

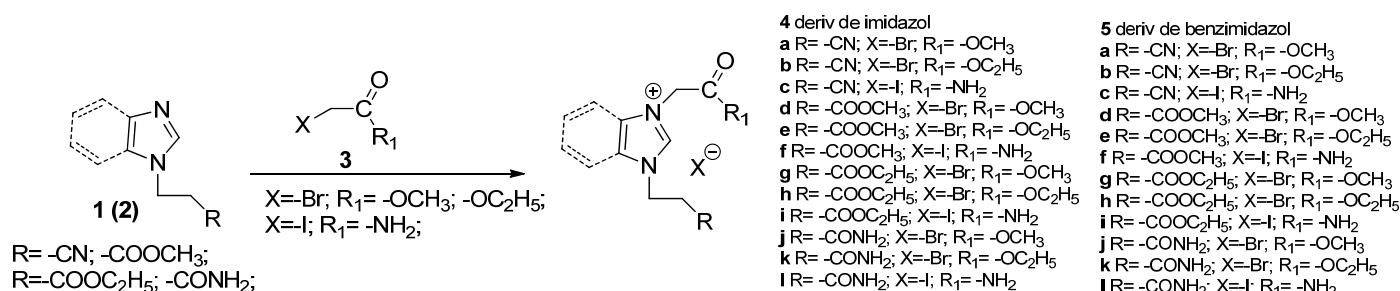
Raport stiintific

privind implementarea proiectului "New imidazole derivatives - from ionic liquids to N-heterocyclic carbenes - with potential practical applications" in perioada ianuarie – decembrie 2012

2012. Stagiul II. Sinteza si analiza structurala a sarurilor de imidazoliu si a cicloaductilor piroloimidazolici. Testarea proprietatilor, analiza structurala si studiul teoretic de fluorescenta pentru compusii sintetizati:

II.1. Sinteza sarurilor de imidazoliu prin reactia de cuaternizare a atomului de N3 a derivatilor de imidazol (obtinuti in stagiul I.1. sau I.2.).

In acest stagiu au fost sintetizate o serie de saruri derivate de la imidazol **4** si benzimidazol **5** prin cuaternizarea derivatilor obtinuti anterior **1 (2)** cu halogenoderivati cu reactivitate marita **3** de tipul halogenoesterilor si halogenoamidelor (bromacetat de metil si etil si respectiv iodacetamida).



Noii derivati de imidazol (respectiv benzimidazol) alchilati in pozitia 3 au fost obtinuti cu randamente bune la foarte bune (intre 80 si 95 %). Principalul dezavantaj al acestor reactii il constituie timpul mare de reactie de 36 ore pentru derivatii de imidazol si 48 ore pentru derivatii de benzimidazol cand se lucreaza in acetona.

In scopul de a reduce timpul de reactie s-au realizat sintezele prin metode neconventionale si anume prin iradiere cu ultrasunete. Utilizarea ultrasunetelor in realizarea acestor sinteze a avut ca principal avantaj reducerea timpului de reactie de la 36 – 48 ore la 30 – 45 minute. De asemenea, in unele cazuri, randamentul reactiilor a fost imbunatatit cu pana la 10 procente.

Sarea de Imidazoliu	Temperatura de topire (°C)	Timpul de reactie		Randamentul (%)	
		Incalzire clasica	Iradiere cu ultrasunete	Incalzire clasica	Iradiere cu ultrasunete
4a	129-130	36 ore	30 minute	82	92
4b	< 30	36 ore	30 minute	85	96
4c	164-166	36 ore	30 minute	78	90
4d	< 30	36 ore	30 minute	92	94
4e	< 30	36 ore	30 minute	95	96
4f	123-125	36 ore	30 minute	90	94
4g	< 30	36 ore	30 minute	96	96

4h	< 30	36 ore	30 minute	94	95
4i	111-113	36 ore	30 minute	91	93
4j	< 30	36 ore	30 minute	95	95
4k	< 30	36 ore	30 minute	95	96
4l	130-132	36 ore	30 minute	92	94
5a	161-163	48 ore	45 minute	80	87
5b	157-158	48 ore	45 minute	86	90
5c	167-169	48 ore	45 minute	88	91
5d	146-148	48 ore	45 minute	86	90
5e	150-152	48 ore	45 minute	88	91
5f	109-110	48 ore	45 minute	80	87
5g	136-137	48 ore	45 minute	89	92
5h	149-150	48 ore	45 minute	92	94
5i	112-113	48 ore	45 minute	82	88
5j	132-134	48 ore	45 minute	96	97
5k	142-143	48 ore	45 minute	96	97
5l	107-108	48 ore	45 minute	95	95

