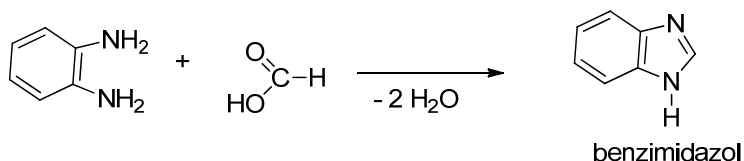


Raport stiintific sintetic

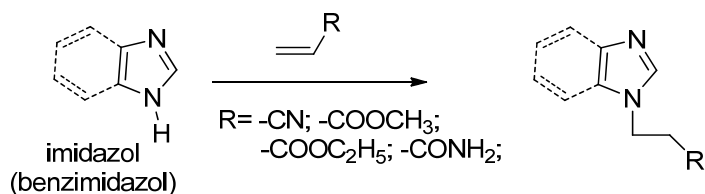
privind implementarea proiectului "New imidazole derivatives - from ionic liquids to N-heterocyclic carbenes - with potential practical applications" in perioada octombrie 2011–decembrie 2013

Stagiul I. Sinteza si analiza structurala a noilor derivați de imidazol N1-alchilați:

În prima fază a fost sintetizat, conform procedurii existente în literatura, benzimidazolul prin condensarea o-fenilendiaminei cu acid formic.



Pentru a realiza alchilarea atomului de azot din poziția 1 a nucleului imidazolic (din imidazol respectiv benzimidazol) am utilizat o adiție de tip Michael a hidrogenului acid din imidazol la derivați funcționali ai acidului acrilic (acrilat de metil, acrilat de etil, acrilonitril si acrilamidă).



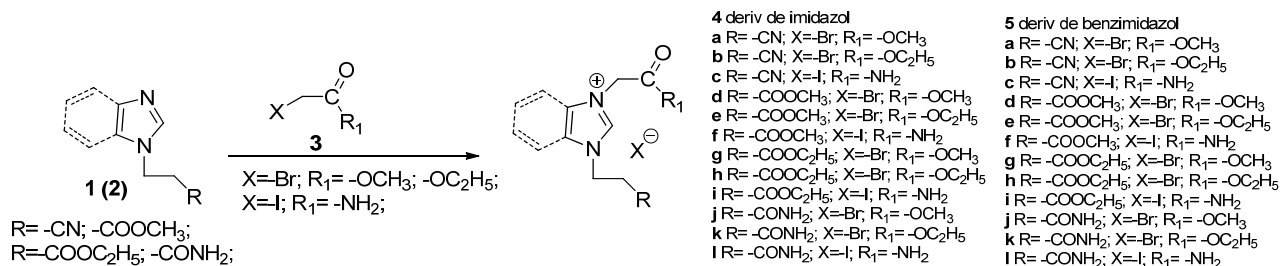
Noii derivați de imidazol (respectiv benzimidazol) alchilați în poziția 1 au fost obținuți cu randamente foarte bune (peste 90 %). Principalul dezavantaj al acestor reacții îl constituie timpul mare de reacție de 30-40 de ore când se lucrează în acetonitril. O scădere a timpului de reacție la 20 – 30 de ore s-a realizat prin înlocuirea acetonitrilului cu toluen.

Tot în scopul de a reduce timpul de reacție s-au realizat sintezele prin metode neconvenționale și anume prin iradiere cu ultrasunete. Utilizarea ultrasunetelor în realizarea acestor sinteze a avut ca principal avantaj reducerea timpului de reacție de la 20 – 30 de ore la 2 – 3 ore. De asemenea randamentul reacțiilor a fost îmbunătățit cu până la 5 procente. A fost astfel elaborată o nouă procedură pentru alchilarea atomului de azot din poziția 1 a nucleului imidazolic sub acțiunea ultrasunetelor, procedură care scurtează mult timpul de reacție și de asemenea îmbunătățește randamentul reacțiilor.

Stagiul II. Sinteza si analiza structurala a sărurilor de imidazoliu si a cicloaductilor piroloimidazolici. Testarea proprietăților, analiza structurala si studiul teoretic de fluorescența pentru compușii sintetizați:

II.1. Sinteza sărurilor de imidazoliu prin reacția de cuaternizare a atomului de N3 a derivaților de imidazol (obținuți în stagiul I.1. sau I.2.).

