

Gál Emese - Abstract

SINTEZA ȘI CARACTERIZAREA UNOR NOI DERIVAȚI HETEROCICLICI AROMATICI, PRECURSORI PENTRU MATERIALE CU PROPRIETĂȚI OPTICE NELINIARE

Universitatea “Babeș-Bolyai” Cluj-Napoca
Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică
Catedra de Chimie Organică

Gál Emese

**SINTEZA ȘI CARACTERIZAREA UNOR NOI DERIVAȚI
HETEROCICLICI AROMATICI, PRECURSORI PENTRU
MATERIALE CU PROPRIETĂȚI OPTICE NELINIARE**

Rezumatul tezei de doctorat

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

Prof. dr. Luminița Silaghi-Dumitrescu

Prof. dr. Ioan A. Silberg

REFERENȚI:

Prof. Dr. Ionel Mangalagiu, Universitatea „Al. I. Cuza”, Iași

Prof. Dr. Carol Csunderlik, Universitatea “Politehnica” Timișoara

Prof. Dr. Ion Grosu, Universitatea „Babeș-Bolyai”, Cluj-Napoca

Cluj-Napoca 2010

Cuprins

Introducere.....	3
1. Studiu Monografic.....	5
1.1. Reacții în câmp de microunde	6
1.2 Baze Schiff.....	10
1.2.1. Baze Schiff fenotiazinice	11
1.2.2 Baze Schiff ferocenice.....	16
1.3 Reacții Diels-Alder.....	19
1.3.1 Mechanismul reacțiilor Diels-Alder	21
1.3.2 Reacția hetero Diels-Alder.....	24
1.4 Dioxani.....	31
1.5 Porfirine.....	35
1.5.1. Sinteza porfirinelor	38
1.6 Sulfonamide	45
2. Contribuții personale.....	50
2.1. Sinteza precursorilor fenotiazinici, studiul spectrelor RMN și de masă.....	51
2.2 Baze Schiff.....	62
2.2.1 Sinteza mono-Schiff bazelor fenotiazinice.....	62
2.2.2 Studiul spectrelor RMN.....	64
2.2.3 Studiul spectrelor de masă.....	68
2.2.4. Sinteza bis-Schiff bazelor fenotiazinice.....	70
2.2.5 Studiul spectrelor RMN.....	72
2.2.6 Studiul spectrelor de masă.....	76
2.2.7 Baze Schiff ferocenice, sinteza și studiul spectrelor RMN și de masă.....	77
2.2.8 Sinteza de noi baze Schiff fenotiazinice și ferocenice prin activare cu microunde.....	80
2.2.9 Spectre de absorbție UV-Vis ale bazelor Schiff.....	82
2.3 Reacții aza-Diels-Alder.....	84
2.3.1 Sinteza chinolinelor fenotiazinice și ferocenice	84
2.3.2 Studiul spectrelor RMN.....	88
2.3.3 Studiul spectrelor de masă.....	107
2.3.4 Studiul spectrelor de absorbție UV-Vis ale compușilor de cicloadiție.....	109

2.3.5 Studiul spectrelor de IR.....	110
2.4 Dioxani fenotiazinici.....	111
2.4.1 Sinteza dioxanilor fenotiazinici prin activare în câmp de microunde.....	111
2.4.2 Studiul spectrelor de RMN, IR, UV-Vis și de fluorescență.....	114
2.4.3 Studiul spectrelor de masă.....	124
2.5 Porfirine.....	125
2.5.1 Sinteza porfirinelor fenotiazinici.....	125
2.5.2 Studiul spectrelor RMN, UV-Vis, de fluorescență, și spectrelor de masă.....	130
2.6 Sulfonamide fenotiazinice.....	141
2.6.1 Sinteza sulfonamidelor fenotiazinice.....	141
2.6.2 Studiul spectrelor RMN și a spectrelor de masă.....	145
3. Partea experimentală.....	150
4. Concluzii.....	184
5. Bibliografie.....	186

Cuvinte cheie: fenotiazină, alchilare, formilare -Vilsmeier-Haack, -Düff, baze Schiff fenotiazinice, ferocenice, reacții *aza*-Diels-Alder, dioxani fenotiazinici, porfirine cu unități fenotiazinice, sulfonamide fenotiazinice, analiză structurală prin RMN, IR, studiul spectrelor UV-Vis, fluorescență, calcule DFT, mecanism de reacție

Introducere

De la prima sinteză a unei substanțe organice, obținerea ureei prin încălzirea cianatului de amoniu de către F. Wöhler (1828), s-au dezvoltat numeroase metode noi de construire a unei structuri moleculare complexe, cu aplicații în diferite domenii ale științei precum și a unor compuși naturali, cu activitate biologică, cu aplicații farmacologice sau în alte domenii ale industriei.

Diversitatea mare a macrociclorilor existente poate fi explicată prin posibilitățile practic infinite de a combina fragmente moleculare simple sau complexe pentru a forma structuri ciclice. Astfel, construirea unor structuri macroheterociclice este posibilă prin intermediul unor compuși heterociclici mono sau polifuncționalizați care în condiții de reacție bine controlate conduc la macrocicluri saturate sau nesaturate. Unul dintre acești compuși heterociclici este fenotiazina care poate fi mono- sau poli- funcționalizată.

Timp de câteva decenii, derivații fenotiazinei au ocupat un loc privilegiat în industria coloranților, cu mențiuni speciale pentru violetul lui Lauth¹, albastrul de metilen, albastrul de toluidină sau verdele de metilen. Încă din primii ani ai secolului 20, fenotiazinele au început să fie studiate pe scară mare datorită proprietăților biologice deosebite, fiind utilizate cu rezultate bune ca antihelmintice^{2,3}, insecticide⁴, antihistaminice, antiemetice, anticonvulsive⁵, anestezice locale^{6,7}, spasmolitice⁸, antitumorale^{9,10}, respectiv în tratarea unor afecțiuni ale sistemului nervos (sindrom Parkinson^{11,12}, schizofrenie). În aceeași perioadă, s-au pus în evidență proprietățile lor antioxidante valorificate cu succes în industria lubrefianților și cauciucului.

Lucrarea prezintă rezultatele originale ale studiilor efectuate în sinteza de derivați fenotiazinici mono- și polifuncționalizați, utilizarea lor ca intermediari în sinteza de: mono- și di-Schiff baze, porfirine, sulfonamide, dioxani. Reacții de ciclizare cu 3,4-dihidro-2*H*-piran a bazelor Schiff sintetizate rezultând compuși chinolinici.

Teza și-a propus elucidarea structurilor noi prin metode spectroscopice, interpretarea unor probleme de reactivitate și selectivitate observate, prin modelare moleculară, rezultatele obținute constituind date de referință pentru cercetările viitoare în domeniul aplicativ.

1 Studiu monografic

1.1 Reacții în câmp de microunde

Deși nu are o vechime mai mare de 20 de ani sinteza de compuși organici sub acțiunea microundelor a cunoscut o dezvoltare rapidă atât ca domeniu de aplicabilitate, proceduri de sinteză cât și ca aparatură dedicată acestor procese^{13,14}. În domeniul sintezei organice, reacțiile sub acțiunea microundelor se regăsesc în sinteza de sisteme heterociclice, sisteme aromatice, sisteme alifaticе, precum și reacții pe aceste clase de compuși (Figura 1).

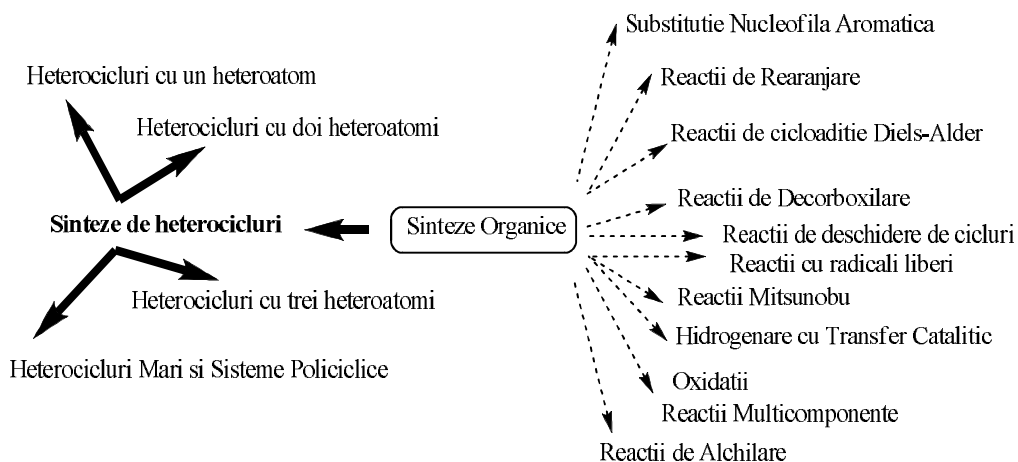


Figura 1.

Sintezele de compuși organici sub acțiunea microundelor se regăsesc tot mai frecvent în domeniul chimiei ecologice, datorită dezvoltării și găsirii de noi tehnici de lucru în câmp de microunde mult mai performante decât cele clasice. Procedeele de lucru fără solvent sau utilizând ca solvent apa sunt din ce în ce mai răspândite deoarece s-au dovedit a fi 'curate' și în unele cazuri mai eficiente decât metodele clasice¹⁸.

