

Raport stiintific

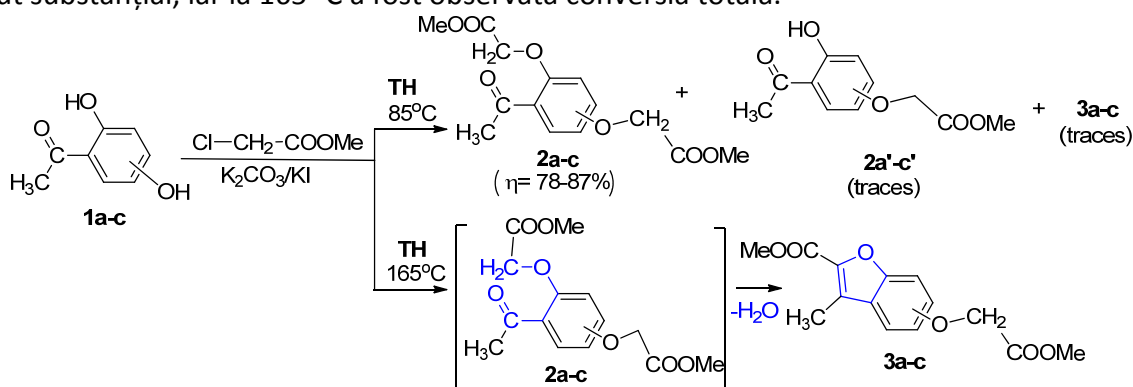
privind implementarea proiectului "Noi structuri polifuncționale azasteroid-mimetice: compuși fluorescenți și biologic activi", Cod: PN-III-P1-1.1-TE-2016-1205 in perioada mai – decembrie 2018

2018. Stagiul I. Sinteza și analiza structurală a unor noi compuși azasteroidici penta- și hexaciclici.

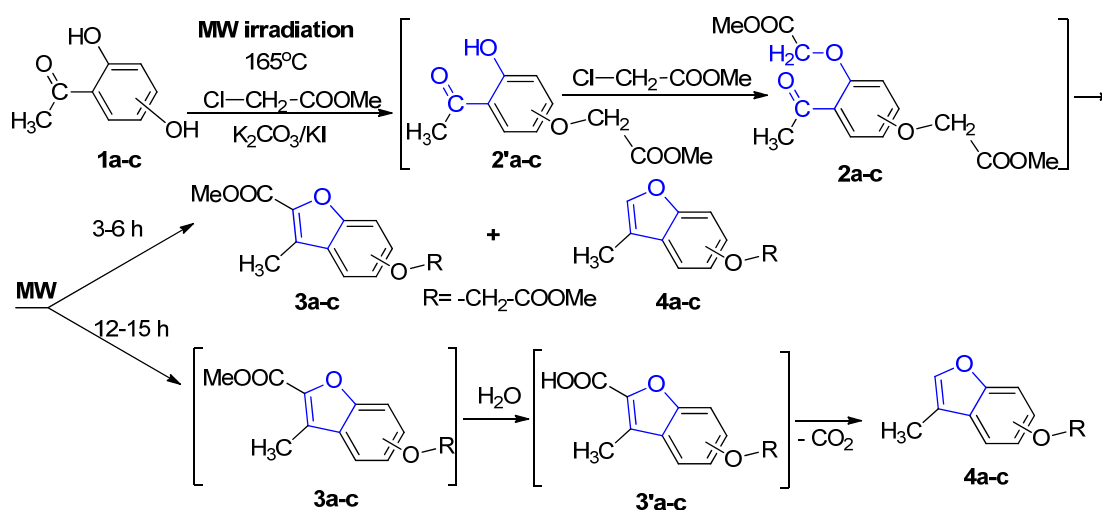
Intr-o prima etapa am incercat sa obtinem noi derivati halogenati cu reactivitate crescuta cu scopul de ai putea utiliza ulterior in reactiile de cuaternizare cu benzo[f]chinolina. Toate acestea cu scopul de a obtine noi compusi cu activitate antimicrobiana si /sau anticanceroasa.