În acest stadiu au fost sintetizate o serie de săruri derivate de la imidazol **4** și benzimidazol **5** prin cuaternizarea derivaților obținuți anterior **1** (**2**) cu halogenoderivați cu reactivitate mărită **3** de tipul halogenoesterilor și halogenoamidelor (bromacetat de metil și etil și respectiv iodacetamida).



Noii derivați de imidazol (respectiv benzimidazol) alchilați în poziția 3 au fost obținuți cu randamente bune la foarte bune (între 80 și 95 %). Principalul dezavantaj al acestor reacții îl constituie timpul mare de reacție de 36 ore pentru derivații de imidazol și 48 ore pentru derivații de benzimidazol când se lucrează în acetona.

Cu scopul de a reduce timpul de reacție s-au realizat sintezele prin metode neconvenționale și anume prin iradiere cu ultrasunete. Utilizarea ultrasunetelor în realizarea acestor sinteze a avut ca principal avantaj reducerea timpului de reacție de la 36 – 48 ore la 30 – 45 minute. De asemenea, în unele cazuri, randamentul reacțiilor a fost îmbunătățit cu până la 10 procente.

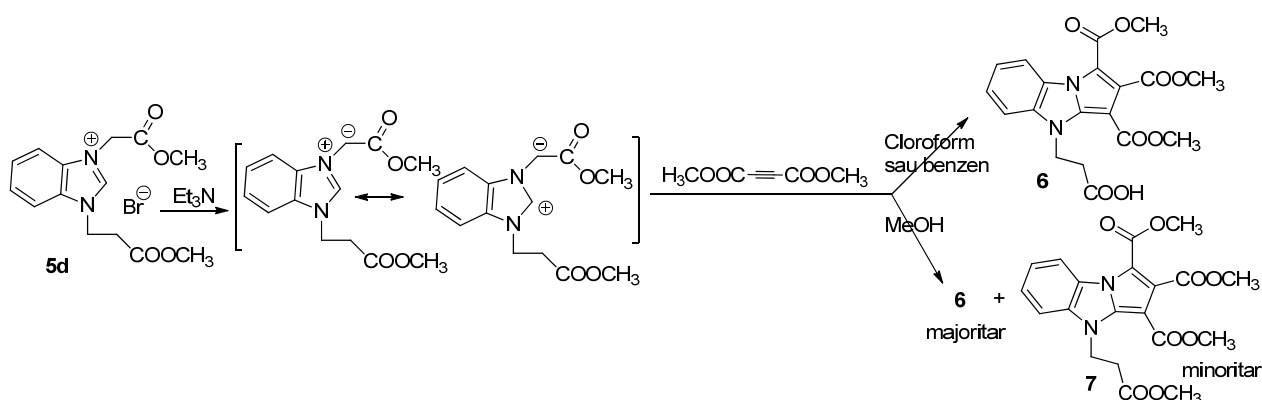
Sarea de Imidazoliu	Temperatura de topire (°C)	Timpul de reacție		Randamentul (%)	
		Încalzire clasică	Iradiere cu ultrasunete	Încalzire clasică	Iradiere cu ultrasunete
4a	129-130	36 ore	30 minute	82	92
4b	< 30	36 ore	30 minute	85	96
4c	164-166	36 ore	30 minute	78	90
4d	< 30	36 ore	30 minute	92	94
4e	< 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 poziția 3 a nucleului imidazolic sub acțiunea ultrasunetelor, procedura care scurtează mult timpul de reacție și de asemenea îmbunătățește randamentul reacțiilor.