1.2 Baze Schiff

Bazele Schiff sau *azometine*, numite după Hugo Schiff, sunt o clasă de substanțe care se obțin prin condensarea unei amine primare cu o aldehydă sau cetonă^{22,23,24}. Compusul intermediar este un hemiaminal *N*-substituit neizolabil, care pierde o moleculă de apă, formând baza Schiff corespunzătoare²⁵. Reacția aminelor aromatice pentru obținerea iminelor are loc prin cataliză acidă. Ng. Ph. Buu-Hoi^{32,33} a sintetizat primii compuși de condensare ai formilfenotiazinei, mono- și di-

Schiff baze, cu derivații ce conțin grupări NH_2 , 4-ceto-5-R-2-tiazolinhidrazone, unde $\text{R}=\text{H}$, Et, *i*-Pr, *n*-Bu, *n*- $\text{C}_{14}\text{H}_{29}$, *n*- $\text{C}_{16}\text{H}_{33}$, și compusul cu două unități fenotiazince, 1,2-bis[(10-etil-10*H*-fenothiazin-3-il)metilene]hidrazină. L. Găină³⁹ a completat seria de di-baze Schiff, a studiat modificarea parametrilor de reacție prin activare cu microunde pe suport solid: bentonită, oxid de aluminiu, silicagel, puterea de iradiere 650W.

C. Imrie⁴² a sintetizat feroceniminele prin metoda convențională, a folosind metanol sau etanol ca solvent. Acest tip de reacție necesită încălzire și reflux timp de câteva ore, feroceniminele termosensibile se pot descompune în acest timp.

O variantă de sinteză este metoda “fără solvent” care necesită timp de reacție mai scurt, are o selectivitate mai bună, o separare și purificare mai ușoară în comparație cu metoda convențională cu solvent^{43,44,45,46}. Au fost investigate proprietățile optice neliniare ai iminelor obținuți. Iminele sunt liganzi cu un potențial mare pentru complexare cu metale⁴⁷.

1.3 Reacții hetero Diels-Alder

Reacția $[4\pi-2\pi]$ între o dienă și o alchenă este cunoscută sub numele cicloadiția Diels-Alder. Astfel de reacții de ciclizare au fost raportate la începutul anilor 1900 de H. Wieland⁵⁴, W. Albrecht⁵⁵, Thiele H. Staudinger și H. V. Euler⁵⁶, dar structurile produșilor obținuți nu au fost elucidate. 1928 O. Diels și K. Alder a stabilit structura corectă a cicloeductului obținut din reacția între *p*-chinonă și ciclopentadienă⁵⁷.

Tetrahidropiridinele se obțin prin reacția *aza*-Diels-Alder din imine și diene. Atomul de azot poate fii parte a dienei sau a dienofilului. Shen Shu-Su⁸⁵ și colaboratorii au studiat sinteza catalizată de iod a compușilor heterociclici, și au dezvoltat metode nepoluante de sinteză (green chemistry). Metoda permite sinteza *aza*-Diels-Alder a unor compuși la temperatura camerei fără solvent în prezența de iod ca și catalizator.

1.4 Dioxani

În reacția aldehydelor sau cetonelor cu alcooli, în cataliză acidă sau bazică, se formează semiacetali, respectiv semicetali care nu pot fi izolați, reacția fiind reversibilă. Dacă se lucrează cu exces de alcool în cataliză acidă⁹², se obțin acetali sau cetali, care sunt substanțe stabile și izolabile. În cazul în care se folosesc 1,2- sau 1,3-dioli, se obțin acetali sau cetali ciclici. S-a constatat că,

probabil din motive sterice, aldehidele reacționează mai ușor cu alcooli⁹³ decât cetonele iar (a)cetalii ciclici se obțin mai ușor decât cei aciclici⁹⁴.

1.5 Porfirine

Nucleul porfirinic este un sistem ciclic tetrapirolic alcătuit din 20 de atomi de carbon, care formează scheletul moleculei. Cei patru piroluri sunt legați prin punți care conțin câte un atom de carbon. De la sinteza *protoporfirinei IX* efectuate de Hans Fischer (1929)¹¹³, metodele de sinteză de porfirine s-au îmbunătățit semnificativ, în special datorită cercetărilor efectuate de: A. W. Johnson¹¹⁴, G. W. Kenner^{115,116}, S. F. MacDonald¹¹⁷ și R. B. Woodward^{118,119}. În prima jumătate a secolului XX, sinteza porfirinelor era orientată spre stabilirea structurii produșilor naturali și dezvoltarea unor metode de obținere pornind de la materii prime cunoscute precum și introducerea unor substituenți sau modificarea grupărilor funcționale existente pe baza unor reacții chimice cunoscute. Odată cu dezvoltarea analizei retrosintetice s-a trecut la o abordare sistematică a obținerii unor porfirine, metodele de sinteză alese fiind mai mult influențate de molecula țintă decât de materiile de pornire.

Prima sinteză a porfirinei mezo-tetrasubstituită a fost realizată de Rothmund (1936) prin încălzirea pirolului cu o aldehydă în piridină, într-un tub închis la 150°C timp de 24 h^{132,133}.

Studiile efectuate de Adler și Longo^{134,135} au avut un rol important în elucidarea proceselor care stau la baza formării porfirinelor prin co-condensarea pirolului și aldehydelor. Rothmund¹³² a stabilit că mediul acid și prezența unui agent oxidant, de exemplu oxigenul din aer determină o creștere a randamentului.

1.6 Sulfonamide

Dezvoltarea intensă a chimiei compușilor organici cu sulf, în special a celor care conțin sulf în diverse stări de oxidare: tiosulfoxizi și tiosulfone în combinație cu naftochinone și fragmente heterociclice, incluzând derivații de fenotiazină, se datorează importanței lor științifice și practice. Unii reprezentanți ai acestor clase de compuși și-au găsit aplicații ca intermediari în sinteza unor compuși biologic activi cu proprietăți: antiinflamatoare, antivirale, bactericide, antitumorale, antihelmintice, erbicide, fungicide, insecticide, regulatori de creștere. Derivații fenotiazinici, la rândul lor, au găsit în ultimii o sută de ani aplicații în tratamentul malariei și altor boli produse de paraziți de sânge. Exemple de medicamente recent aprobate cu structură sulfonamidică sunt agenți

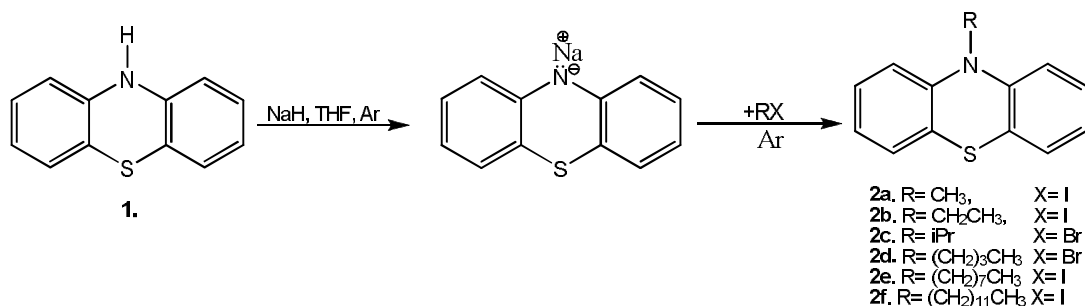
hipertensivi- Bosentan^{TM144}, inhibitor de HIV protează Amprenavir^{TM145}, și inhibitor de fosfodiesterază-5 sildenafil, VIAGRA^{TM146}.

2 Contribuții personale

2.1 Sinteza precursorilor fenotiazinici, studiul spectrelor de RMN și a spectrelor de masă

În acest capitol sunt prezentate sinteza unor derivați fenotiazinici N-alchilați, formilați, acetilați, care se realizează fie direct prin introducerea unor grupări funcționale la atomul de N sau C prin reacții de substituție nucleofilă sau electrofilă. Pentru a evita reacțiile la atomul de azot este necesară protejarea poziției 10 al sistemului fenotiazinic prin reacție de alchilare având ca rezultat formarea unor N-alchilfenotiazine.

Pentru N-alchilarea fenotiazinei cu halogenuri de alchil în general este necesară asigurarea unui mediu bazic prin utilizarea de KOH, NaNH₂ sau NaH. În cazul încercărilor de N-alchilare în prezență de KOH, în DMF randamentele au fost scăzute, sub 20% din această cauză s-a utilizat metoda cu NaNH₂ sau NaH și THF ca solvent^{159,160}. Reacția s-a realizat în atmosferă inertă prin tratarea fenotiazinei (**1**) cu hidrură de sodiu în THF, rezultând 10-Na-fenotiazina (roșu-portocaliu) care în continuare a reacționat cu ioduri sau bromuri de alchil formând 10-alchilfenotiazinele corespunzătoare, cu randamente bune. Prin acest procedeu (Schema 2.1) s-au sintetizat: 10-Me-, 10-Et-, 10-iPr-, 10-butil, 10-octil, 10-dodecil-fenotiazine (**2.a-f**).



Schema 2.1 Obținerea fenotiazinei alchilate.

În toate cazurile, reacțiile au fost monitorizate prin cromatografie în strat subțire (silicagel pe suport de aluminiu; eluent toluen sau toluen/hexan, 5/1, v/v). Purificarea N-alchil-fenotiazinelor s-a realizat prin recristalizare din etanol (**2.a, b, c, d**) sau prin distilare la vid (**2.e, f**). Parametrii de

reacție caracteristici: agentul de alchilare, timp de reacție, randament pentru obținerea compușilor

2.a-f, sunt prezentați în Tabelul 2.1.

Tabel 2.1 Parametrii de reacție caracteristici pentru obținerea compușilor **2.a-f**

Compus	Agent de alchilare	Timp de reacție (h)	Randamen t%	Punct de topire(C°)
2.a	CH ₃ I	12	95	99 C°
2.b	CH ₃ CH ₂ I	12	94	104 C°
2.c	iPrBr	12	80	62 C°
2.d	CH ₃ (CH ₂) ₃ Br	12	76	65 C°
2.e	CH ₃ (CH ₂) ₇ Br	12	78	< 20 C°
2.f	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ Br	12	82	< 20 C°

Structurile compușilor sintetizați au fost investigate prin metode spectroscopice: IR, ¹H-RMN, ¹³C-RMN completate cu date de spectrometrie de masă MS.