Prima etapa a acestei sinteze a constat in reactia de O-alkilare a dihidroxiacetofenonelor (DHA) si in aceasta etapa s-a observat un comportament interesant. Au fost observate urme ale unui compus fluorescent pe lângă cele două tipuri de compuși obținuți (bis-alkilati **2a-c** și mono-alkilati **2a'-c'**).

Pentru a îmbunătăți randamentele slabe ale derivatilor DHA bisalchilati **2a-c**, am modificat procedura de sinteză prin creșterea temperaturii. Din păcate, randamentul în DHA **2a-c** bis-alkilat a scăzut, dar, în același timp, randamentul compusului fluorescent (care sa dovedit a fi derivatul de ester benzofuran de tip **3**) a crescut substanțial, iar la 165 °C a fost observată conversia totală.



Spre deosebire de conditiile incalzirii clasice, când s-a obținut doar un singur tip de derivat de benzofuran (**3a-c**), reacțiile asistate de microunde au condus la obtinerea fie a unui amestec de derivați de benzofuran, **3a-c** și **4a-c**, fie la un alt tip de derivat de benzofuran (**4a-c**), toate acestea deparanzant de timpul de reacție utilizat.



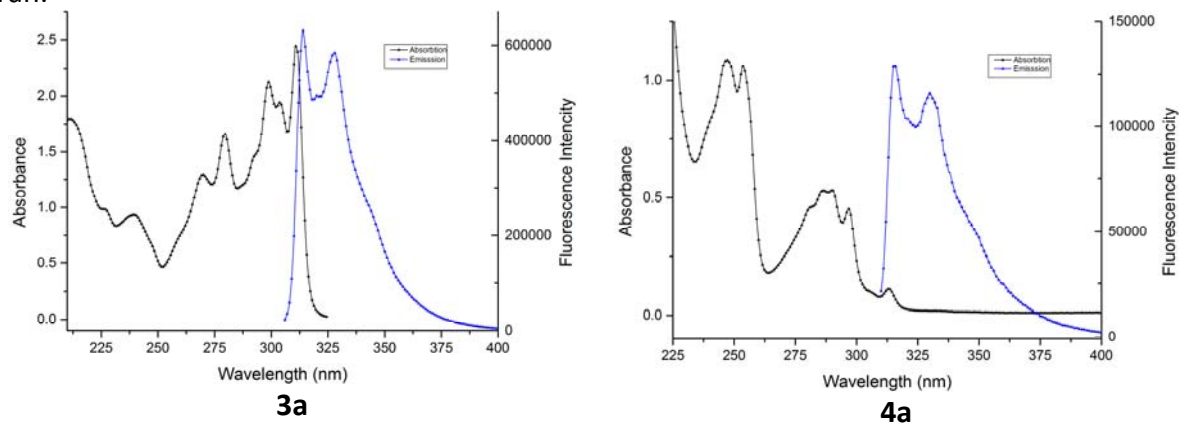
Cele mai bune condiții utilizate pentru efectuarea reacțiilor în condițiile încălzirii termice și prin iradiere cu microunde sunt prezentate în tabelul 1. Prin iradiere la microunde, condițiile optime de reacție au fost găsite la 165 ° C, 17-19 bari.

Tabelul 1. Condițiile optimizate de sinteza a derivatilor de benzofuran (**3a-c** sau/si **4a-c**), sub acțiunea microundelor și în condițiile încălzirii termice.

Compusi	Microunde			Încalzire convențională		
	Timp de reacție, (ore)	Temperatura, °C	Randament, %	Timp de reacție, (ore)	Temperatura, °C	Randament, %
3a	5	165	45	96	165	76
3b	6	165	49	96	165	79
3c	3	165	46	96	165	74
4a	5	165	49	96	165	0
	13		88			
4b	6	165	46	96	165	0
	15		85			
4c	3	165	45	96	165	0
	12		80			

