

CZU: 547.491.4: 535.371

INVESTIGAREA METODELOR DE SINTEZĂ PENTRU 3-(ANTRACEN-9-IL)-1-(4-IZOTIOCIANATOFENIL)-PROP-2-EN-1-ONĂ

Ana POPUȘOI

Universitatea de Stat din Moldova

Lucrarea prezintă o descriere succintă a izotiocianatochalconelor fluorescente și redă unele metode de obținere a lor. În aspect mai detaliat sunt cercetate metodele de obținere a izotiocianatochalconelor ce conțin fragmentul antracenic. Rezultate bune atestă metoda ce include condensarea 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltioureei cu antracene-9-carbaldehidă, urmată de eliminarea dimetilaminei din chalconele corespunzătoare la tratare cu anhidridă acetică sau cu clorură de acetyl.

Cuvinte-cheie: chalcone, izotiocianatochalcone, antracene-9-carbaldehidă, chalcone fluorescente.

THE INVESTIGATION OF SYNTHESIS METHODS FOR 3-(ANTHRACEN-9-YL)-1-(4-ISOTHIOCYANATOPHENYL)PROP-2-EN-1-ONE

The paper presents a review of the isothiocyanatochalcones fluorescents and their methods of synthesis. Various methods were investigated for obtaining anthracene moiety containing isothiocyanatochalcones. Good results give the method which includes condensation of 3-(4-acetylphenyl)-1,1-dimethylamine with anthracene-9-carbaldehyde flowed by elimination of dimethylamine in the treatment of corresponding chalcones with acetyl anhydride or acetyl chloride.

Keywords: chalcone, isothiocyanatochalcone, anthracene-9-carbaldehyde, fluorescent chalcones.

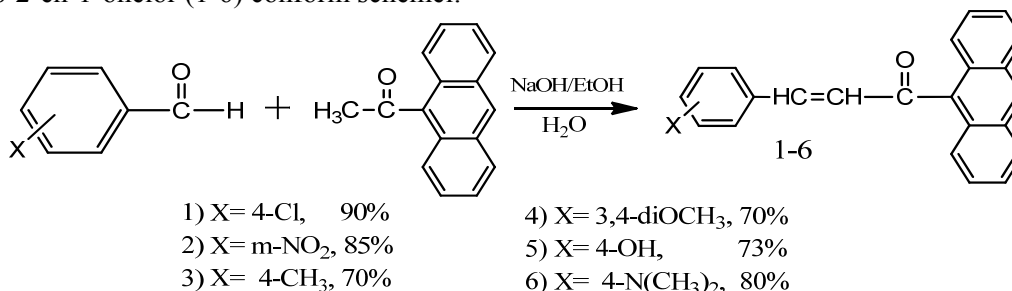
Introducere

În ultimii ani urmărim o incidență tot mai mare a infecțiilor microbiene cauzate de diverse bacterii care conduc la crearea microorganismelor multirezistente. Aproape toate aceste infecții afectează frecvent persoanele cu imunitate scăzută, pacienții cu afecțiuni maligne și beneficiarii de transplant. Numărul sporit al deceselor din cauza unor maladii grave impune o necesitate categorică de a găsi noi compuși biologic activi pentru a menține și a îmbunătăți în ansamblu gestionarea și prevenirea acestor infecții. Rezultatele investigațiilor citologice cu laser demonstrează utilitatea substanțelor fluorescente drept sensibilizatori. Astfel, fluoresceina și alți produși ce manifestă proprietăți luminescente asigură lezarea selectivă a nucleului sau a membranei celulare și acest fapt asigură strict localizarea unui substrat ce absoarbe selectiv radiația monocromatică. Proprietățile luminescente existente permit utilizarea acestor compuși în terapia fotodinamică a cancerului. O atenție deosebită pentru diagnosticarea cancerului prezintă și derivații chalconici, compuși care prezintă un vast spectru de activități biologice.

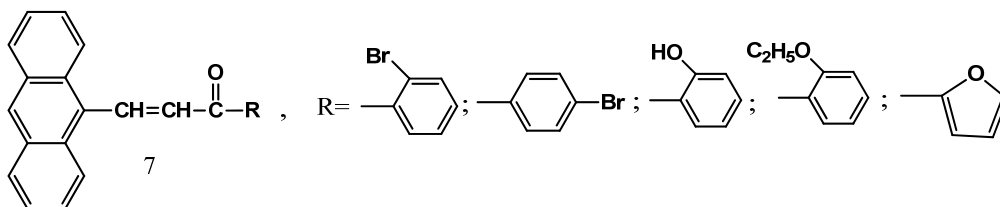
Chalconele cuprind o clasă importantă de produși naturali aparținând familiei flavonoidelor, care prezintă activități biologice ca antiinflamatoare [1], antibacteriene [2], antioxidante [3], antimalarie [4] și anticancer [5]. Datorită faptului că chalconele se găsesc în plante și ușor pot fi sintetizate, această clasă de compuși a trezit un mare interes pentru posibile utilizări terapeutice. Ele sunt, de asemenea, eficiente *in vivo* ca celule proliferante, inhibitori și ca agenți de chimioprevenire [6].