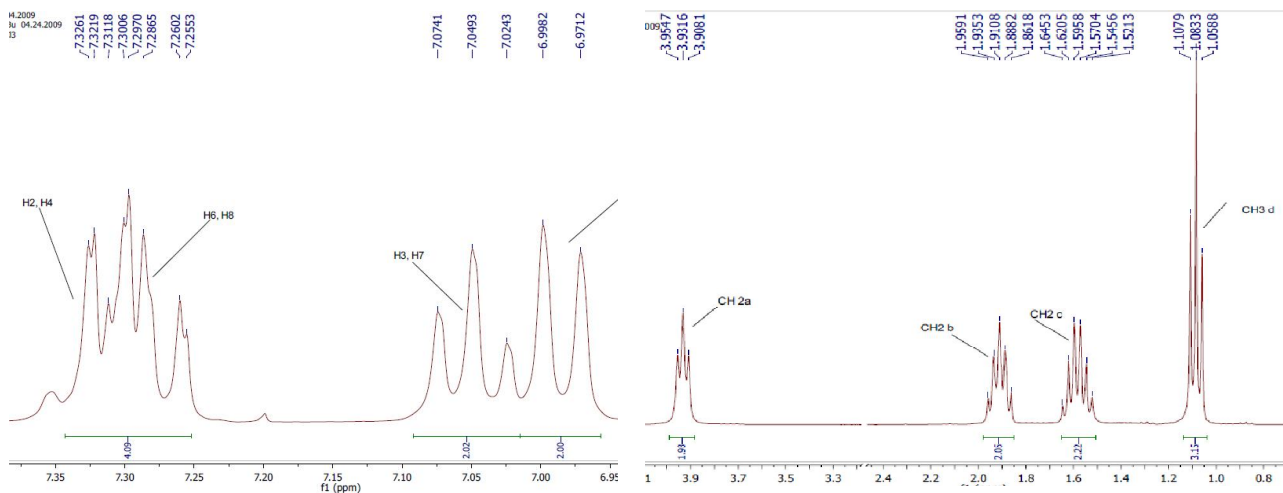
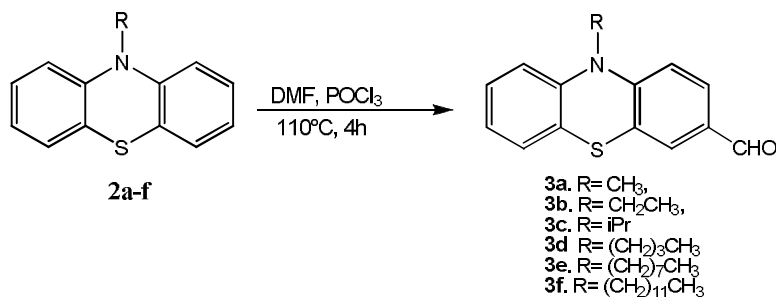


Figura 2.1.b Spectrul ¹H RMN a compusului **2.d**, în CDCl₃ la 300 MHz

Alchilfenotiazinele au fost formilate după metoda propusă de Bodea (1965)¹⁶², cu un randament de 71% pentru 3-formil-10-metilfenotiazină, respectiv 75% pentru 3-formil-10-etilfenotiazină, valori apropiate celor din literatură (Schema 2.3). Mecanismul explică formarea mono- și diformil-derivatului, precum și randamentele mici în 10-alchil-3,7-diformilfenotiazine

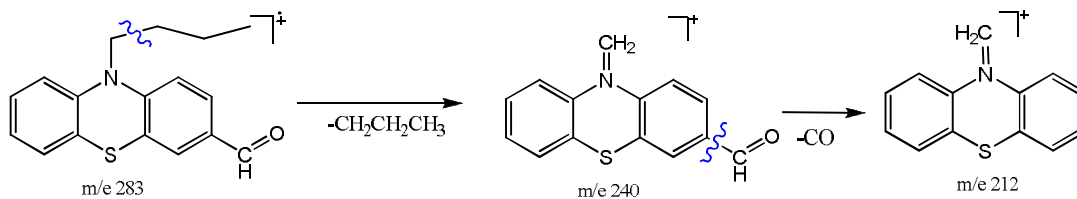
(raportul dintre mono și diformil-derivat este aproximativ de 10:1), indiferent de excesul de reactiv utilizat.



Schema 2.3. Formilarea 10-alkil fenotiazinelor. Reacția Vilsmeier-Haack.

Purificarea compușilor sintetizați s-a realizat prin cromtografie pe coloană (Silicagel 60, dimensiunea particulelor 0,063-0,2 mm, eluent toluen sau amestec toluen:acetat de etil 10/1) și recristalizare din etanol. Spectrele RMN înregistrate în CDCl₃, la 300MHz, 500MHz au confirmat structurile 10-alkil-3-formil fenotiazinelor. Spectrul de proton pentru zona aromatică conține patru tipuri de semnale distincte pentru cei opt atomi de hidrogen. Structura 3-formil-10-metilfenotiazinei a fost evidențiată cu ajutorul spectrelor ¹H-RMN, COSY ¹³C-RMN, DEPT, HMQC și HMBC.

Studiile spectrometrice de masă efectuate asupra 10-alkil-3-formil fenotiazinelor au confirmat valorile maselor moleculare, în toate spectrele compușilor analizați apar picuri de intensități diferite, la valorile m/e 240, 226, 198 precum și pic molecular pentru fiecare compus. Schema 2.4 prezintă fragmentarea 10-butil-3-formil fenotiazinei **3.d**.



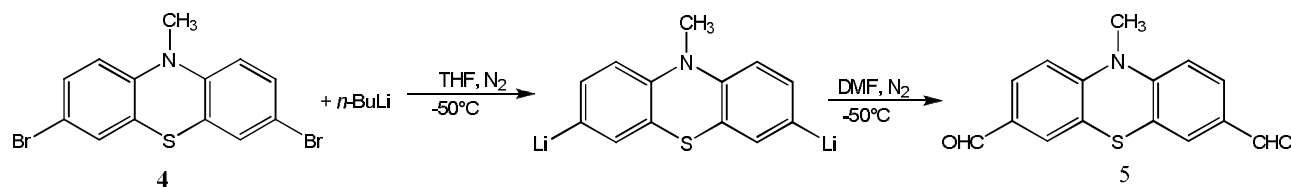
Schema 2.4. Fragmentarea compusului **3.d**

Caracteristicile reacțiilor de formilare Vilsmeier-Haack a N-alkil-fenotiazinelor **3.a-f** sunt prezentate în tabelul 2.2 alături de punctele de topire a formilderivaților sintetizați.

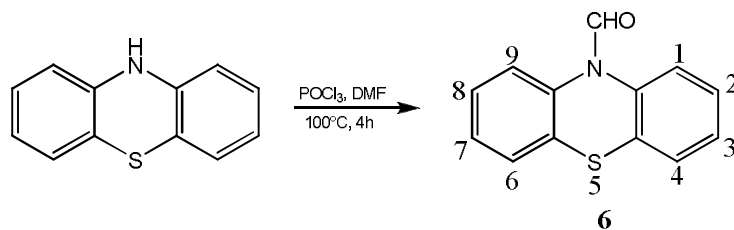
Tabel 2.2 Parametrii de reacție caracteristici pentru obținerea formil-fenotiazinelor **3.a-f**

Compus	Agent de formilare	Temperatura de reacție (°C)	Timp de reacție [h]	Randament [%]	Punct de topire (°C)
3.a	POCl ₃ , DMF	110	4	81	89°C
3.b	POCl ₃ , DMF	110	4	70	58°C
3.c	POCl ₃ , DMF	110	4	40	51°C
3.d	POCl ₃ , DMF	110	4	47	51°C
3.e	POCl ₃ , DMF	110	4	50	28°C
3.f	POCl ₃ , DMF	110	4	45	30°C

Formilarea Vilsmeier-Haack a 10-alkil-fenotiazinelor nu este metoda optimă pentru obținerea unor diformil-fenotiazine, deoarece prin această metodă, se formează cantitativ numai produșii monoformilați. Sinteza precursorilor 3,7-dibromo-10-Me-fenotiazinei, **4** s-a realizat prin bromurarea cu Br₂, în acid acetic a 10-Me-fenotiazinei. Litierea compusului bromurat, s-a realizat cu exces de *n*-BuLi, în THF conform metodei lui S. Ebdrup¹⁶³, rezultând 10-metil-3,7-dilitiu-fenotiazina corespunzătoare care la tratare cu DMF și hidroliză acidă au format 3,7-diformil-10-Me-fenotiazina **5** izolabilă (Schema 2.4).

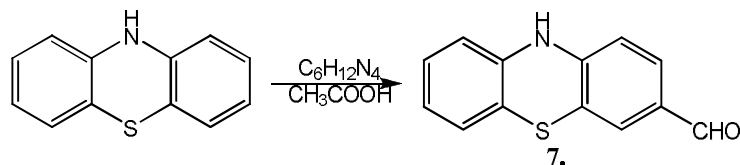
Schema 2.4 Sinteza 3,7-diformil-10-metil-fenotiazinei **5**.

Formilarea fenotiazinei libere la azot se poate realiza prin reacția Vilsmeier-Haack. Prin turnarea masei de reacție pe gheață, 10-formil-fenotiazina **6** precipită sub forma de cristale albe, substanța astfel obținută se purifică prin recristalizare din etanol (Schema 2.6).