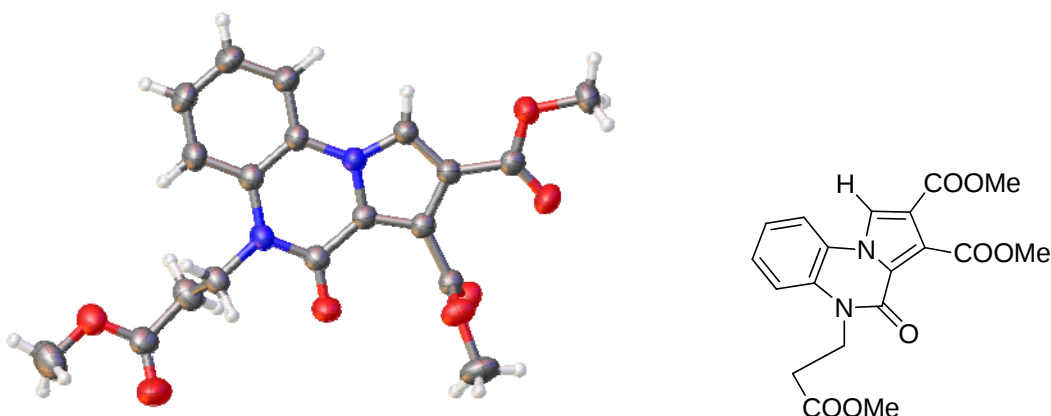
II.2., II.3., II.4., II.5. și II.6. Sinteza cicloaducților derivați de la sărurile de imidazoliu (obținute în stagiul II.1.) prin reacții de cicloadiție [3+2] dipolare cu alchine și alchene activate.

În acest stadiu a fost investigată reacția sării de benzimidazoliu **5d** cu dimetilacetilendicarboxilatul de dimetil (DMAD). Am efectuat mai întâi reacția în cloroform, iar produsul de reacție, în baza analizei spectrelor RMN am presupus a fi produsul de cicloadiție total aromatizat, dar în același timp cu gruparea esterică de la azotul 1 hidrolizată, **6**.

Cu scopul de a elucida influența solventului asupra hidrolizei care am presupus că are loc, am efectuat aceeași reacție și în benzen și în metanol. În benzen se obține numai produsul hidrolizat **6**, în timp ce în metanol pe lângă produsul hidrolizat **6** se obține și produsul nehidrolizat **7**, dar ca produs minoritar.



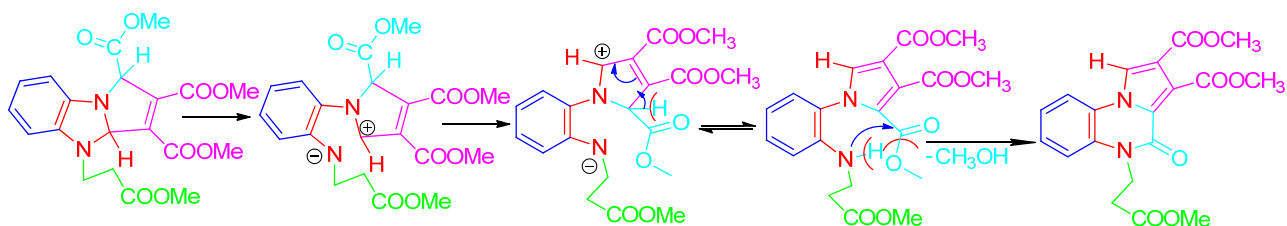
Recent, ca urmare a faptului că am avut acces la un difractometru cu raze X, am reușit să determinăm cu exactitate structura compusului **6** care s-a dovedit a fi următoarea:



