SINTEZA ŞI STUDIUL SPECTROSCOPIC AL UNOR NOI RADICALI MONO- ŞI BIS-NITRONIL NITROXID HETEROCICLICI

Daniela IEPURE

CZU: 544.431.15:542.913 iepuredaniela99@gmail.com

Les radicaux nitroxydes de nitronyle sont des espèces paramagnétiques au potentiel pharmacologique important du fait de leurs propriétés antioxydantes, antitumorales, antivirales, de marquage des biomolécules. Dans ce travail, deux radicaux nitroxyde de nitronyle, le 1,3-di(pyridin-2-yl)-pyrazole-4-nitronyl nitroxyde et la 3,3'-pyridine ont été obtenus par plusieurs étapes de synthèse et caractérisés par spectroscopie IR-2, 6-diyl) bis (1-phényl-pyrazole-4-nitronyl nitroxyde), qui ne sont pas répertoriés dans la littérature et qui sont potentiellement biologiquement actifs.

Nitroxizii reprezintă o clasă de compuşi heterociclici alcătuiţi cel mai des din 5 sau 6 atomi. Sunt specii paramagnetice stabile ce posedă grupările nitronil (N-O·) şi aminoxil (N-O-). Radicalii nitronil nitroxizi reprezintă diferite proprietăţi biologice, precum proprietăţi antioxidante, antitumorale, antivirale, antimicotice, antiinflamatorii. Proprietatile biologice ale radicalilor nitronil nitroxizi pot fi manevrate prin inserţia în structura lor a diferitor fragmente biologic active. Structura radicalilor aminoxil variază în funcţie de dimensiunea ciclului şi natura substituenţilor din ciclu. În cazul nitroxizilor ciclici, în vecinătatea grupei aminoxil se află substituenţi alchilici, frecvent metilici, care prin hiperconjugare cu orbitalul p al electronului neîmperecheat stabilizează radicalul. În cazul nitroxizilor aciclici stabilitatea radicalului este determinată de efectul de conjugare dintre electronii π ai fragmentului aromatic sau ai legăturii duble şi electronii n ai atomului de azot şi electronul neîmperecheat al atomului de oxigen. Reacţiile ce se desfăşoară la nivelul grupei nitronil (NO) sunt considerate procese nedorite, în special pe parcursul sintezei acestor radicali, contribuind la micşorarea randamentului de obţinere. Reacţiile chimice în care se implică radicalii nitroxizi sunt următoarele: de reducere, de oxidare, de disproporţionare, interradicalice, de distrugere fotochimică a grupării nitronil [1-3].

Sinteza radicalilor nitronil nitroxid (Fig.1).

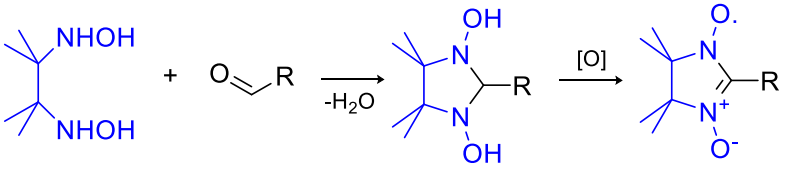


Fig.1. Schema de sinteză a radicalilor nitronil nitroxizi

În conformitate cu strategia de sinteză au fost obţinuţi 2 radicali nitronil nitroxizi cu potenţial antitumoral prin 4 etape, care se rezumă la obţinerea semicarbazonelor, ciclizarea acestora, generând fragmentul pirazolic şi gruparea aldehidă prin aplicarea reacţiei *Welsmeier-Haak*. Produsul intermediar urmează a fi supus interacţiunii cu *bis*-hidroxilamino-2,3 dimetilbutan. Ultima etapă se rezumă la oxidarea în prezenţa periodatului de sodiu. Paralel sintezei de bază urmează a fi obţinut *bis*-hidroxilamina 2,3-dimetilbutan prin reducere a intermediarului nitroderivat – 2,3-dimetil-2,3-dinitrobutanului. Reducerea 2,3-dimetil-2;3-dinitrobutanului este confirmată prin apariţia benzilor caracteristice grupelor OH şi NH, semnalele cărora sunt poziţionate în regiunea 2400-3100 cm^{-1}.

Reieşind din precusorii 2-acetil piridina (Fig.2) şi 2,6-diacetil piridina (Fig.3) care au condensat cu derivaţii hidrazinici, cu formarea hidrazonelor respective. Aceşti intermediari în condiţii de 0^0C au fost supuşi interacţiunii cu reagentul Welsmeier Haak, generat prin reacţia DMF şi $POCl_3$; ei au condus la formarea ciclului pirazolic şi la apariţia grupării aldehide, la nivelul căreia prin reacţia de condensare cu 2,3-bis(hidroxilamino) 2,3-dimetilbutan conduce la apariţia fragmentului imidazolidinic, la temperatura camerei. Acest fragment asigură generarea grupărilor nitronil nitroxid prin oxidarea în prezenţa periodatului de sodiu, oferind un randament de 18 şi, respectiv, 20%.