Datele prezentate în tabelul 1 indică faptul că, atunci când reacțiile au fost efectuate în condițiile încălzirii termice, s-a produs o reacție selectivă de ciclocondensare, obținându-se derivații de benzofuran de tipul 3a-c, cu randamente destul de bune (74-79%). Prin iradiere cu microunde, în funcție de timpul de reacție folosit, reacțiile au avut loc în mod diferit. Atunci când iradierea cu microunde a fost efectuată pentru o perioadă scurtă de timp (3-6 ore), s-a obținut un amestec de derivați de benzofuran (**3a-c** și **4a-c**) în proporții aproximativ egale. În timp ce când a fost efectuată iradierea cu microunde pentru o perioadă mai lungă de timp (12-15 ore), s-a obținut un singur tip de derivat de benzofuran (3-metilbenzofuran (**4a-c**)) cu un randament cantitativ similar (aproximativ 95%).

Structurile tuturor noilor compusi sintetizați au fost dovedite fără dubii prin analiza elementală și spectrală (IR, ¹H RMN, ¹³C RMN, experimentele bidimensionale 2D-COSY, 2D-HETCOR (HMQC), 2D-HETCOR (HMBC). Toți derivații de benzofuran studiați au spectre de emisie constând dintr-o bandă structurată situată în regiunea 305-370 nm (Figura 1), toate acestea indicând o structură plană a moleculelor. Poziția benzii este influențată în mod semnificativ de prezența unei grupări carbometoxi din poziția 2 a inelului de benzofuran.