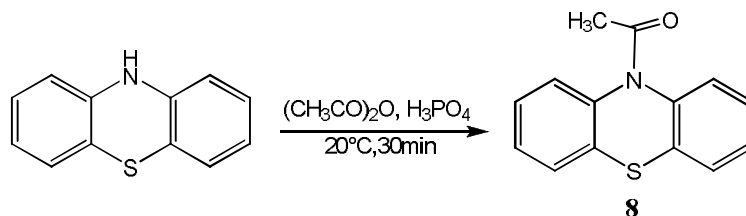
Schema 2.6. Formilarea fenotiazinei la atomul de azot.

O altă metodă de introducere a grupării formil pe fenotiazină este reacție Düff^{164,165,166,167,168}, presupune C-formilarea fenotiazinei nesubstituie la atomul de azot. Fenotiazina reacționează cu urotropină în acid acetic glacial (Schema 2.7.), rezultând 3-formil-fenotiazină, compusul **7**, cu randament de 40%. Reacția a fost testată și în câmp de microunde, în acest caz timpul de reacție scade de la 18h la 2h iar randamentul crește semnificativ.



Schema 2.7. Formilarea Düff a fenotiazinei.

Agentul de acilare, un electofil mai slab (*electrofil moale*), format din anhidridă acetică și acid fosforic (H_3PO_4) în cantitate catalitică, s-a folosit la acetilarea fenotiazinei, din care s-a obținut 10-acetil fenotiazină **8** (Schema 2.8). Randamentul reacției este 98%.



Schema 2.8. Acetilarea fenotiazinei cu acid acetic glacial în prezența acidului fosforic.

În spectrul 1H RMN a compusului **8** apare un semnal la $\delta = 2,20$ ppm pentru protonii din gruparea metil (Figura 2.4).

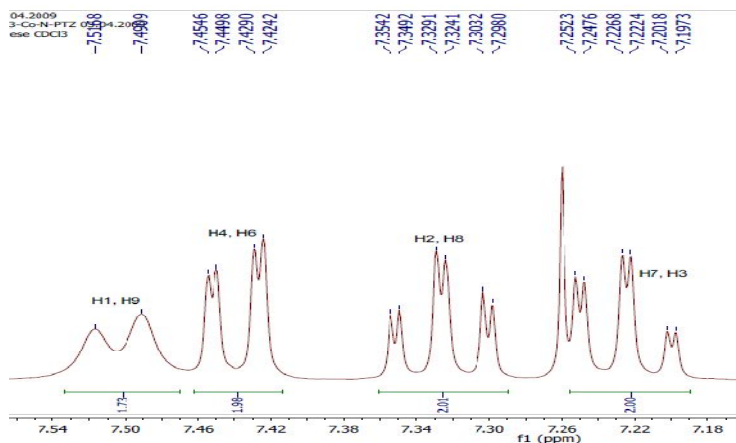


Figura 2.4. Spectrul 1H RMN a compusului **8**, la 300MHz în $CDCl_3$.

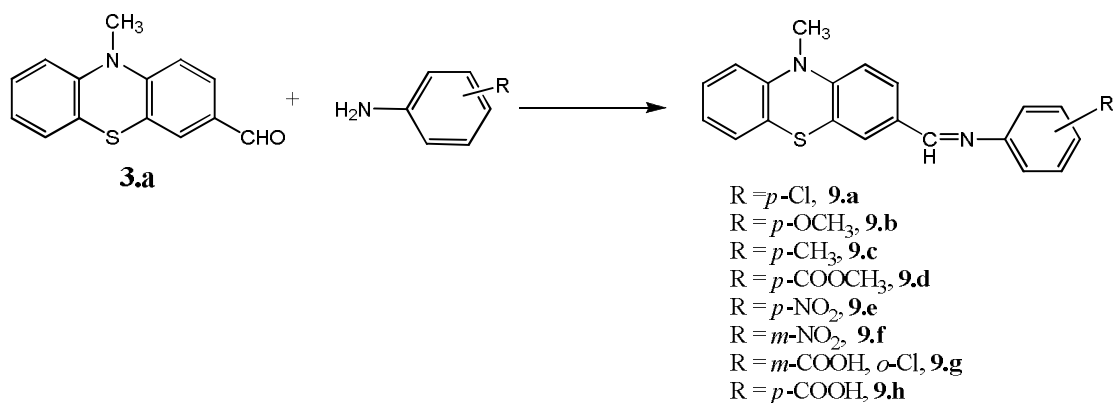
2.2 Baze Schiff

2.2.1 Sinteza mono-Schiff bazelor fenotiazinice

Din reacția 10-metil-3-formil fenotiezinei **3.a** cu anilină substituită la reflux s-a obținut bazele Schiff **9.a-h**, în cazul condensării cu acidul 3-amino-4-cloro-benzoic etanolul a fost schimbat cu alcool izoamilic, solvent cu punct de fierbere mai ridicat când s-a obținut compusul **9.g** (Schema 2.9)¹⁷⁴. Caracteristicile reacțiilor de condensare sunt prezentate în Tabelul 2.3.

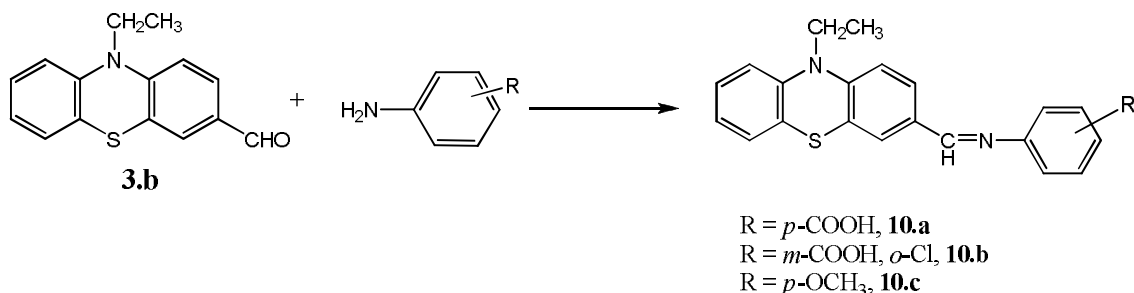
Tabelul 2.3 Caracteristicile reacțiilor de condensare.

Comp.	Solvent	Timp[h]/ Temperatura[°C]	Randament [%]	Temperatură de topire [°C]
9.a	EtOH	24h/78°C	98	125
9.b	EtOH	24h/78°C	80	108
9.c	EtOH	24h/78°C	98	105
9.d	EtOH	5h/78°C	93	190-192°C
9.e	EtOH	24h/78°C	50	101
9.f	EtOH	6h/78°C	76	121
9.g	Alcool isoamilic	24h/130°C	80	243-244
9.h	EtOH	24h/78°C	70	256



Schema 2.9. Sinteza compușilor **9.a-h**

Bazele Schiff **10.a** respectiv **10.c** au fost obținute prin condensarea 10-etil-3-formilfenotiazinei **3.b** cu acidul *p*-amino-benzoic, și *p*-metoxianilină în etanol la reflux. Baza Schiff **10.b** s-a obținut prin schimbarea etanolului cu alcool isoamilic, solvent cu punct de fierbere mai ridicat. (Schema 2.10) Reacțiile au fost monitorizate prin cromatografie în strat subțire (silicagel pe suport de aluminiu; eluent toluen/acetona, 4/1, v/v). Compușii obținuți au fost purificați prin recristalizare din etanol.



Schema 2.10. Sinteza compușilor **10.a-c**

Tabelul 2.3 Caracteristicile reacțiilor de condensare sunt prezentate în.

Comp.	Solvent	Timp[h]/ Temperatura[°C]	Randament [%]	Temperatură de topire [°C]
10.a	EtOH	24h/78°C	80	249
10.b	Alcool izoamilic	24h/130°C	50	209
10.c	EtOH	6h/78°C	76	108

2.2.2 Studiul spectrelor RMN

Structura bazelor Schiff **9.a-h** a fost investigată cu ajutorul spectrelor 1D ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, la 300MHz, 400MHz respectiv la 500MHz. În toate cazurile, structurile propuse au fost confirmate de analiza spectrelor RMN.

SINTEZA ȘI CARACTERIZAREA UNOR NOI DERIVAȚI HETEROCICLICI AROMATICI, PRECURSORI PENTRU MATERIALE CU PROPRIETĂȚI OPTICE NELINIARE

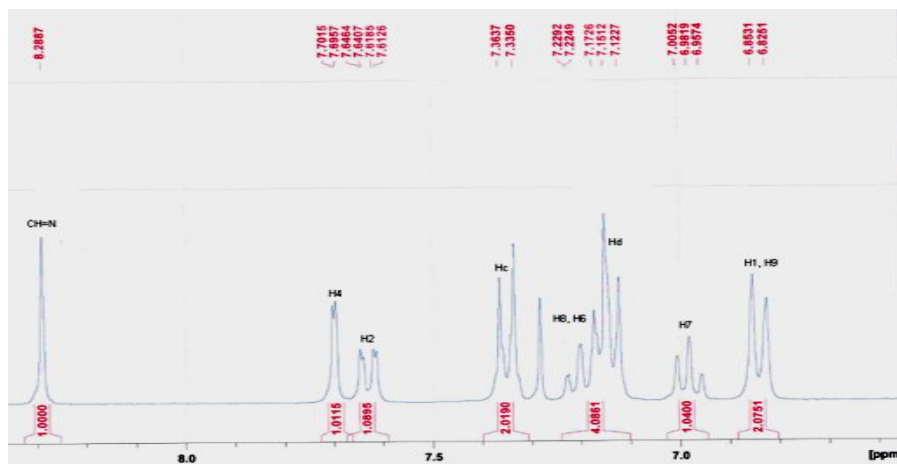
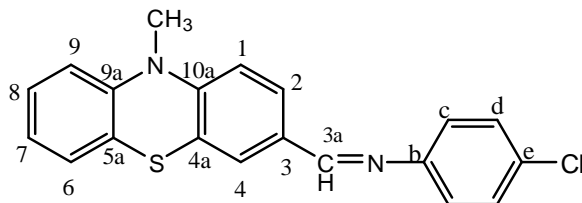
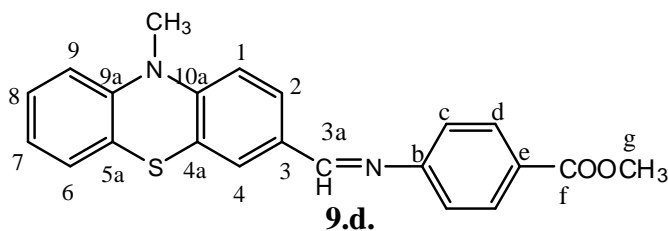