Apariţia semnalului intens la valoarea 1100 cm^{-1} afirmă generarea grupării aminoxil (N^+-O^-). Paralel acesteia se identifică şi prezenţa grupărilor metilice prin semnalul 1100, 780 cm^{-1} şi a inelului aromatic la valoarea 1500-1600 cm^{-1}. Aceste demonstraţii confirmă obţinerea radicalilor nitronil nitroxizi şi, respectiv, îndeplinirea scopului urmărit.

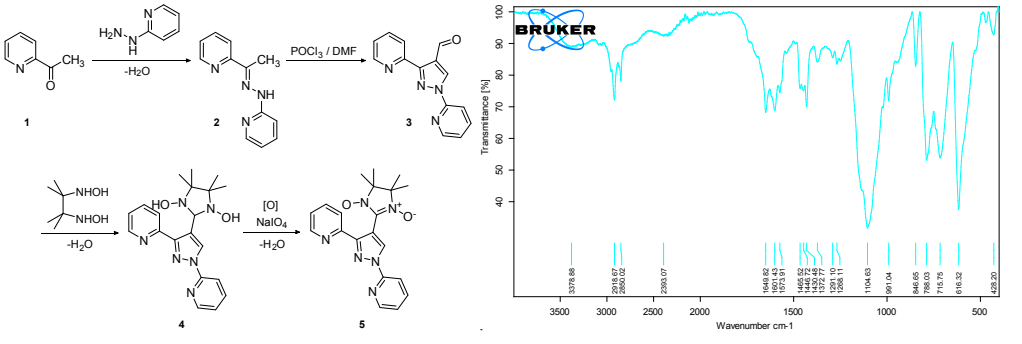


Fig.2. Schema de sinteză şi studiul spectroscopic în domeniul IR al radicalului 1,3-di(piridin-2-il)-pirazol-4-nitronil nitroxid

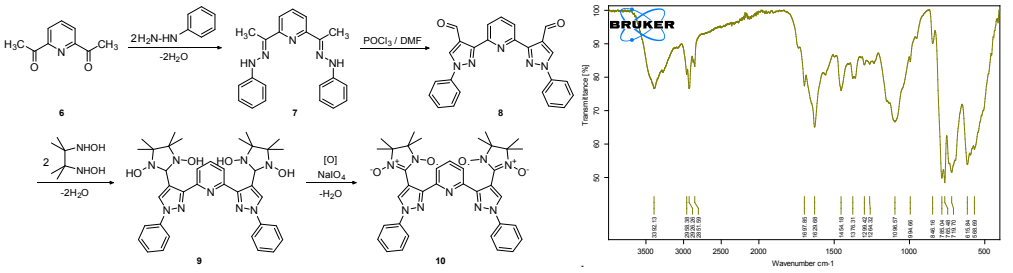


Fig.3. Schema de sinteză şi studiul spectroscopic în domeniul IR al radicalului 3,3'-(piridin-2,6-diil)*bis*(1-fenil-pirazol-4-nitronil nitroxid)

Concluzii

1. Au fost obţinute prin mai multe etape şi caracterizate prin spectroscopia IR două aldehide necitate în literatura de specialitate: 1,3-di(piridin-2-il)-pirazol-4-carbaldehida şi 3,3'-(piridin-2,6-diil)*bis*(1-fenil-pirazol-4-carbaldehida), care au servit drept precursori în sinteza radicalilor de interes.
2. Sinteza radicalilor de interes a fost efectuată cu um randament de 18% pentru forma *mono* şi, respectiv, 20% pentru forma *bis*.

Referinţe:

1. KOKORIN, A. *Nitroxides-theory, experiment and applications*. Croatia, 2012. 436 p. ISBN 978-953-51-0722-4
2. ZHIVKO ZHELEV, EKATERINA GEORGIEVA, DESSISLAVA LAZAROVA, SEVERINA SEMKOVA, ICHIO AOKI, MAYA GULUBOVA, TATSUYA HIGASHI. Redox Imaging" to Distinguish Cells with Different Proliferative Indexes: Superoxide, Hydroperoxides, and Their Ratio as Potential Biomarkers. In: Hindawi, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, no 19. DOI: 10.1155/2019/6373785
3. SOULE, B.P, HYODO, F., MATSUMOTO, K.-I., SIMONE, N.L., COOK, J.A., KRISHNA, M.C., MITCHELL, J.B. The Chemistry and Biology of Nitroxide Compounds. In: *Free Radic. Biol. Med*., 2007, no 42. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.030

Recomandat

***Sergiu CALANCEA**, dr., lector univ.*