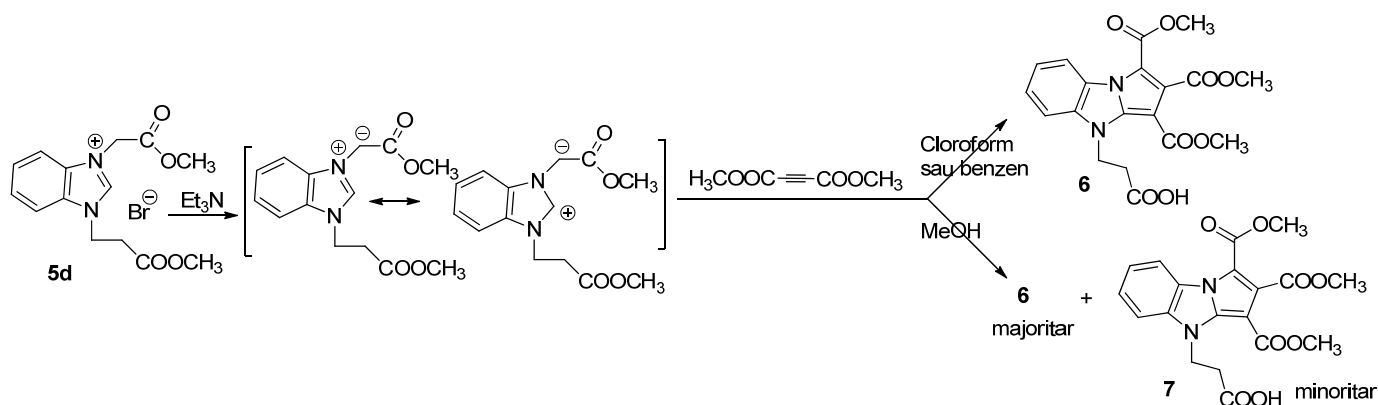
A fost astfel elaborata o noua procedura pentru alchilarea atomului de azot din pozitia 3 a nucleului imidazolic sub actiunea ultrasunetelor, procedura care scurteaza mult timpul de reactie si de asemenea imbunatateste randamentul reactiilor.

Structura derivatilor de imidazol alchilati in pozitia 3 a fost dovedita prin analiza elementala si prin analiza spectrala. Au fost inregistrate si interpretate spectrele IR si RMN pentru toti derivatii de imidazol sintetizati. Structura determinata pe cale spectrala este in deplina concordanta cu structura propusa.

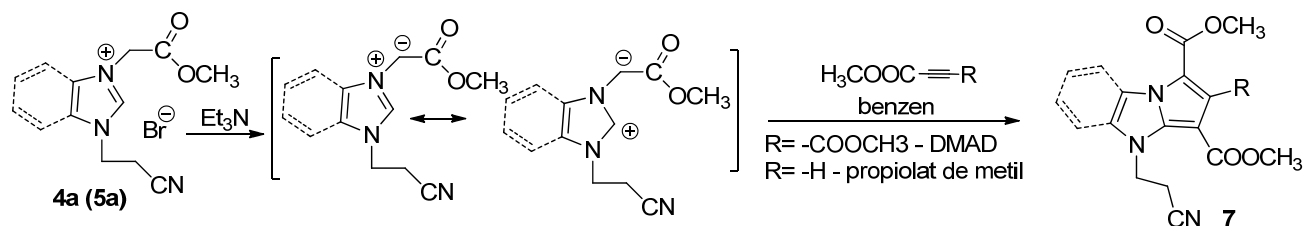
II.2. si II.3. Sinteza cicloaductilor derivati de la sarurile de imidazoliu (obtinute in stagiul II.1.) prin reactii de cicloaditie [3+2] dipolare cu alchine activate prin incalzire pe cale clasica si sub actiunea ultrasunetelor.

In acest stagiul a fost investigata reactia sarii de benzimidazoliu **5d** cu dimetilacetilendicarboxilatul de dimetil (DMAD). Am efectuat mai intai reactia in cloroform, iar produsul de reactie este cicloaductul total aromatizat si in acelasi timp cu gruparea esterica de la azotul 1 hidrolizata **6**.

In scopul de a elucida influenta solventului asupra hidrolizei care are loc, am efectuat aceeasi reactie si in benzen si in metanol. In benzen se obtine numai produsul hidrolizat **6**, in timp ce in metanol pe langa produsul hidrolizat **6** se obtine si produsul nehidrolizat **7**, dar ca produs minoritar.