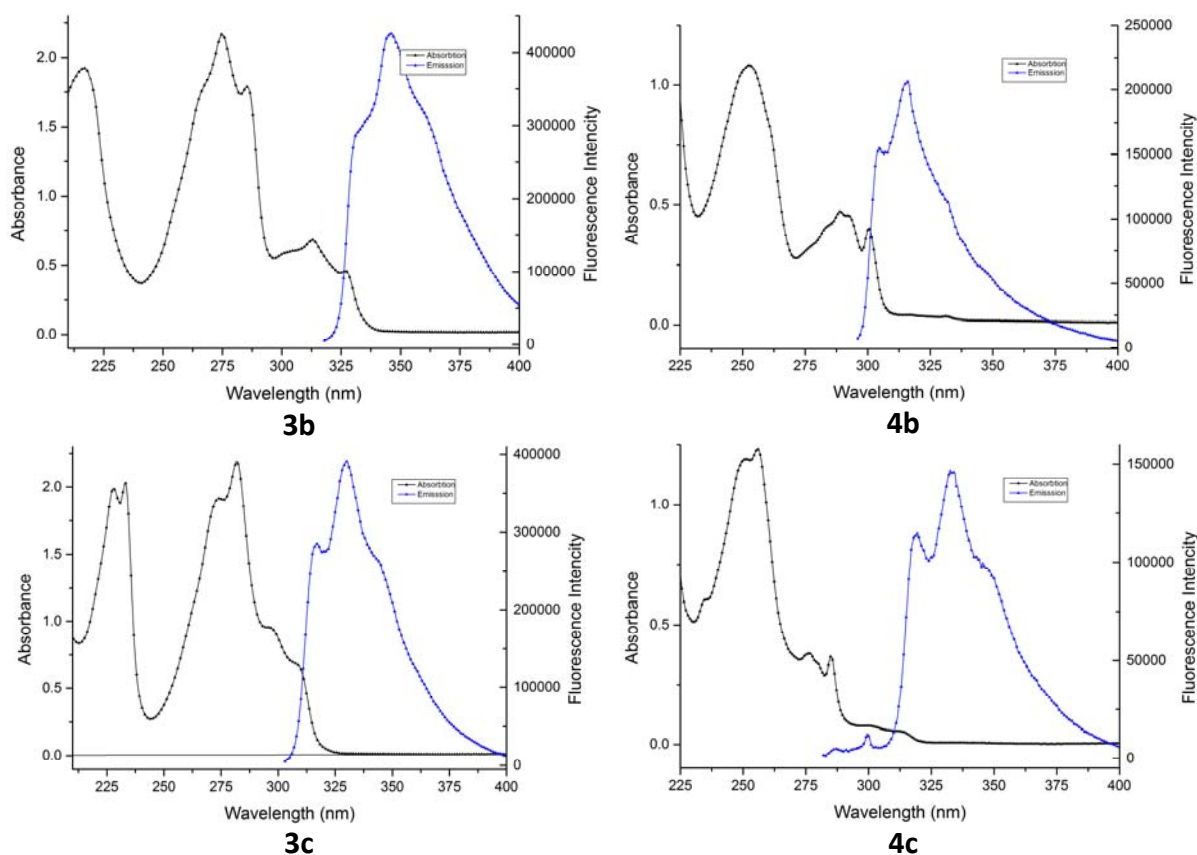


Figura 1. Spectrele de absorbtie si de emisie a derivatilor de benzofuran **3a-c** si **4a-c** in ciclohexan.

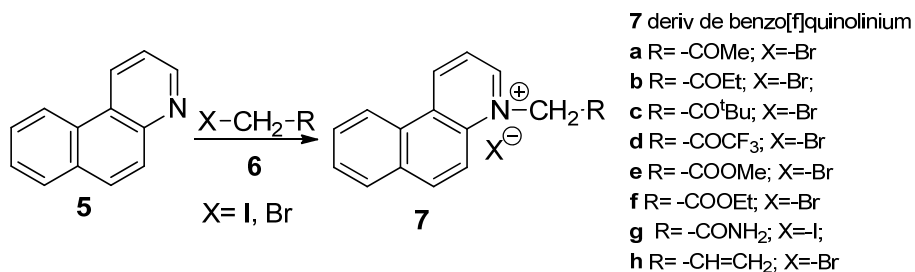
Randamentele cuantice de fluorescență pentru derivatii de benzofuran sunt dependente de prezența unei grupări carbometoxi din pozitia 2 a nucleului de benzofuran. După cum se observă în Tabelul 2, compușii **3a-c** au un randamente cuantice ridicate cuprinse între 41-55%, în timp ce compușii **4a-c** au valori moderate ale randamentului cuantic cuprinse între 17-20%.

Tabelul 2. Parametrii de fluorescență: lungimea de undă maximă de emisie (λ_{mem}) si randamentul cuantic de fluorescență pentru compușii **3a-c** și **4a-c** în ciclohexan.

Compuși	λ_{mem} (nm)	Randament cuantic (%)
3a	314.0	49.61
3b	345.5	54.85
3c	330.0	41.58
4a	315.5	18.98
4b	316.0	20.22
4c	333.5	17.18

1.1. Sinteza sarurilor cuaternare de benzo[f]chinolinu.

În acest stadiu au fost sintetizate o serie de saruri derivate de la benzo[f]chinolină **7a-h** prin reacția de cuaternizare cu derivati halogenați cu reactivitate mărită **6** de tipul halogenocetonelor. Sarurile de benzo[f]chinolinu au fost obținute în conformitate cu datele din literatura utilizând sursele clasice de încălzire.



Sarurile corespunzătoare de benzo[f]chinolină au fost obținute cu randamente bune la foarte bune (intre 75 si 90 %). Principalul dezavantaj al acestor reactii il constituie timpul mare de reactie de 96 ore cand se lucreaza in acetona.

1.2. Sinteza sarurilor de cicloimoniu prin metode neconvenționale.

In scopul de a reduce timpul de reactie s-au realizat sintezele prin metode neconventionale si anume prin iradiere cu microunde si respectiv ultrasunete. Utilizarea metodelor neconvenționale de sinteza in realizarea acestor sinteze a avut ca principal avantaj reducerea timpului de reactie de la 96 ore la 10 minute prin iradiere cu microunde si respectiv 30 minute prin iradiere cu ultrasunete. De asemenea, in unele cazuri, randamentul reactiilor a fost imbunatatit cu pana la 10 procente.