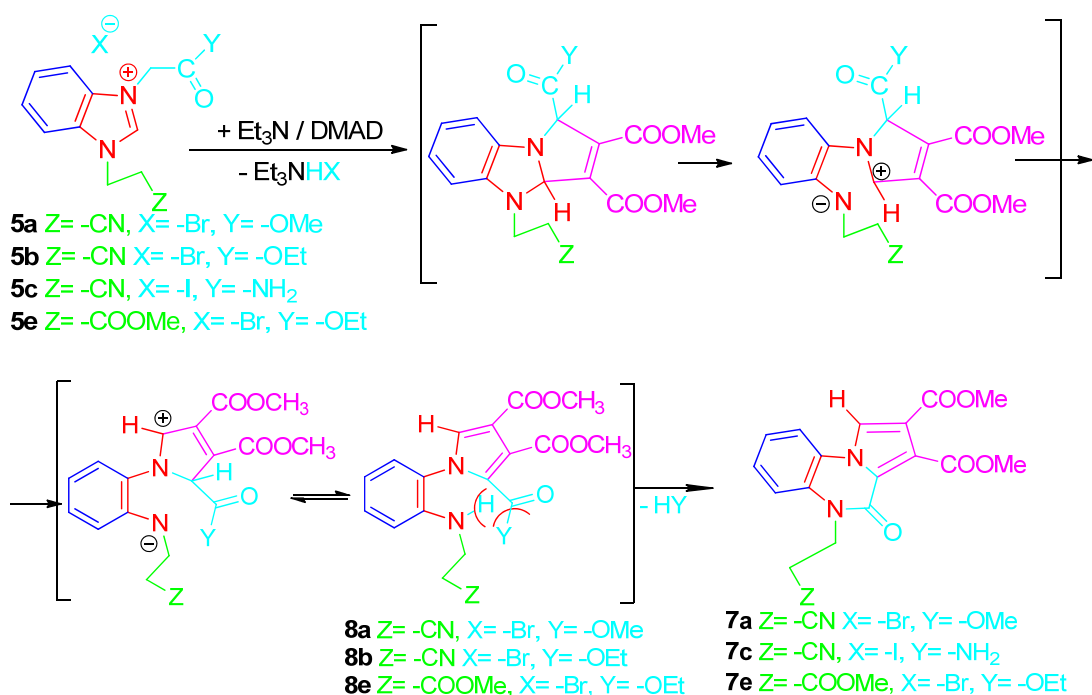
O reanaliză a spectrelor de RMN a stabilit că semnalele protonilor și a atomilor de carbon din spectre sunt în concordanță cu structura propusă.

Structura compusului **6** fiind stabilită cu exactitate ne-am pus problema mecanismului reacției prin care se obține acest compus. Am presupus că în urma reacției de cicloadiție rezultă un derivat imidazo-dihidropirolitic instabil, cu tendință de aromatizare a ciclului pirolitic. În decursul procesului de aromatizare are loc deschiderea ciclului imidazolic, aromatizarea ciclului pirolitic prin tautomerie,

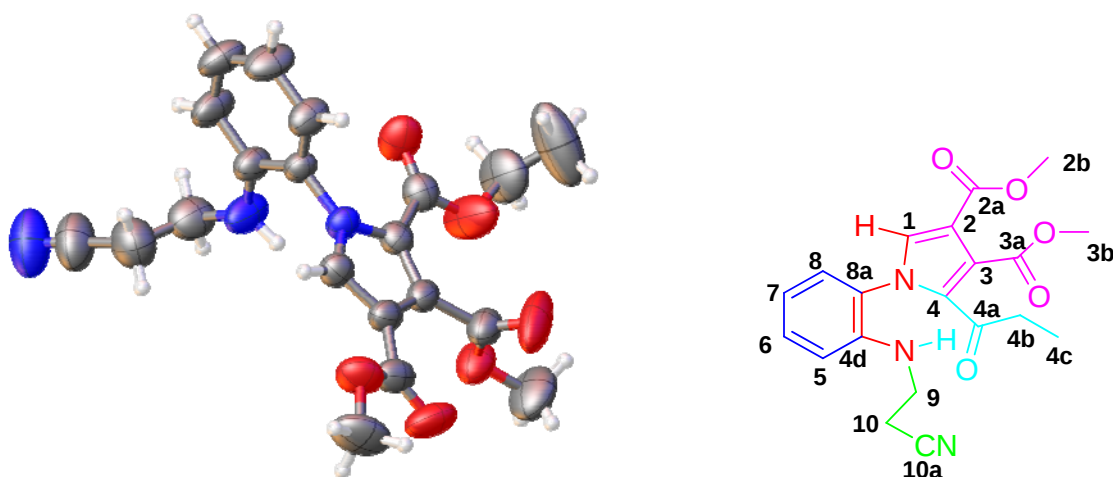
apoi o rotire a ciclului pirolitic cu 180 de grade în jurul legăturii N3-C4 din ciclul imidazolic initial. În final are loc închiderea unui nou ciclu de 6 atomi prin eliminarea unei molecule de metanol.



