

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL FARMACIE**

**SINTEZA UNOR NOI COMPUȘI HETEROCICLICI CU
AZOT CU POTENȚIALĂ ACTIVITATE BIOLOGICĂ,
DERIVAȚI DIN SYDNONE ȘI N-ILIDE
REZUMATUL TEZEI DE ABILITARE**



CANDIDAT,
Conferențiar universitar dr. Dumitrescu Denisa–Elena
Universitatea „Ovidius” din Constanța – Facultatea de Farmacie

REZUMAT

Teza de abilitare intitulată „Sinteza unor noi compuși heterociclici cu azot cu potențială activitate biologică, derivați din sydnone și N-ilide” prezintă rezultatele activității științifice pe care am desfășurat-o ulterior obținerii titlului de *Doctor în Chimie*, în anul 2003.

Principalele obiective ale cercetărilor efectuate au fost introducerea unor noi abordări în strategia de sinteză, funcționalizarea prin diverse metode a noilor compuși heterociclici sintetizați, explorarea potențialului aplicativ prin screeningul celor mai atractivi compuși din punct de vedere al proprietăților fizice și fizico-chimice. Heterociclii cu azot prezintă un interes deosebit deoarece structurile heterociclice reprezintă o resursă pentru cercetarea aplicativă în domeniul sintezei organice și al materialelor avansate (inteligente). Heterociclii cu azot reprezintă model structural de bază în mai mult de 60% din medicamentele de sinteză.

Activitatea de cercetare științifică a fost orientată spre trei direcții principale puternic interconectate între ele, evidențiind un puternic caracter inter- și transdisciplinar.

Subcapitolul 1 intitulat „Chimia sydnonelor” este dedicat sydnonelor – o clasă de compuși organici cu structură mezoionică. Una din contribuțiile importante la chimia sydnonelor este reacția de iodurare a inelului sydnonic cu monoclorură de iod. Studiul asupra reacției de iodurare a sydnonelor cu ICl a demonstrat că viteza de reacție este influențată de natura și de efectele sterice ale substituenților din inelul sydnonic. S-au mai sintetizat 4-cloro- și 4-bromosydnone utilizând clorul și bromul molecular ca agent de halogenare.

Studiile efectuate au inclus și investigarea proprietăților fizico-chimice ale sydnonelor și 4-halogenosydnonelor. Cu ajutorul spectroscopiei RMN s-au investigat structura 4-iodosydnonelor, precum și legăturile lor de hidrogen și de halogen. Folosind tehnica ^{13}C -RMN în soluție s-a stabilit că 4-iodosydnonele se numără printre donorii cei mai puternici de legătură de halogen. Un alt aspect structural evidențiat de tehnica de rezonanță magnetică nucleară l-a reprezentat atropizomeria în 3-arilsydnone. O altă metodă de analiză foarte utilă în determinarea structurii și a interacțiunilor intra- și intermoleculare în stare solidă a sydnonelor este difracția de raze X.

Transformările chimice ale grupelor funcționale ale sydnonelor au permis obținerea unor noi derivați ai sydnonelor, care pot conduce ulterior la noi compuși în care inelul sydnonic nu mai este păstrat.

Rezultate interesante s-au obținut prin studiile de stereochemie efectuate asupra N-nitrozo-N-arilglicinelor, care sunt precursori în sinteza sydnonelor.

Subcapitolul 2 intitulat „Reacții de cicloadiție 1,3-dipolară (Reacția Huisgen)” este dedicat reacției de cicloadiție 1,3-dipolară pentru doi dipoli de tip alilic: sydnone și N-ilide heteroaromate. Rezultatele cercetărilor s-au concretizat în mai multe articole publicate în reviste românești și străine cotate ISI.