Sarea de benzo[f]chinolinu	Timpul de reactie			Randamentul (%)		
	Incalzire clasica	Iradiere cu ultrasunete	Iradiere cu microunde	Incalzire clasica	Iradiere cu ultrasunete	Iradiere cu microunde
7a	96 ore	30 minute	10 minute	85	92	93
7b	96 ore	30 minute	10 minute	86	96	93
7c	96 ore	30 minute	10 minute	90	92	94
7d	96 ore	30 minute	10 minute	75	85	89
7e	96 ore	30 minute	10 minute	89	96	95
7f	96 ore	30 minute	10 minute	86	95	95
7g	96 ore	30 minute	10 minute	90	93	90
7h	96 ore	30 minute	10 minute	85	91	92

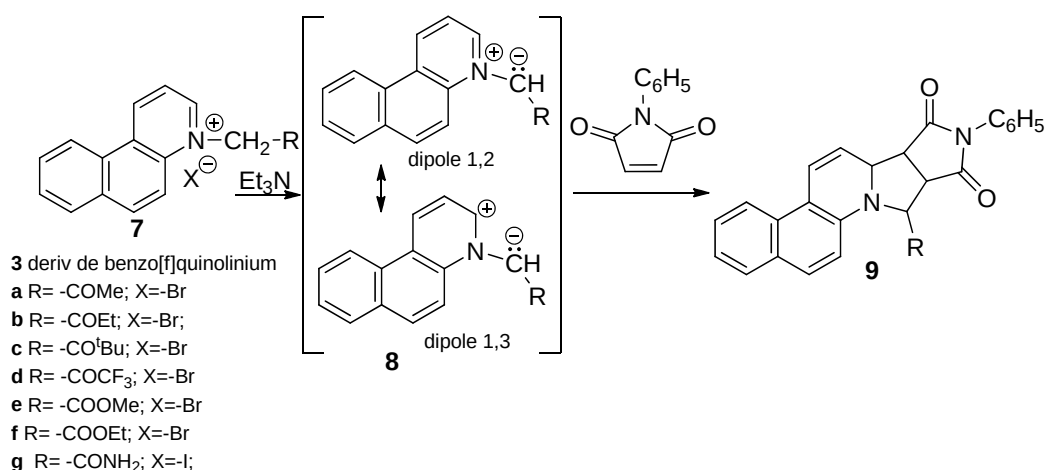
Au fost astfel elaborate noi proceduri pentru alchilarea atomului de azot din benzo[f]chinolina sub actiunea microundelor si respectiv ultrasunetelor. Aceste procedee scurteaza mult timpul de reactie si de asemenea imbunatatesc randamentul reactiilor, iar conditiile de reactie sunt mai blande.

Structura sarurilor de benzo[f]chinolinu a fost dovedita prin analiza elementala (C, H, N) si prin analiza spectrala. Au fost inregistrate si interpretate spectrele IR, ¹H RMN, ¹³C RMN si experimentele bidimensionale 2D-COSY, 2D-HETCOR (HMQC), 2D-HETCOR (HMBC) pentru toti derivatii sintetizati. Structura determinata pe cale spectrala este in deplina concordanta cu structura propusa.

1.3. Sinteza de noi structuri azasteroidice penta- si hexaciclice.

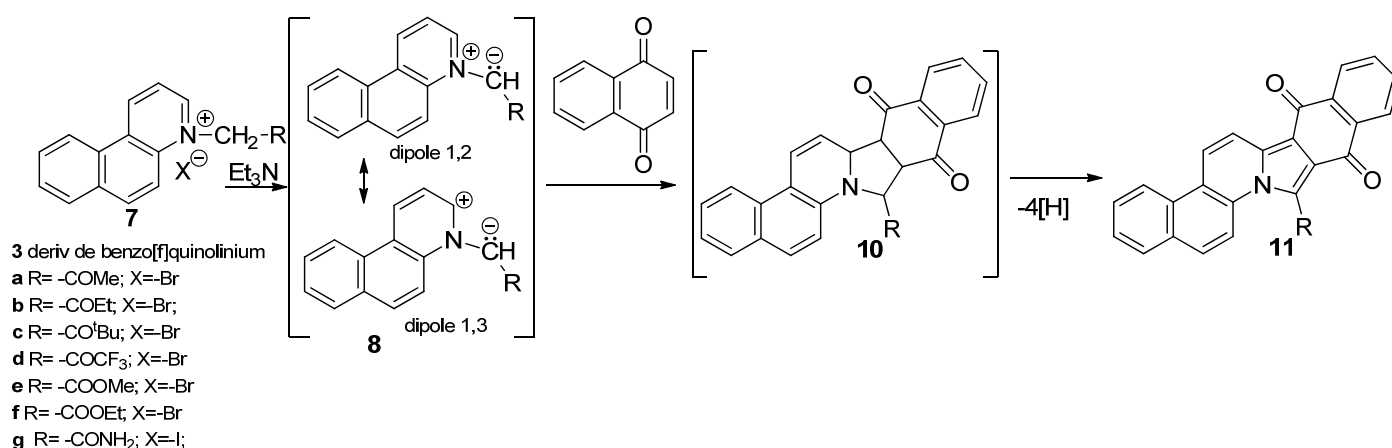
In acest stagiul a fost investigata reactia benzo[f]chinolinu ilidelor **8** (generate in situ din sarurile corespunzatoare **7**) cu alchene activate. Reactiile au fost efectuate utilizand metodele clasice de incalzire.