Figura 2.6.a Spectrul ^1H -RMN pentru compusul **9.a** la 300MHz, în CDCl_3

În spectrul ^{13}C RMN în partea alifatică apare un singur semnal pentru CH_3 , la valoarea $\delta = 35,64$ ppm. Cel mai dezecranat semnal este pentru carbonul 3a, care apare la valoarea $\delta = 159,18$ ppm. Semnalele pentru atomii de carbon din pozițiile Ce, Cb, sunt cei mai dezecrași de pe fenil, din cauza heteroatomilor N și Cl, $\delta = 150,55$ ppm pentru Ce, $\delta = 148,50$ ppm pentru Cb. Valorile deplasărilor chimice pentru protoni, valorile constantelor de cuplaj și deplasările chimice pentru carbon pentru compusul **9.d** sunt prezentate în Tabelul 2.4.

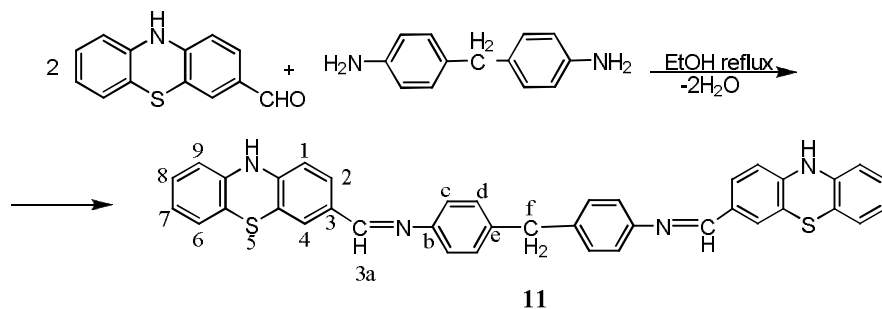


Tabelul 2.4 Deplasările chimice pentru protoni și carbon pentru compusului 9.d

H 9d	CH=N	H ₄	H ₂	H ₈	H ₆	H ₇
δ ppm	8,30 s	7,63 s	7,58 d	7,28 dd	7,09 d	6,91 dd
J Hz	-	-	8,4 H ₂ -H ₁	7 H ₈ -H ₇ 8 H ₈ -H ₉	8 H ₆ -H ₇	7 H ₈ -H ₇ 8 H ₆ -H ₇
H	H ₁	H ₉	N-CH ₃	O-CH ₃	H _c	H _b
δ ppm	6,86 d	6,84 d	3,47 s	3,85 s	7,18 d	6,90 d
J Hz	8,4 H ₂ -H ₁	8 H ₈ -H ₉	-	-	8,8 H _c -H _b	8,8 H _c -H _b
C 9d	CH=N	C ₄	C ₂	C ₈	C ₆	C ₇
δ ppm	153,8	126,9	128,3	127,3	127,3	122,8
C	C ₁	C ₉	N-CH ₃	O-CH ₃	C _a	C _b
δ ppm	114,6	115,2	35,9	55,4	144,9	114,3
C	C _c	C _{4a}	C _{5a}	C _{9a}	C _{10a}	C _d
δ ppm	122,1	124,4	123,6	143,8	147,2	158,0

2.2.4 Sinteza bis-Schiff bazelor fenotiazinice

Prin condensarea 3-formilfenotiazinei cu 4,4'-metilen-dianilină s-au obținut bis-Schiff baze. Reacția s-au efectuat în solvent polar (alcool etilic) la reflux, utilizând un raport molar formilderivat: diamină 2/1 (Schema 2.14)¹⁶³.



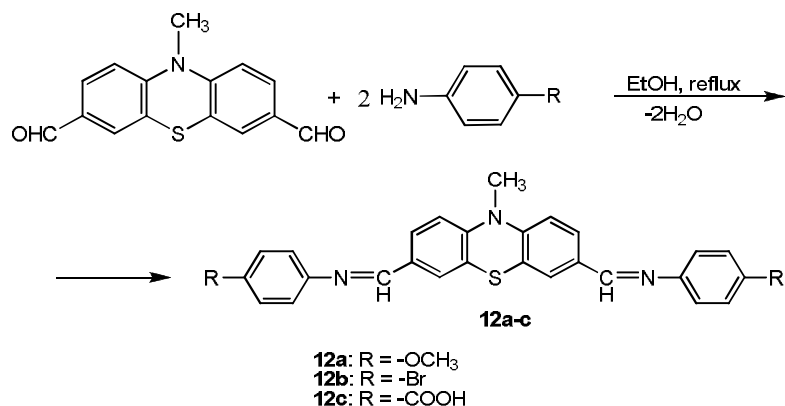
Schema 2.14. Sinteza compusului 11

Prin condensarea 10-metil-3,7-diformilfenotiazinei cu diferite amine aromatice utilizând un raport molar diformil fenotiazină: amină 1/2, s-au obținut bis-Schiff baze fenotiazinice **12.a-c**

(Schema 2.15). Reacțiile au fost urmărite cromatografic (silicagel pe suport de aluminiu; eluent toluen/acetonă, 4/1, v/v). Parametrii de reacție caracteristici pentru obținerea compușilor **11**, **12.a-c**, sunt prezentați în Tabelul 2.5.

Tabelul 2.5. 5 Parametrii de reacție în sinteza compușilor **11**, **12.a-c**.

Compus	Solvent	Timp de reacție [h]	Randament [%]	Temperatură de topire [°C]
11	EtOH	6	65	310
12.a	EtOH	16	68	234
12.b	EtOH	10	58	222-224
12.c	iPrOH	24	85	308



Schema 2.15. Sinteza compușilor **12.a-c**.

În toate cazurile, reacțiile au fost monitorizate prin cromatografie în strat subțire (silicagel pe suport de aluminiu; eluent toluen/acetonă, 4/1, v/v). Compușii obținuți se purifică prin recristalizare din toluene.

2.2.5 Studiul spectrelor RMN

Structurile compușilor **11**, **12.a-c**, au fost investigate cu ajutorul spectrelor RMN, la 400MHz respectiv la 300MHz. În spectrul ¹H-RMN a compusului **11** în DMSO, se remarcă dispariția singletului pentru protonul aldehydic de la δ=9.80ppm și apariția unui singlet pentru protonul azometinic, la valoarea δ=8.36ppm. În cazul compușilor **12.a-c** spectrele s-au făcut în CDCl₃,

semnalul pentru protonul azometinic apare la valoarea $\delta = 8.30- 8.31$ ppm pentru compușii **12.b-c**, respectiv $\delta = 8,36$ ppm pentru compusul **12.a**.

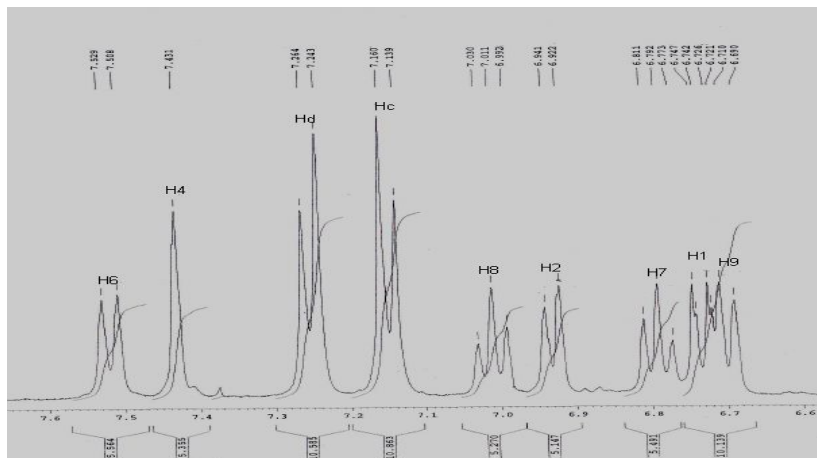


Figura 2.8. Spectrul ^1H RMN al compusului **11** la 400MHz, în DMSO.

În vederea atribuirii valorilor pentru deplasările chimice ale protonilor din compușii **12.a-c** s-au folosit spectrul ^1H -RMN. (Figura 2.11.a, b, c, d).