Una din contribuțiile personale importante în domeniul cicloadițiilor 1,3-dipolare se referă la elaborarea unei metode de sinteză a 5-iodopirazolilor folosind reacția de cicloadiție a 4-iodosydnonelor cu dipolarofili acetilenici. Plecând de la sydnone substituie corespunzător și utilizând reacția de cicloadiție, s-au sintetizat 5-iodo-, 5-cloro- și 5-bromopirazoli având un atom de hidrogen în poziția 5. În cazul pirazolilor nesubstituiți, ca și în cazul 5-halogenopirazolilor, structura a fost confirmată prin difracție de raze X pe monocristal. Datele spectrale $^1\text{H-RMN}$ s-au dovedit utile atât pentru confirmarea structurii, cât și pentru studierea fenomenului de atropizomerie datorat împiedicării rotației libere în jurul legăturii Ar-N din pirazoli.

Pe lângă sinteza propriu-zisă a pirazolilor a fost studiată atât regioselectivitatea cicloadiției 3+2, cât și influența factorilor sterici asupra reactivității în acest tip de reacție.

Un alt domeniu al cercetării îl reprezintă cicloadiția 1,3-dipolară dintre N-ilidele heteroaromate și dipolarofili acetilenici activați. Prin utilizarea acestui tip de reacție s-au putut obține serii de piroli și piroli condensați cu heterociclii aromatici cu azot.

O contribuție deosebită la reacțiile de cicloadiție 1,3-dipolară dintre N-ilide și dipolarofili acetilenici constă în elaborarea unor procedee de lucru mai simple, care au condus la randamente mai bune. Astfel, au fost utilizate reacții de tip multicomponent, reacții efectuate sub acțiunea microundelor și reacții în care solventul (epoxibutan sau epoxipropan) a avut atât rol de reactant, cât și de mediu de reacție.

Este interesant de menționat că, prin reacția dipolarofililor acetilenici cu benzimidazoliu-N-ilidele care au carbocationul substituit cu o grupă CN, în locul pirolo[1,2-a]benzimidazolilor se obțin piroli substituiți. Această reacție constituie o contribuție importantă deoarece este o metodă nouă de sinteză a piroliilor substituiți.

Alte contribuții la chimia N-ilidelor constau în obținerea unor piroli condensați din N-ilide cu dipolarofili acetilenici, în prezența unui agent oxidant, și studiul stereochimiei unor intermediari în obținerea de piroli.

În **Subcapitolul 3**, plecând de la rezultatele obținute în activitatea de cercetare anterioară și de la faptul că legătura de halogen este un subiect de actualitate în chimie, am efectuat studii referitoare la acest tip de legătură. Legătura de halogen a fost studiată în soluție și în stare solidă, subiect la care am început să lucrez acum șase ani. Pentru a evidenția legătura de halogen în stare solidă s-a utilizat difracția de raze X pe monocristal. Pentru a evidenția legătura de halogen în soluție s-a utilizat spectroscopia ^{13}C -RMN a 4-iodosydnonelor și a 5-iodopirazolilor, în prezența unor acceptori de legătură de halogen. Rezultatele obținute atât în soluție cât și în stare solidă au fost de excepție, arătând că 4-iodosydnonele și a 5-iodopirazolii sunt donori puternici de legătură de halogen.

ABSTRACT

The habilitation thesis entitled "*Synthesis of new heterocyclic nitrogen compounds with potential biological activity, derived from sydnone and N-ylides*" presents the results of the scientific activity I carried out after obtaining the title of Doctor of Chemistry, in 2003.

The main objectives of the research were the introduction of new approaches in the synthesis strategy, the functionalization by various methods of new synthesized heterocyclic compounds, and the exploration of the application potential by screening the most attractive compounds in terms of physical and physico-chemical properties. Nitrogen heterocycles are of particular interest because heterocyclic structures are a resource for applied research in the field of organic synthesis and advanced (intelligent) materials. Nitrogen heterocycles are the basic structural model in more than 60% of synthetic drugs.

The scientific research activity was oriented towards three main directions strongly interconnected with each other, highlighting a strong inter- and transdisciplinary character.