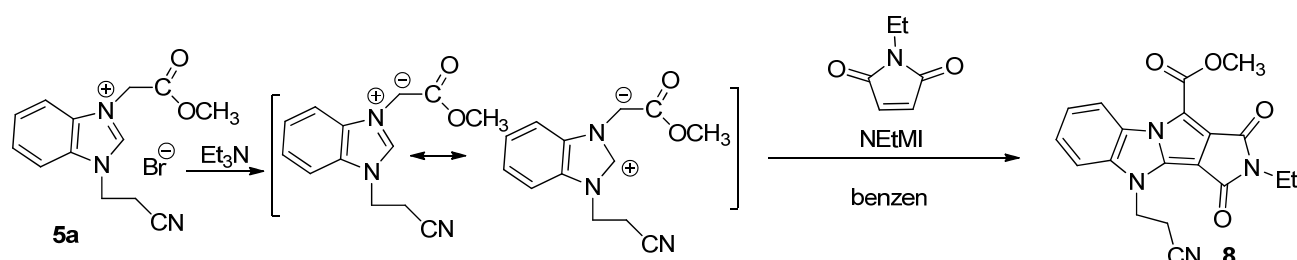


A fost investigata de asemenea reactia sarurilor **4a** si **5a** cu dimetilacetilendicarboxilatul de dimetil (DMAD) si propiolat de metil. In prezent lucram la separarea si identificarea produsilor de reactie.



II.4., II.5. si II.6. Sinteza cicloaductilor derivati de la sarurile de imidazoliu (obtinute in stagiul II.1.) prin reactii de cicloaditie [3+2] dipolare cu alchene activate prin incalzire pe cale clasica si sub actiunea ultrasunetelor studiul comparativ.

A fost investigata reactia sarii **5a** cu N-etilmaleinimida (NEtMI). In prezent lucram la separarea si identificarea produsilor de reactie.



II.7. Studii teoretice referitoare la proprietatile fluorescente si la spectrele de absorbtie a derivatilor piroloimidazolici.

Utilizand calculele mecano-cuantice la nivelul teoriei **(C)PCM TD-DFT** lucram la optimizarea geometriei moleculelor, pentru ca ulterior moleculelor minimize energetice le vor fi determinate spectrele de absorbtie si fluorescanta teoretice si comparate cu cele experimentale. Vom incerca ca in baza calculelor teoretice sa fim capabili sa apreciem daca o molecula prezinta sau nu proprietati fluorescente. Deoarece moleculele sunt mari, calculele mecanocuantice sunt complexe si necesita timp foarte mare.

II.8. Testarea activitatii biologice (posibili factori de crestere) a noilor compusi obtinuti.

In cadrul acestor cercetari, pentru testele de germinatie au fost alese seminte din doua categorii diferite de plante, cu structuri biologice diferite: *Picea abies* (molid) caracterizate prin plante lemnoase cu samanta libera, neinchisa in fruct si *Triticum aestivum* (grau), caracterizate prin plante ierboase cu samanta inchisa in cavitatea ovariana.

In ceea ce priveste concentratiile utilizate pentru testari, au fost utilizate urmatoarele valori: 10^{-3}M , $5 \times 10^{-4}\text{M}$, 10^{-4}M , $5 \times 10^{-5}\text{M}$ si 10^{-5}M .

O prima remarca este ca nu s-au sesizat diferente semnificative in ceea ce priveste numarul de seminte germinate la nici una din probele testate fata de semintele din loturile martor. Concentratiile din domeniul 10^{-3}M – $5 \times 10^{-4}\text{M}$ au efecte toxice, atat asupra hipocotilelor cat si asupra radiculelor, radacinile fiind mai sensibile la actiunea concentratiilor mari.

In cazul determinarilor pe seminte de molid, imidazolul si benzimidazolul au avut actiune diferita: imidazolul avand un efect stimulator nesemnificativ asupra hipocotilelor si puternic inhibitor asupra radiculelor, benzimidazolul avand o comportare opusa inhiband nesemnificativ dezvoltarea hipocotilelor si stimuland radiculele.

Alchilarea atomului de azot din pozitia 1 a imidazolului, atat in cazul imidazolului cat si al benzimidazolului, cu acrilonitril, acrilat de metil sau etil, determina o stimulare a hipocotilelor. Prin cuaternizarea N3 cu bromacetat de metil sau etil a cianoetilimidazolui se obtine o stimulare puternica a alungirii hipocotilelor si o stimulare moderata a radiculelor de molid. In cazul benzimidazolului efectele cuaternizarii sunt nesemnificative. Atunci cand cuaternizarea s-a facut cu iodacetamida, toti compusii obtinuti, indiferent de concentratie, au prezentat efecte puternic inhibitoare ale cresterii – atat la hipocotile, dar mai ales la radicule.