Protonii de la fenilul substituit H_c apar ca dublet la valoarea $\delta = 6,92$ ppm, cu constanta de cuplaj $J_{\text{H}_c\text{-H}_d} = 8,8$ Hz, iar protonii de la H_d apar la valoarea $\delta = 7,21$ ppm $J_{\text{H}_c\text{-H}_d} = 8,8$ Hz. (Figura 2.11.a)

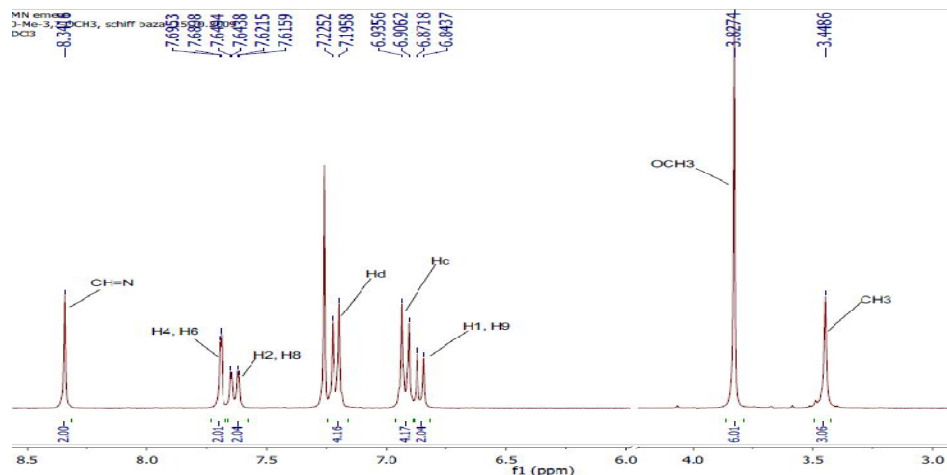


Figura 2.11.a Spectrul ^1H RMN al compusului **12.a** la 300MHz, în CDCl_3 .

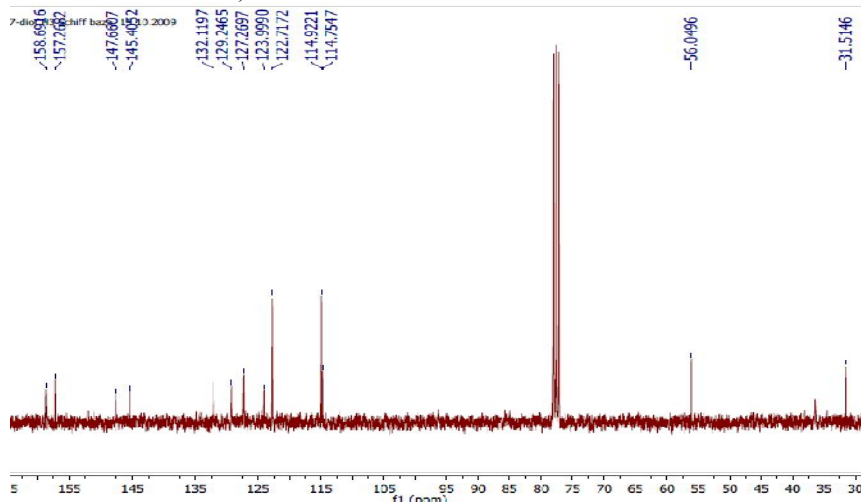
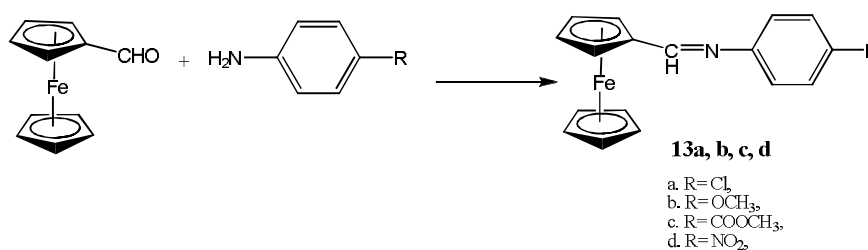


Figura 2.11.b Spectrul ^{13}C RMN al compusului **12.a** la 300MHz, în CDCl_3 .

În spectrul ^{13}C a compusului **12.a** se poate observa semnalul cel mai dezecranat, la valoarea $\delta = 158,69$ ppm pentru carbonul azometinic. La partea alifatică a spectrului apar semnalele pentru carbonul de la gruparea metoxi de la fenilul substituit (OCH_3) la valoarea $\delta = 56,04$ ppm, dezecranat din cauza legăturii cu heteroatom, respectiv CH_3 de la poziția 10 din fenotiazină la valoarea $\delta = 31,51$ ppm.

2.2.7 Baze Schiff ferocenice, sinteza și studiul spectrelor RMN

Din condensarea formil ferocenului cu diferite amine aromatice la reflux în etanol s-a obținut bazele Schiff **13.a-d** (Schema 2.17.). Caracteristicile reacțiilor sunt prezentate în Tabelul 2.6.



Schema 2.17 Sinteza bazelor Schiff ferocenici.

Tabelul 2.6 Caracteristicile reacțiilor de obținere a bazelor Schiff ferocenice.

Comp.	Solvent	Timp [h]/ Temperatura [°C]	Randament [%]	Temperatură de topire [°C]
13.a	EtOH	12h / 78°C	89	108-110
13.b	EtOH	12h / 78°C	85	50-52
13.c	EtOH	5h / 78°C	85	146-148
13.d	EtOH	12h/78°C	78	86-88

Bazele Schiff ferocenice obținute au fost purificate prin recristalizare din heptan.

Structurile compușilor **13.a-d**, au fost investigate cu ajutorul spectrelor RMN, la 500MHz. În spectrul ¹H-RMN a compusului **13.c** în CDCl₃, se remarcă dispariția singletului pentru protonul aldehydic de la δ= 9,80 ppm și apariția unui singlet pentru protonul azometinic, la valoarea δ= 8,35 ppm. Spectrul de ¹H RMN al compusului **13.c** la 500MHz, în CDCl₃ (Figura 2.12.a).

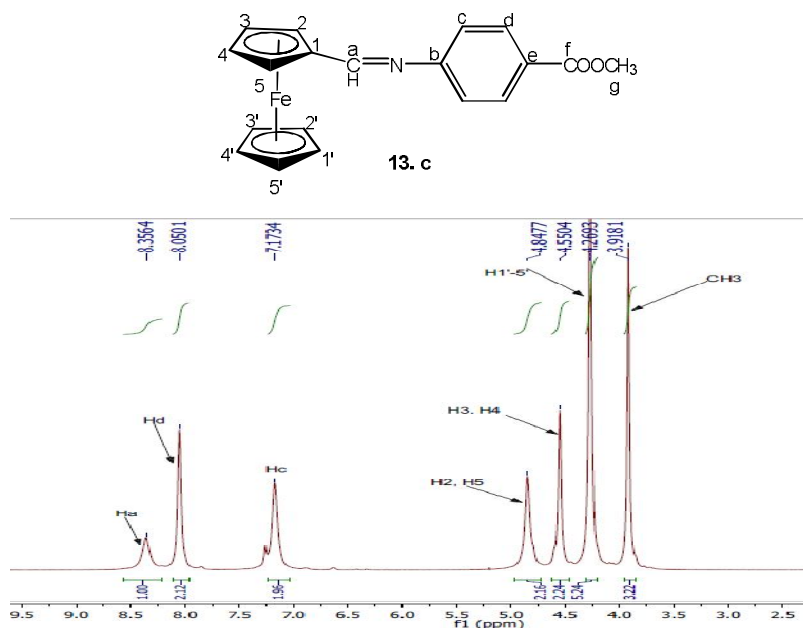


Figura 2.12.a Spectrul ¹H RMN al compusului **13.c** la 500MHz, în CDCl₃.

Compusul **13.c** prezintă 3 tipuri de atomi de carbon în moleculă, regăsiți integral în spectrele ¹³C-RMN. În spectrul ¹³C RMN se poate vedea toate tipurile de carbon. Carbonul CH₃ este dezecranat și apare la δ= 52,13 ppm. Semnalul pentru carbonul din poziția *a*, carbonul azometinic este cel mai dezecranat și apare la δ= 166,96 ppm. Atomul de carbon din grupa carboxi este dezecranat și apare la δ= 163,29 ppm. Carbonii cuaternari din grupa fenil apar în spectru la valori δ= 156,59 ppm C_b,

care este mai dezecranat decât C_e din cauza legăturii N-C, C_e apare la valoarea $\delta = 126,90$ ppm.

Semnalul de la valoarea $\delta = 79,75$ ppm este atribuit pentru carbonul cuaternar din ferocen, poziția 1.

2.2.8 Sinteza de noi baze Schiff fenotiazinice prin activarea cu microunde

Sinteza de compuși organici sub acțiunea microundelor a fost raportată în literatură din 1986 și prezintă avantajul unei creșteri importante a vitezei de reacție.

Microundele sunt unde electromagnetice cu o frecvență cuprinsă între 300MHz-300GHz. Frecvența utilizată pentru sinteze la scară industrială, testări în laborator sau aplicații medicale este de 2450MHz și a fost impusă de convenții internaționale. Energia adusă de această frecvență este de cca 1 J mol^{-1} . Reactorul CEM Discovery funcționează în modul mono, iradiază uniform amestecul de reacție. (Figura 2.13) Vasul de reacție este din pirex de 10 ml volum, cu capac din teflon.

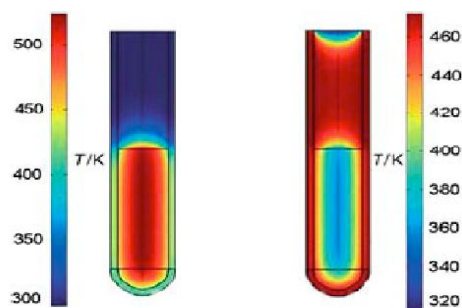


Figura 2.13 Diferența între profilele de temperatură: după 1 minut de iradiere cu microunde (stânga), și încălzire în baie de ulei (dreapta)

Purificarea bazelor Schiff astfel obținute s-a realizat prin recristalizări repetate. Identificarea produșilor de reacție s-a făcut prin: cromatografie în strat subțire, folosind ca etalon compusul preparat prin “metoda clasică” temperatură de topire și spectrometrie de masă.