Reactia de cicloaditie cu N-fenil maleinimida a condus la obtinerea de structuri azasteroidice pentaciclice.



Cicloaditia [3+2] dipolara a decurs inalt stereospecific si nu s-a observat formarea altor regioizomeri.

In cazul reactiei de cicloaditie cu naftochinona nu s-a reusit izolarea intermediarului tetrahidropirololic de tipul **10**, deoarece acesta sufera un proces de dehidrogenare oxidativa si se izoleaza derivatii azasteroidici hexaciclici total aromatizati de tipul **11**.



Pagina web a proiectului se gaseste la adresa: <https://teclu.chem.uaic.ro/npamfb/>, aici va fi publicat, pana la data de 20.12.2018, raportul final a acestei etape.

I.4. O parte a rezultatelor obtinute au fost organizate pentru a fi publicate in reviste de specialitate si prezentate la o serie de conferinte nationale si internationale dupa cum urmeaza:

O lucrare publicată:

Moldoveanu, C.; Mangalagiu, I.I.; Isac, D.L.; Airinei A.; Zbancioc, G.: A New Pathway for the Synthesis of a New Class of Blue Fluorescent Benzofuran Derivatives, *Molecules*, **23(8)**, 01968, **2018**. DOI: 10.3390/molecules23081968. (Impact Factor 3.098)

4 lucrari prezentate la conferinte nationale si internationale:

1. Zbancioc, G.; Moldoveanu, C.; Zbancioc, A.M.; Tataringa, G.; Mangalagiu, I.: Effect of some new monoquaternary salts of benzo[f]quinoline on germination and seedling growth of

norway spruce (*picea abies* (L.) Karsten), 1st International Conference on "Agriculture, Forestry & Life Science", 6-8 September, **2018**, Budapest, Hungary (Poster presentation).

2. Zbancioc, G.; Moldoveanu, C.; Antoci, V.; Amariuca-Mantu, D.; Mangalagiu, I.: Synthesis of new azasteroid derivatives with fluorescent properties, XXXV-th Romanian Chemistry Conference, 2-5 October **2018**, Calimanești-Caciulata, Valcea, Romania (Poster presentation P.S.I. 37).
3. Moldoveanu, C.; Zbancioc, G.; Amariuca-Mantu, D.; Antoci, V.; Bejan, D.; Mangalagiu, I.: New ionic liquids with imidazole skeleton by anion metathesis, XXXV-th Romanian Chemistry Conference, 2-5 October **2018**, Calimanești-Caciulata, Valcea, Romania (Poster presentation P.S.I. 17).
4. Zbancioc, G.; Moldoveanu, C.; Zvancu, M.A.; Ciobanu, C.; Antoci, V.; Mangalagiu, V.; Amariuca-Mantu, D.; Mangalagiu, I.: Synthesis of new pyrrolodiazine with fluorescent properties, IasiCHEM 2018 Faculty of Chemistry Conference, 25-26 October, **2018**, Iasi, Romania (Poster presentation PI-23).

Din cele prezentate anterior rezulta ca toate obiectivele propuse pentru aceasta etapa au fost indeplinite in proportie de 100%.

Director proiect,
Conf. dr. Gheorghita Zbancioc