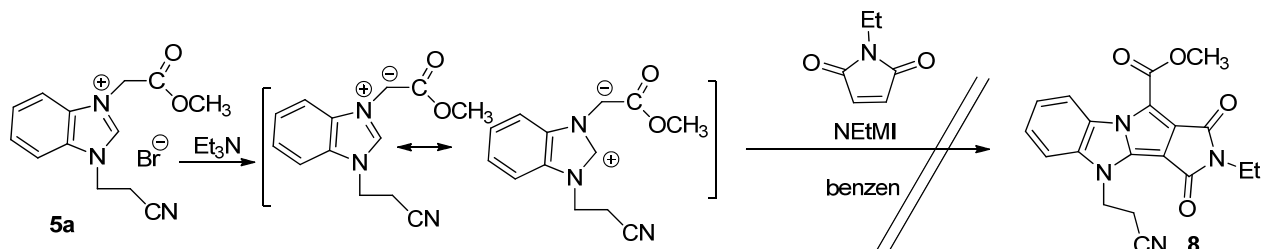
În vederea confirmării mecanismului propus a fost investigată de asemenea reacția sărurilor **5a**, **5b**, **5c** și **5e** cu dimetilacetilendicarboxilatul de dimetil (DMAD):



În cazul sărurilor **5a** și **5e** au fost identificați și izolați atât produșii ciclizați **7a** și **7e** cât și produșii cu inelul pirolitic aromatizat, dar cu ciclul imidazolic deschis **8a** și **8e**. În cazul sării **5c** a fost izolat doar produsul ciclizat **7c** în timp ce pentru sarea **5b** am izolat doar intermediarul **8b**. Mai mult pentru acest intermediar am reușit să înregistrăm spectrul de raze X, iar structura găsită confirmă structura propusă de noi și implicit confirmă mecanismul propus:



Modul de aromatizare al produsului de cicloadiție (prin deschiderea ciclului pirolic) explică eșecul izolării produșilor de cicloadiție în cazul sărurilor de imidazoliu și chiar al sărurilor de benzimidazoliu în cazul reacției cu alchene activate. Anterior a fost investigată reacția sării **5a** cu N-etilmaleinimida (NEtMI). Din păcate încercările de separarea și identificare a produșilor de reacție au eșuat.



II.7. Studii teoretice referitoare la proprietățile fluorescente și la spectrele de absorbție a derivaților pirolimidazolici.

Având în vedere elucidarea structurii compușilor de cicloadiție, am reluat calculele mecano-cuantice la nivelul teoriei **(C)PCM TD-DFT** în vederea optimizării geometriei moleculelor, pentru ca ulterior moleculelor minimizate energetic le vor fi determinate spectrele de absorbție și fluorescența teoretică și comparate cu cele experimentale. Vom încerca ca în baza calculelor teoretice să putem aprecia dacă o moleculă prezintă sau nu proprietăți fluorescente. Deoarece moleculele sunt mari, calculele mecano-cuantice sunt complexe și necesită timp foarte mare.

II.8. Testarea activității biologice (posibili factori de creștere) a noilor compuși obținuți.

În cadrul acestor cercetări, pentru testele de germinare au fost alese semințe din două categorii diferite de plante, cu structuri biologice diferite: *Picea abies* (molid) caracterizate prin plante lemnoase cu samantă liberă, neînchisă în fruct și *Triticum aestivum* (grâu), caracterizate prin plante ierboase cu samantă închisă în cavitatea ovariană.

În ceea ce privește concentrațiile utilizate pentru testări, au fost utilizate următoarele valori: 10^{-3}M , $5 \times 10^{-4}\text{M}$, 10^{-4}M , $5 \times 10^{-5}\text{M}$ și 10^{-5}M .

După o primă remarcă, nu s-au sesizat diferențe semnificative în ceea ce privește numărul de semințe germinate la niciuna din probele testate față de semințele din loturile martor. Concentrațiile din domeniul 10^{-3}M – $5 \times 10^{-4}\text{M}$ au efecte toxice, atât asupra hipocotilelor cât și asupra rădăcinilor, rădăcinile fiind mai sensibile la acțiunea concentrațiilor mari.

În cazul determinărilor pe semințe de molid, imidazolul și benzimidazolul au avut acțiune diferită: imidazolul având un efect stimulator nesemnificativ asupra hipocotilelor și puternic inhibitor asupra rădăcinilor, benzimidazolul având o comportare opusă, inhibând nesemnificativ dezvoltarea hipocotilelor și stimulând rădăcinile.