Subchapter 1, entitled "Chemistry of sydnones," is dedicated to sydnones - a class of organic compounds with mesoionic structure. One of the important contributions to sydnones chemistry is the iodination reaction of the sydnonic ring with iodine monochloride. The study on the iodination reaction of sydnones with ICl showed that the reaction rate is influenced by the nature and steric effects of the substituents in the sydnonic ring. 4-Chloro- and 4-bromosydnone were also synthesized using chlorine and molecular bromine as the halogenating agent.

The studies also included the investigation of the physicochemical properties of sydnon and 4-halogenosydnon. The structure of 4-iodosydnones, as well as their hydrogen and halogen bonds, were investigated by NMR spectroscopy. Using the ^{13}C -NMR solution, it has been established that 4-iodosydnones are among the strongest halogen binding donors. Another structural aspect highlighted by the nuclear magnetic resonance technique was the atropisomerism in 3-arilsydnone. Another method of analysis that is very useful in determining the structure and inter- and intramolecular interactions in the solid state of sydnones is X-ray diffraction.

Chemical transformations of the sydnone functional groups have made it possible to obtain new sydnones derivatives, which can subsequently lead to new compounds in which the sydnonic ring is no longer stored.

Interesting results were obtained by stereochemistry studies performed on N-nitroso-N-arylglycines, which are precursors in sydnones synthesis.

Subchapter 2 entitled "1,3-Dipolar cycloaddition reactions (Huisgen reaction)" is dedicated to the 1,3-dipole cycloaddition reaction for two allylic dipoles: sydnone and heteroaromatic N-ylides. The research results have been translated into several articles published in Romanian and foreign journals indexed by ISI.

One of the important personal contributions in the field of 1,3-dipolar cycloadditions refers to the elaboration of a method for the synthesis of 5-iodopyrazoles using the cycloaddition reaction of 4-iodosydnones with acetylene dipolarophiles. Starting from appropriately substituted sydnones and using the cycloaddition reaction, 5-iodo-, 5-chloro- and 5-bromopyrazoles were synthesized having a hydrogen atom in position 5. In the case of unsubstituted pyrazoles, as in the case of 5-halogenopyrazoles, the structure was confirmed by monocrystalline X-ray diffraction. $^1\text{H-NMR}$ spectral data proved useful both for confirming the structure and for studying the phenomenon of atropisomerism due to the impediment of free rotation around the Ar-N bond in pyrazoles.

In addition to the actual synthesis of pyrazoles, both the regioselectivity of the 3+2 cycloaddition and the influence of steric factors on reactivity in this type of reaction were studied.

Another area of research is the 1,3-dipolar cycloaddition between heteroaromatic N-ylides and activated acetylenic dipolarophiles. By using this type of reaction, series of pyrroles and pyrroles condensed with aromatic heterocycles with nitrogen could be obtained. A major contribution to the 1,3-dipolar cycloaddition reactions between N-ylides and acetylene dipolarophiles is the development of simpler working processes that have led to better yields. Thus, multicomponent reactions, microwave reactions, and reactions in which the solvent (epoxybutane or epoxypropane) acted as both the reactant and the reaction medium were used.

It is interesting to note that by the reaction of acetylenic dipolarophiles with benzimidazolium-N-ylides having carbocation substituted with a CN group, substituted pyrroles are obtained instead of pyrrolo [1,2-a] benzimidazoles. This reaction is an important contribution as it is a new method of synthesis of substituted pyrroles.

Other contributions to the chemistry of N-ylides consist in obtaining condensed pyrroles from N-ylides with acetylenic dipolarophiles, in the presence of an oxidizing agent, and the study of the stereochemistry of intermediates in the production of pyrroles.

In **Subchapter 3**, starting from the results obtained in the previous research activity and from the fact that the halogen bond is a current issue in chemistry, we conducted studies on this type of bond. The halogen bond has been studied in solution and solid state, a subject I started working on six years previously. Single crystal X-ray diffraction was used to highlight the solid state halogen bond. ^{13}C -NMR spectroscopy of 4-iodosydnonones and 5-iodopyrazoles was used to highlight the halogen bond in solution in the presence of halogen bond acceptors. The results in both solution and solid state were exceptional, showing that 4-iodosydnon and 5-iodopyrazole are strong halogen binding donors.