În Tabelul 2.7 sunt prezentate comparativ randamentul și timpul de reacție pentru sinteza bazelor Schiff pe cale clasică și activare cu microunde. Puterea folosită la activarea reacțiilor în câmp de microunde este 100W, temperatura 80°C .

Tabelul 2.7 Caracteristicile sintezelor clasice și prin activare în câmp de microunde a bazelor Schiff.

Cmp.	Solvent Clasic	Solvent MW	Timp de reacție		Randament	
			Clasic [h]	Microunde [min]	Clasic [%]	Microunde [%]
9.a	EtOH	ACN	24	30	98	86
9.b	EtOH	ACN	24	30	80	78
9.c	EtOH	ACN	24	30	98	95
9.d	EtOH	ACN	5	30	93	90
9.e	EtOH	ACN	24	30	50	50
9.f	EtOH	ACN	6	30	76	65
13.a	EtOH	ACN	12	60	89	89
13.b	EtOH	ACN	12	60	85	80
13.c	EtOH	ACN	5	60	85	85
13.e	EtOH	ACN	12	60	78	73

După cum se poate observa (Tabelul 2.7), desfășurarea reacțiilor în condiții de microunde prezintă avantajul unui timp de reacție mai scurt, în comparație cu calea clasică de sinteză. Randamentele obținute prin metoda clasică și prin activare în câmp de microunde sunt comparabile.

2.2.9 Spectre de absorbție UV-Vis și de fluorescență ale bazelor Schiff fenotiazinice

În vederea evidențierii și studiului unor proprietăți datorate structurilor fenotiazinice cu conjugare extinsă, s-au înregistrat spectrele de absorbție electronică UV-Vis ale bazelor Schiff **9.a**, **b**, **c**, **d**, **g**, **h**, **11**, **12.a**, **c** s-a calculat randamentul cuantic. Standardul folosit a fost perilena, cu randament cuantic $\Phi = 0,94\%$, (Figura 2.14)

Tabelul 2.8.b Maxime de absorbție, emisie în domeniul UV-VIS ale bazelor Schiff sintetizate (în CH₂Cl₂), și Stokes shifturile calculate.

Compus	Absorbție $\lambda_{max,abs}$ [nm] ^[a]	Emissie $\lambda_{max,em}$ [nm] ^[a]	Quantum yield [%] ^[b]	Stokes shift (cm ⁻¹)
Perilena	229, 254, 410 , 438	438, 469	0,94	3100
9.a	242, 283, 392	527	0,036	6500
9.b	239, 275, 380	545	0,069	8000
9.c	235, 276, 392	517	0,027	6200
9.d	234, 278, 386	529	0,017	7000
9.g	220, 264, 390	560	0,011	7800
9.h	243, 275, 388	526	0,017	6800
11	244, 294, 399	525	0,065	6000
12.a	234, 290, 401	524	0,053	5800
12.c	287, 404	535	0,011	6100

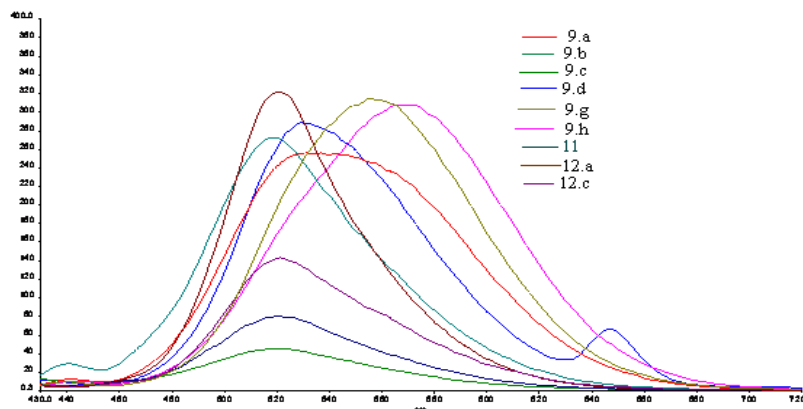


Figura 2.14 Spectrul de fluorescență înregistrată pentru compușii **9.a-h**, **11**, **12.a-c**

2.3 Reacții *aza*-Diels-Alder

2.3.1 Sinteza chinolinelor fenotiazinice și ferocenice

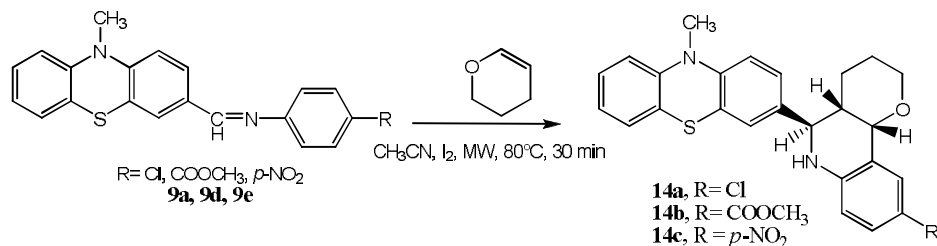
Deși chinolinele sunt una dintre cele mai studiate heterocicluri, în literatura de specialitate chinolinele substituie cu fenotiazină sau cu feroceni sunt destul de rar întâlnite. Investigațiile referitoare la noi metode sintetice și proprietățile unor astfel de compuși heterociclici par interesante, atât pentru cercetarea fundamentală cât și aplicațiile industriale. Derivații de fenotiazină sunt folosiți în multe tipuri de medicamente care sunt în uz clinic (sedative tranchilizante, antihistaminice, antiemetice, antipruritice, etc), precum și în alți compuși biologic activi, cum ar fi produsele bactericide, pesticide, compuși cu aplicații analitice (indicatori redox și reactivi în determinările spectrofotometrice), antioxidanți la temperaturi ridicate pentru lubrifianți și coloranți¹⁸². Derivații chinolinei și a tetrahydrochinolinei apar în, produse naturale și sintetice cu activitate biologică^{183,184,185,186}.

Otto Paul Hermann Diels și Kurt Alder au descris în 1928 reacția de cicloadiție, pentru care au obținut Premiul Nobel în Chimie în 1950. Reacția Diels-Alder este considerat, în general, "Mona Lisa" ale reacțiilor în chimia organică, deoarece necesită foarte puțină energie pentru a crea un inel ciclohexenă, care este util în multe alte reacții organice^{187,188,189,190}. Menționăm faptul că derivați chinolin fenotiazinici și ferocenici nu au mai fost sintetizați. În acest capitol sunt prezentate câteva rezultate în ceea ce privește sinteza și stereochemia acestei clase de substanțe.

În vederea sintezei de chinolin fenotiazine și ferocen chinoline în cataliză acidă, s-a pornit de la baze Schiff fenotiazinice **9.a-f** și ferocenice **13.a-c** în reacție cu 3,4-dihidro-2H-piran. Reacția este o cicloadiție *aza*-Diels-Alder [4+2] între *N*-arilimine (azadienă săracă în electroni) și dienofilul bogat în electroni. Pentru sinteza chinolinelor s-a folosit acetonitril ca solvent, reacțiile au fost realizate într-un reactor de microunde special pentru reacții chimice, CEM Discovery LabMate, prezentat în capitolul Baze Schiff. Masa de reacție au fost iradita la 100 W, la temperatura de 80°C.

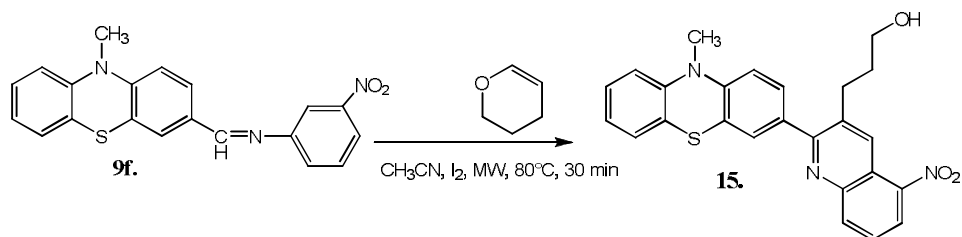
Din reacția **9.a, d, e** cu 3,4-dihidro-2H-piran în prezența iodului în cantități catalitice rezultă compușii **14.a, b, c**, (Schema 2.18). Datorită solubilității relativ ridicate a compușilor în acetonitril, aceștia nu precipită din reacție pe măsură ce se formează. Reacțiile au fost urmărite prin cromatografie în strat subțire (silicagel pe suport de aluminiu, eluent diclorometan: metanol 80/10), cu vizualizarea produsului în UV $\lambda=365\text{nm}$. Din amestecul de reacție se îndepărtează iodul, prin

filtrare pe un strat de silicagel. Purificarea compușilor s-a realizat prin cromatografie pe coloană urmată de recristalizare din etanol. Puterea folosită la activarea reacțiilor în câmp de microunde este 100W, temperatura 80°C. În cazul chinolinelor fenotiazinice reacțiile au fost iradiate 30 de minute.



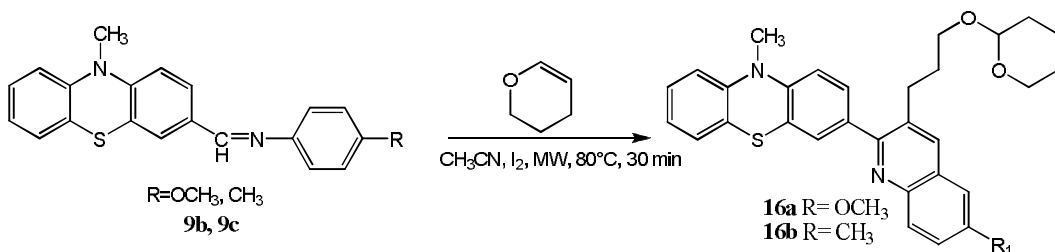
Schema 2.18. Reacția de obținere a compușilor **14.a,b,c**, prin activare în câmp de microunde.