Alchilarea atomului de azot din poziția 1 a imidazolului, atât în cazul imidazolului cât și al benzimidazolului, cu acrilonitril, acrilat de metil sau etil, determină o stimulare a hipocotilelor. Prin cuaternizarea N3 cu bromacetat de metil sau etil a cianoetilimidazolului se obține o stimulare puternică a alungirii hipocotilelor și o stimulare moderată a rădăcinilor de molid. În cazul benzimidazolului efectele cuaternizării sunt nesemnificative. Atunci când cuaternizarea s-a realizat

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.

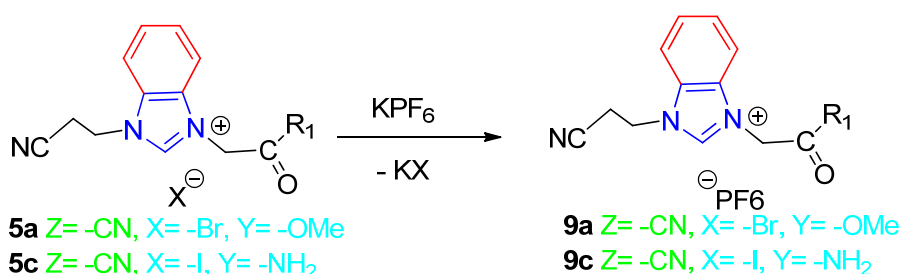
Alchilarea atomului de azot din pozitia 1 a imidazolului, in cazul imidazolului cu acrilonitril efectul obtinut este nesemnificativ fata de martor in timp ce la alchilarea cu acrilat de etil si mai ales de metil produsii obtinuti au o actiune stimulatorie cu pana la 30% asupra lungimii hipocotilelor.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

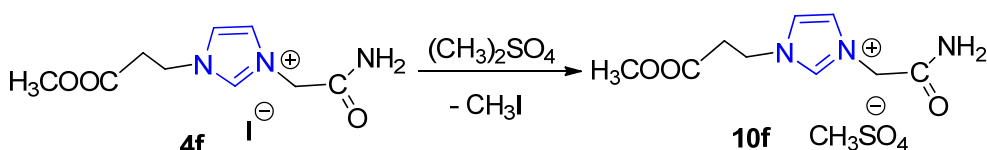
Stagiul III. Sinteza si analiza structurala a hexafluorofosfaților de imidazoliu si a bis-imidazoloderivaților cu brațe alifaticе și aromatice:

III.1. Sinteza de noi hexafluorofosfați de imidazoliu din halogenurile corespunzătoare (obținute în stagiul II.1.) prin metateză cu anioni.

Am realizat reacția sărurilor **5a** și **5c** cu soluție apoasă de KPF₆.



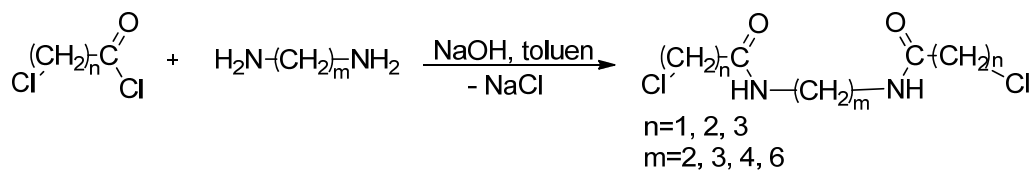
În cazul sării **5c** reacția a decurs cu succes, în cazul sării **5a** am întâmpinat dificultăți în eliminarea bromurii de potasiu formată din mediul de reacție deoarece hexafluorofosfatul **9a** este și el solubil în apă. În vederea eliminării acestui inconvenient am decis să utilizăm altă metodologie pentru metateza cu anioni, o metodologie care să nu necesite utilizarea soluțiilor apoase și în care eliminarea halogenurii să se facă mai ușor. Astfel am decis să aplicăm o metodă găsită în literatură care presupune tratarea halogenurilor de imidazoliu cu dimetil sulfat și am tratat sarea **4f** cu dimetilsulfat. Spectrul RMN al produsului izolat este în concordanță cu structura propusă metilsulfatului **10f**.



În prezent extindem această reacție asupra celorlalte halogenuri de imidazoliu.