In cazul determinarilor pe seminte de grau atat imidazolul dar mai ales benzimidazolul au avut actiune stimulanta.

Alchilarea atomului de azot din pozitia 1 a imidazolului, in cazul imidazolului cu acrilonitril efectul obtinut este nesemnificativ fata de martor in timp ce la alchilarea cu acrilat de etil si mai ales de metil produsii obtinut au o actiune stimulatorie cu pana la 30% asupra luginii hipocotilelor. In cazul benzimidazolului toti produsii alchilati la N1 au o actiune stimulatorie semnificativa asupra luginii hipocotilelor.

Prin cuaternizarea N3 cu bromacetat de metil sau etil a cianoetilimidazolui se obtine o stimulare puternica a alungirii hipocotilelor. In cazul benzimidazolului efectele cuaternizarii sunt nesemnificative. Atunci cand cuaternizarea s-a facut cu iodacetamida, toti compusii obtinuti, indiferent de concentratie, au prezentat efecte puternic inhibitoare ale cresterii hipocotilelor.

II.9. Structura noilor compusi a fost sau va fi determinata pe cale chimica (analiza elementala) si spectrala (IR, UV-VIS, NMR, MS).

Pagina web a proiectului a fost mutata la adresa: <https://teclu.chem.uaic.ro/moldoveanu/contract-te/>, aici va fi publicat, pana la data de 20.12.2012, raportul final a acestei etape.

II.10. O parte a rezultatelor obtinute au fost organizate si prezentate la o serie de conferinte nationale si internationale dupa cum urmeaza:

1. **C. Moldoveanu**, Ghe. Zbancioc, D. Mantu, I. Mangalagiu: NMR STUDY ON STRUCTURE ELUCIDATION OF NEW IMIDAZOLE LIGANDS The XVII-th International Conference „Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry” (PPMCSC-XVII), Chisinau, 24 - 26 Octombrie **2012**, (Poster **P62**).
2. I. Stoian, P. M. Stiuleac, I. O. Silea, Ghe. Zbancioc, **C. Moldoveanu**, I. Mangalagiu: ULTRASOUND ASSISTED SYNTHESIS OF NEW IMIDAZOLIUM SALTS Zilele Universitatii “Al. I. Cuza-Iasi”, 25 - 26 Octombrie **2012**, (Poster **P29**).
3. **Moldoveanu, C.**; Zbancioc, Ghe.; Maftai, D.; Stoian, I.; Mangalagiu I.: „SYNTHESIS OF NEW IMIDAZOLE DERIVATIVES POSSIBLE IONIC LIQUIDS USING ULTRASOUND IRRADIATION”; XXXII-st Romanian Chemistry Conferance 3-5 october **2012**, Calimanești-Caciulata, Valcea, Romania (Poster presentation P.S.I. 16).
4. **Moldoveanu, C.**; Zbancioc, G.; Antoci, V.; Mangalagiu, I.: „ULTRASOUND ASSISTED SYNTHESIS OF NEW IONIC LIQUIDS IMIDAZOLE BASED” 11th International Conference on Global Research and Education Interacademia 27-30 August 2012, Budapest Hungary. (oral presentation)

5. Zbancioc, G.; **Moldoveanu, C.**; Mantu D.; Mangalagiu, I.: „MICROWAVE ASSISTED SYNTHESIS OF NEW HIGHLY FLUORESCENT PYRROLO-IMIDAZOLE” 11th International Conference on Global Research and Education Interacademia 27-30 August 2012, Budapest Hungary. (poster)
6. Zbancioc, G.; **Moldoveanu, C.**; Stiuleac P. M.; Silea I. O.; Mangalagiu, I.: „SYNTHÈSE DE NOUVEAUX PYRROLO-IMIDAZOLE DERIVES AVEC DES PROPRIÉTÉS DE FLUORESCENCE”; Septieme Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquee 27-29 juin **2012**, Bacau, Roumanie (Poster 25, pp 70).
7. **Moldoveanu, C.**; Zbancioc, G.; Stoian I.; Mangalagiu, I.: „SYNTHÈSE ASSISTÉE PAR ULTRASONS DE NOUVEAUX LIQUIDES IONIQUES DERIVES DE L’IMIDAZOLE”; Septieme Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquee 27-29 juin **2012**, Bacau, Roumanie (Poster 13, pp 47).

Din cele prezentate anterior rezulta ca toate obiectivele propuse pentru aceasta etapa au fost indeplinite sau vor fi indeplinite pana la sfarsitul lunii decembrie 2012 in proportie de 100%.

Director proiect,
Conf. dr. Costel Moldoveanu

