORCID: 0009-0003-5402-9861



Elena GORINCIOI, cercetător științific coordonator, Institutul de Chimie, USM
e-mail: elena.gorincioi@sti.usm.md
ORCID: 0000-0002-5087-2777



Maria SUCIU, Cercetător științific III
e-mail: maria.suciu@itim-cj.ro
ORCID: 0000-0001-5449-9108



Dmitri BILAN, Institul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova
e-mail: dumitru.bilan@sti.usm.md
ORCID: 0000-0003-4283-2510



Jalba ANGELA, Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova
e-mail: jalbaangela79@gmail.com
ORCID: 0009-0003-3120-8760



Natalia SUCMAN, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova
e-mail: natalia_sucman@yahoo.com
ORCID: 0000-0001-8733-3040



Gheorghe DUCA, dr. habilitat, prof., academician AȘM Șef laborator
e-mail: ggduca@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7265-6293



Nicoleta-Elena DINA, Cercetător științific II - Șef echipă
e-mail: nicoleta.dina@itim-cj.ro
ORCID: 0000-0002-0435-2105



Fliur MACAEV, Membru corespondent al AȘM, doctor habilitat în științe chimice, Institutul de Chimie al Universității de Stat din Moldova, profesor cercetător
e-mail: fliur.macaev@sti.usm.md
ORCID: 0000-0002-3094-1990