III.2. Sinteza spațiatorilor alifatici.

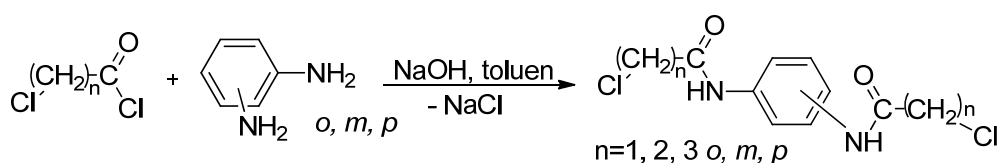
Spațiatorii alifatici au fost obținuți prin reacția clorurilor de cloracil (cloroacetil, cloropropionil și clorobutiril) cu diaminoderivați (1,2-diaminoetan, 1,3-diaminopropan, 1,4-diaminobutan și 1,6-diaminohexan).



Toți compușii au fost sintetizați și caracterizați spectral.

III.3. Sinteza spațiatorilor aromatici.

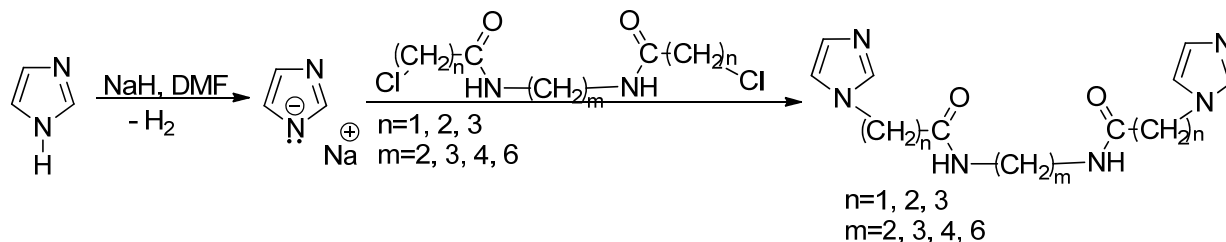
Spațiatorii aromatici au fost obținuți prin reacția clorurilor de cloracil (cloroacetil, cloropropionil și clorobutiril) cu diamine aromatice (*o*-, *m*- și *p*-fenilendiamină).



Toți compușii au fost sintetizați și caracterizați spectral.

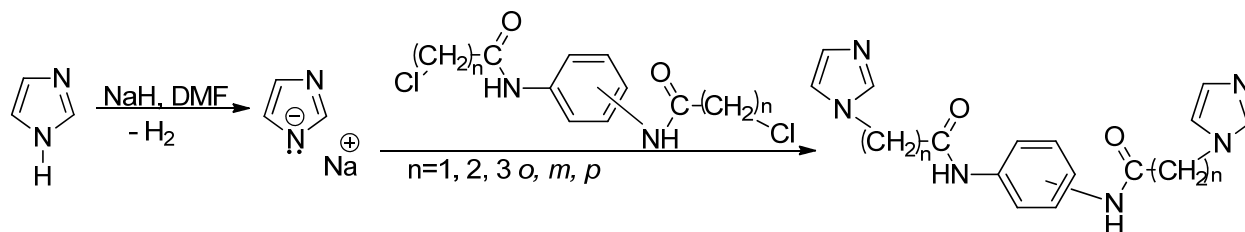
III.4. . Sinteza bis-imidazo derivaților cu spațiatori alifatici

Bis-imidazo derivații cu spațiatori alifatici au fost obținuți prin reacția bis-halogenoderivatilor obținuți în stagiul III.2. cu imidazolat de sodiu.



III.4. . Sinteza bis-imidazo derivaților cu spațiatori aromatici

Bis-imidazo derivații cu spațiatori aromatici vor fi obținuți prin reacția bis-halogenoderivatilor obținuți în stagiul III.3. cu imidazolat de sodiu.



Structura noilor compuși a fost sau va fi determinată pe cale chimică (analiza elementală) și spectrală (IR, UV-VIS, NMR, MS).

Structura compușilor a fost dovedită pentru toți derivații de imidazol sintetizați prin analiză elementală și prin analiză spectrală. Au fost înregistrate și interpretate spectre IR, UV-VIS,

RAMAN, MS, RMN si DRX. Structurile determinate pe cale spectrală sunt în deplină concordanță cu structurile propuse.