Extinderea domeniului de utilizare a pigmentilor luminiferi în elaborarea laserului color, a tehnicii de fotografiere și de fotocopiare în crearea elementelor de memorie și de înregistrare pentru calculatoare, precum și la marcarea proteinelor în vederea descifrării structurii celulare, a condus la intensificarea cercetărilor în domeniul chalconelor fluorescente [7,8].

Investigațiile literare [9] indică o modalitate de obținere a derivaților chalconici de tipul 3-(antracene-9-il)-1-fenilprop-2-en-1-onelor (1-6) conform schemei:



Chalconele **1-6** au fost obținute prin reacțiile de condensare în mediul bazic a 1-(antracen-9-il)etanonei cu diferite benzaldehide substituite. Compușii obținuți sunt folosiți pentru sinteza unor sulfonamide – compuși care posedă diferite proprietăți farmacologice mai avansate comparativ cu produșii **1-6**. Se cunosc o serie de derivați ai 3-(antracen-9-il)-1-fenilprop-2-en-1-onei cu structura E și Z:



Partea experimentală

1. Reactivi și metode de cercetare

Toți reactivii și solvenții utilizați au fost de puritate analitică, procurați de la firma „Aldrich”. Structura produșilor a fost demonstrată cu ajutorul spectroscopiei de Rezonanță Magnetică Nucleară (RMN) ^1H și ^{13}C efectuată la temperatura camerei utilizând spectrometrul Bruker DRX-400. Toate datele (^1H , ^{13}C) sunt prezentate în ppm față de SiMe_4 . În calitate de solvent a fost utilizat dimetilsulfoxidul, DMSO-d_6 .

2. Procedee de sinteză

Sinteza 3-(4-(3-(antracen-9-il)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltioureei (**8**)

La soluția formată din 2,22 g (0,01 mol) 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltiouree (b) și 6 ml dimetilformamidă se adaugă la agitare 1 g (0,02 mol) hidroxid de potasiu, dizolvat în 4 ml etanol, apoi se adaugă în rate soluția de 2,47 g (0,012 mol) de antracen-9-carbaldehidă (a) în 4 ml de dimetilformamidă, la temperatura de 5-10°C. Amestecul reactant se lasă la temperatura camerei timp de 24 h, apoi soluția se filtrează de impurități și se acidulează cu acid clorhidric până la mediul slab acid (pH=6). Se obțin 3,4 g (83%) de tioureidochalconă (**8**) cu p.t.=169-170°C. R_f = 0,31 (eluent benzen:acetonă 2:1). Spectrul ^1H -RMN (DMSO-d_6), ppm: 3.03 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.30 (s, 6 H, $\text{SCN}(\text{CH}_3)_2$), 6.74-8.07 (m, 15H, antracen, $-\text{C}_6\text{H}_4$ și $=\text{CH}$), 9.29 (s, 1H, NH). Spectrul ^{13}C -RMN (DMSO-d_6), ppm: 187.82 (C=O), 181.39 (C=S), 152.40 (C-N), 146.60 ($-\text{C}_6\text{H}_4-\underline{\text{CH}}=$), 140.14, 135.67, 131.83, 129.24, 128.79, 131.11, 125.84, 122.62, 41.65, 41.67, 40.66, 40.45.

Obținerea 3-(antracen-9-il)-1-(4-izotiocianatofenil)-prop-2-en-1-onei (**9**)

a) Într-un balon prevăzut cu refrigerent cu reflux continuu se introduce amestecul format din 0,41 g (0,001 mol) 3-(4-(3-(antracen-9-il)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltiouree (**8**) și 0,12 g (0,001 mol) de clorură de acetyl. Amestecul se încălzește timp de 6 ore în cloroform la 60°C. Sfârșitul reacției se determină cu ajutorul cromatografiei în strat subțire după consumul tioureidochalconei (**8**). Izotiocianatochalcona (**9**) se extrage cu cloroform și se usucă cu sulfat de sodiu anhidru. După răcire și recristalizare se obțin 0,29 g (80%) de produs (**9**). 3-(Antracen-9-il)-1-(4-izotiocianatofenil)-prop-2-en-1-ona (**9**) prezintă cristale de culoare oranj cu p.t 145-147°C. R_f = 0,5 (eluent benzen:acetonă 3:1).

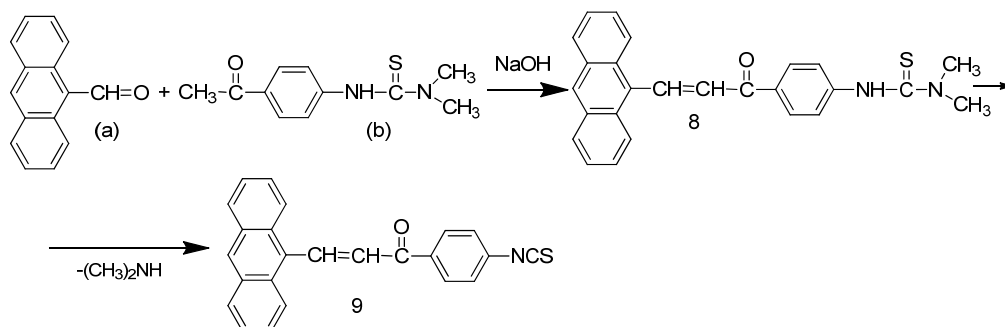
b) Într-un balon prevăzut cu refrigerent cu reflux continuu se introduce amestecul format din 0,41 g (0,001 mol) 3-(4-(3-(antracen-9-il)acriloil)fenil)-1,1-dimetiltiouree (**8**) și 0,10 g (0,001 mol) de anhidridă acetică. Amestecul se încălzește timp de 4 ore în cloroform la 60°C. Sfârșitul reacției se determină cromatografic. După neutralizare, separare și uscare din stratul organic se distilează solvenții, apoi produsul se purifică cromatografic pe coloană cu silicagel. Se obțin 0,34 g izotiocianatochalconă (**9**) cu p.t =146-147°C. Randamentul constituie 94%. Caracteristicile izotiocianatochalconei (**9**) coincid cu produsul final obținut prin metoda a). Spectrul ^1H -NMR (DMSO-d_6), ppm: 8.19-7.39 (9H, antracen), 7.14-7.44 (4H, benzenol), 8.09-7.56 (2H, $\text{CH}=\text{CH}$). Spectrul ^{13}C NMR (DMSO-d_6), ppm: 180.2 (C=O), 176.92 (C=S), 145.4 ($\underline{\text{CH}}=\text{CH}$), 137.8 (Ar-NCS), 137.3 (Ar-C=O), 121 ($\text{CH}=\underline{\text{CH}}$), 133.4, 131.2, 128.8, 125.9, 121.5.

Rezultate și discuții

Investigațiile recente redau o amplă informație despre derivații chalconici ce manifestă proprietăți fluorescente [11]. S-a constatat că proprietățile fluorescente ale unor chalcone pot fi influențate de poziția diferiților substituenți din inelul benzenic. Este cunoscut faptul că grupările donore de electroni și sistemele π -conjugate sporesc proprietățile fluorescente ale derivaților chalconici [12].

Studiul de față a fost axat pe influența sistemului π -conjugat existent în fragmentul antracenic asupra proprietăților fluorescente ale derivaților chalconici sintetizați.

Izotiociantochalconele fluorescente și metodele de obținere a lor au prezentat interes, deoarece acestea sunt cercetate insuficient [13,14]. Dawei Huang și colaboratorii săi propun sinteza unor derivați chalconici ai antracen-9-carbaldehidei care posedă proprietăți fluorescente [15]. Într-o varietate de structuri produse vizate, prin introducerea unor substituenți în inelul aromatic, potențial responsabili de activitatea luminiferă, prin cercetările de față au fost optimizate unele metode de obținere a chalconelor cu grupe NHCS sau NCS, pornind de la antracen-9-carbaldehidă (a) după următoarea schemă:



Condensarea aldehidei (a) cu acetofenonă (b) a fost realizată variind condițiile de sinteză. Cercetările selective au demonstrat că varianta cea mai favorabilă este metoda cu cataliză bazică. Astfel, la tratarea antracen-9-carbaldehidei (a) s-a obținut propenona aromatică cu grupări $-\text{NHCSN}(\text{CH}_3)_2$ (8), care la tratare termică sau în prezență de agenți cu caracter acid ($(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, CH_3COCl) elimină dimetilamină, transformându-se în izotiocianatopropenone (9) cu randamente respective de 83-94%.