Pagina web a proiectului: <https://teclu.chem.uaic.ro/moldoveanu/contract-te/>, a fost actualizată, aici va fi publicat, pana la data de 20.12.2013, raportul final al acestei etape.

O parte a rezultatelor obținute au fost organizate pentru a fi publicate in reviste de specialitate si prezentate la o serie de conferințe naționale si internaționale după cum urmează:

O lucrare acceptata spre publicare:

1. D. Astefanei, N. Buzgar, M. Risca, **C. Moldoveanu**, I. Mangalagiu: „SYNTHESIS, SERS, RAMAN AND FT-IR INVESTIGATION IN CONJUNCTION WITH DFT THEORETICAL SIMULATIONS ON N-(2-CYANOETHYL)-IMIDAZOLE. PART I”; *Revista de Chimie*, **64(x)**, xxx-xxx, **2013**. (ISSN: 0034-7752) accepted.

12 lucrari prezentate la conferinte nationale si internationale:

1. **C. Moldoveanu**, Ghe. Zbancioc, D. Mantu, P. M. Stiuleac, I. O. Silea, I. Mangalagiu SINTEZA DE NOI LICHIDE IONICE CU SCHELET IMIDAZOLIC Zilele Universitatii “Al. I. Cuza-Iasi”, 31 Octombrie - 1 Noiembrie **2013**, (Poster).
2. Ghe. Zbancioc, **C. Moldoveanu**, D. Maftai, V. Antoci, I. Mangalagiu: SINTEZA ȘI ELUCIDAREA STRUCTURII UNOR NOI DERIVATI DE PIRROLO-IMIDAZOL FLUORESCENTI Zilele Universitatii “Al. I. Cuza-Iasi”, 31 Octombrie - 1 Noiembrie **2013**, (Poster).
3. Mantu, D.; **Moldoveanu, C.**; Zbancioc, G.; Antoci, V.; Stoian, I.; Mangalagiu, I.: „Synthesis of new ionic liquids imidazole based” XIV European Symposium on Organic Reactivity ESOR 2013, 1-6 September 2013, Prague, Czech Republic. (poster 69).
4. Zbancioc, G.; Maftai D.; **Moldoveanu, C.**; Zbancioc, A.M.; Tataringa, G.; Mangalagiu, I.: „Synthesis and XRD Structure Elucidation of new Fluorescent Pyrrolo-imidazole” XIV European Symposium on Organic Reactivity ESOR 2013, 1-6 September 2013, Prague, Czech Republic. (poster 137)
5. **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**).
6. 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**).
7. **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 Conference 3-5 october **2012**, Calimanești-Caciulata, Valcea, Romania (Poster presentation P.S.I. 16).
8. **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)
9. 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)
10. Zbancioc, G.; **Moldoveanu, C.**; Stiuleac P. M.; Silea I. O.; Mangalagiu, I.: „SYNTHESIS OF NOUVEAUX PYRROLO-IMIDAZOLE DERIVATES WITH FLUORESCENCE PROPERTIES”;

- Septieme Colloque Franco-Roumain de Chimie Apliquee 27-29 juin **2012**, Bacau, Roumanie (Poster 25, pp 70).
11. **Moldoveanu, C.**; Zbancioc, G.; Stoian I.; Mangalagiu, I.: „SYHNTHESE ASSISTEE PAR ULTRASONS DE NOUVEAUX LIQUIDES IONIQUES DERIVES DE L'IMIDAZOLE”; Septieme Colloque Franco-Roumain de Chimie Apliquee 27-29 juin **2012**, Bacau, Roumanie (Poster 13, pp 47).
 12. **C. Moldoveanu**, D. Astefanei, D. Maftai, Ghe. Zbancioc, I. Stoian, I. Mangalagiu: New imidazole based ionic liquids European Exhibition of Creativity and Innovation EURO INVENT, Iasi 12 - 14 May **2011**, (Innovative Researches **R.29.**). **Diploma of Excellence.**

In prezent lucram la organizarea materialului in vederea publicării a doua articole in reviste de specialitate cotate ISI.

Director proiect,

Conf. dr. Costel Moldoveanu