Pentru 3-(antracen-9-il)-1-(4-izotiocianatofenil)-prop-2-en-1-ona (4) au fost testate proprietățile fluorescente. S-a demonstrat că izotiocianatochalcona obținută manifestă proprietăți fluorescente. De menționat că compusul dat deplasează spectrul de luminescență în domeniul roșu ($\lambda=600-630$ nm) grație prezenței grupelor NCS și $\text{CH}=\text{CH}$ [16].

Concluzii

În prezenta lucrare a fost sintetizată 3-(antracen-9-il)-1-(4-izotiocianatofenil)-prop-2-en-1-ona prin metode noi, randamentul chalconei atingând 83 și, respectiv, 94%. Puritatea și structura compușilor obținuți au fost demonstrate prin metoda cromatografică, precum și prin spectrele RMN ^1H și ^{13}C .

Referințe:

- CHENG, J.H. Synthesis and cytotoxic, anti-inflammatory, and anti-oxidant activities of 2',5'-dialkoxychalcones as cancer chemopreventive agents. In: *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, no.16, p.7270-7276.
- CHIKHALIA, K.H. Design, synthesis and evaluation of novel quinolyl chalcones as antibacterial agents. In: *Arkivoc*, 2008, no.13, p.189-197.
- ZHAN, C. Protective effects of isoliquiritigenin in transient middle cerebral artery occlusion-induced focal cerebral ischemia in rats. In: *Pharmacol. Res.*, 2006, no.53, p.303-309.
- MEI-LIN, Go. Antiplasmodial Chalcones Inhibit Sorbitol-Induced Hemolysis of Plasmodium Falciparum-Infected Erythrocytes. In: *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004, no.48(9), p.3241-3245.
- KAETHIKEYAN, C. Advances in chalcones with anticancer activities. In: *Recent Pat. Anticancer Drug Discov.*, 2015, no.10(1), p.97-115.
- KONENI, V.S., ABDHESH, K. Synthesis and in vitro evaluation of novel coumarin-chalcone hybrids as potential anticancer agents. In: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, no.20, p.7205-7211.
- BOSCORNEA, C., TOMAS, S., HINESCU, L.G., TĂRĂBĂȘANU, C. *Semiconducting Polymers based on Tetraizoindole*, vol. Congr. AMPT-99. Dublin, 1999.
- SAMY, A.H. et al. Photophysical properties laser activity and photoreactivity of heteroaril chalcone. In: *Opt. Laser Tech.*, 2008, no.40, p.528-537.
- AMERA, M.A.R. Synthesis of Some New Heterocyclic Compounds Using Phase Transfer Catalysis Technique (PTC). In: *Raf. Jour. Sci.*, 2008, vol.19, no.1, p.9-17.
- XU, Z., BAI, G., DONG, C. *Spectrochim. Acta. Part A*, 2005, no.62, p.987-990.
- LEE Sung Chan, KANG Nam Young, PARK Sung Jin, YUN Seong Wook. Development of Fluorescent Chalcone Library and its Application in the Discovery of a Mouse Embryonic Stem Cell Probe. In: *Chemical Communications*, 2012, no.48, p.6681-6683.

12. SUWUNWONG, Th., CHANTRAPROMMA, S. et al. Influence of thiomethoxy-substituted positions on fluorescence of heteroaryl chalcones derivatives. In: *Chemical Papers*, 2011, no.65 (6), p.890-897.
13. DRUZILLA, M. and KRISTIAN, P. Isothiocyanates and their synthetic producers. VII. The synthesis, infrared and ultraviolet absorption spectra of 4-substituted 3'- and 4'-isothiocyanatochalcones. In: *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1970, no.35, p.417-429.
14. EL-NAHASS, M.N., FAYED, T.A. Chalcone isothiocyanate-mesoporous silicates: Selective anchoring and toxic metal ions detection. In: *Sens. Act. B: Chem.*, 2015, no.210, p.56-68.
15. DAWEI, H., ZHUPING, G. et al. A facile fluorescent probe based on anthraldehyde for trace Fe(III) ion determination in neutral aqueous solution. In: *Anal. Methods*, 2015, no.7, p.353-358.
16. VERLAN, V., POPUȘOI, A., BARBĂ, N. Photosensible nanocomposites PEPC/ANA-CH. Preparation technique and some optical properties. In: *Moldavian Journal of the Physical Sciences*, 2012, vol.V(II)4, p.346-353.

Prezentat la 10.10.2016