Din reacția bazei Schiff **9.f** cu 2,3-dihidro-2H-piran în acetonitril în prezența iodului în cantități catalitice prin activare cu microunde s-a obținut compusul 3-(2-(10-metil-10H-fenotiazin-3-il)-5-nitrochinolin-3-il)propan-1-ol, **15**. Inelul dihidropiranic s-a deschis (Schema 2.19).



Schema 2.19. Reacția de obținere a compusului **15** prin activare în câmp de microunde.

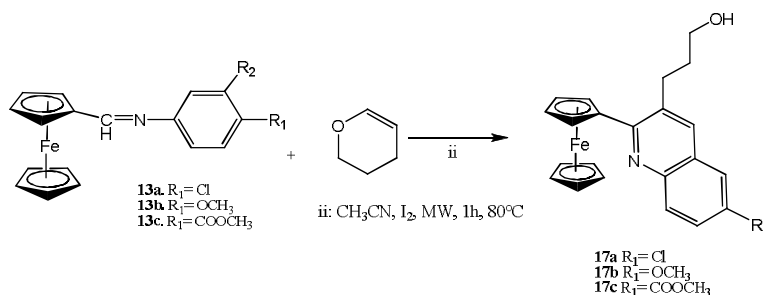
Din reacția bazelor Schiff fenotiazinice **9.b, 9.c** cu 3,4-dihidro-2H-piran s-a obținut derivații 3-(6-metoxi/metil-3-(3-(tetrahidro-2H-piran-2-il-oxi)propil)chinolin-2-il)-10-metil-10H-fenotiazine. Inelul dihidropiran s-a deschis, sistemul chinolinic s-a aromatizat. În comparație cu compusul **15** derivații obținuți au un inel 3,4-dihidro-2H-piran în plus prin legătura oxigen-inelul piranic.



Schema 2.20 Reacția de obținere a compușilor **16.a, b** prin activare în câmp de microunde.

Reacția bazelor Schiff ferocenice **13.a-b** cu 3,4-dihidro-2H-piran prin activare cu microunde condus la compușii **17.a-c**. Sistemul chinolinic s-a aromatizat, ciclul dihidropiran s-a deschis

produsul obținut este un derivat chinolinic propan-1-ol, 3-(6-chloro-2-ferocenil-chinolin-3-il)propan-1-ol **17.a**.

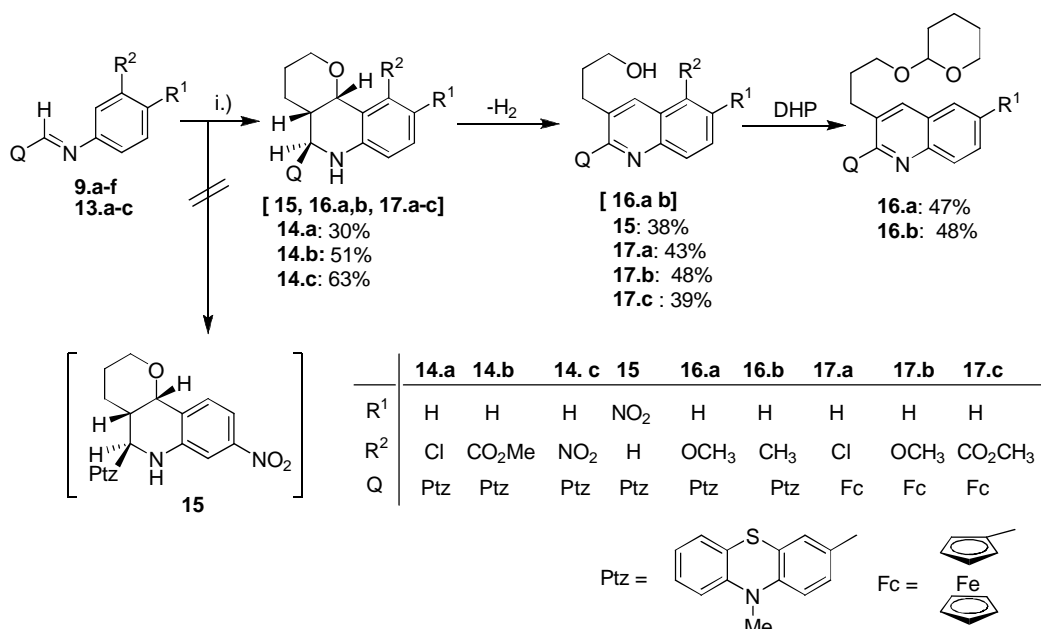


Schema 2.21. Reacția de obținere a compușilor **17.a-c** prin activare în câmp de microunde.

Puterea folosită la activarea reacțiilor în câmp de microunde este 100W, temperatura 80°C.

În cazul derivaților chinolin ferocenici masa de reacție a fost iradiată timp de 1 oră.

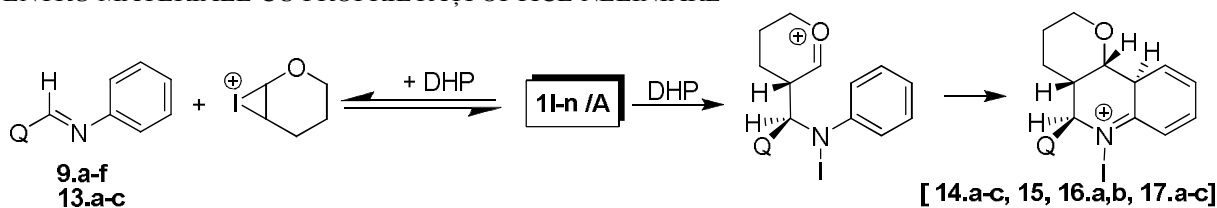
Pentru a descrie dependența caracteristică a cicloadițiilor și al aromatizării subsecvente a părților chinolinice observate experimental s-a efectuat calcule DFT prin modelul B3LYP folosind setul de baze DGZVP care este potrivit și pentru atomul de iod (Schema 2.22).



i.) DHP, MeCN, I₂ (1 mol%), MW, 80°C, 0.5 h pentru **14-16** și 1 h pentru **17.a-c**.

Schema 2.22 Cicloadiția [4+2] a bazelor Schiff ferotiazinice respectiv ferocenice cu DHP, prin activare în câmp de microunde.

SINTEZA ȘI CARACTERIZAREA UNOR NOI DERIVAȚI HETEROCICLICI AROMATICI, PRECURSORI PENTRU MATERIALE CU PROPRIETĂȚI OPTICE NELINIARE



Schema 2.23 Mechanismul propus pentru cicloadiții catalizată de iod și energia calculată pentru primul pas cu metoda B3LYP/DGZVP

Tabelul 2.9 Indicele de reactivitate globală și locală pentru structurile optimizate a iminelor activate, obținute prin calcule B3LYP/DGZVP.

	ϵ_{HOMO} (eV)	ϵ_{LUMO} (eV)	μ (eV)	η (eV)	$\epsilon_{\text{LUMO}+1}$ (eV)	Σc^2_{LUMO} on $\underline{\text{C}}=\text{N}$	$\Sigma c^2_{\text{LUMO}+1}$ on $\underline{\text{C}}=\text{N}$	$\rho(\text{NBO})$ on $\underline{\text{C}}=\text{N}$
1g/A	-8.52	-6.53	-7.53	0.95	-5.93	0.0202	0.3320	0.215
1d/B	-4.87	-3.81	-4.34	0.53	-2.04	0.2810	0.0125	0.157
1l/A	-10.67	-7.18	-8.93	1.75	-6.69	0.0206	0.3820	0.259
1l/B	-10.50	-6.94	-8.72	1.78	-4.49	0.3779	0.0066	0.246
1m/A	-8.46	-6.45	-7.46	1.00	-5.93	0.0241	0.3308	0.217
1m/B	-8.52	-6.15	-7.34	1.19	-4.19	0.3302	0.0174	0.204
1n/A	-9.33	-6.78	-8.50	1.28	-5.90	0.0220	0.4920	0.228
1n/B	-9.41	-6.18	-7.80	1.62	-4.19	0.4750	0.0142	0.222

^a Interplanar unghi (Θ [$^\circ$]) între imină- și grupa N-fenil: 88.2 (**1g/A**); 8.6 (**1d/B**); 80.8 (**1l/A**); 22.5 (**1l/B**); 89.2 (**1m/A**); 23.6 (**1m/B**); 71.9 (**1n/A**); 20.9 (**1n/B**).

Contrar cu partea experimentală din rezultatele obținute cu metoda B3LYP/DGZVP prin calcularea indicelui de reactivitate μ și Σc^2_{LUMO} respectiv sarcina atomică (Tabelul 2.9) ar duce la concluzia că ionul iodoiminium a ferocenului este mai reactivă decât ionul phenothiazinil-substituit. Reactivitatea observată în cazul ferocenului (timp de reacție: 1h) în comparație cu fenotiazină (timp de reacție: 0.5h) poate fi atribuită energiei nefavorabilă a adăției cu DHP, observant si pe modelul reacției Schema 2.22. Ordinea energetică calculată se corelează cu capacitatea de electroni-donor a substituenților Q și observațiile experimentale ce indică reactivitatea scăzută semnificativă a

ferocenului ($\Delta E=25.53$ kcal/mol). Această stabilizare este asociată cu suprapunerea între fier și atomul de carbon din legătura imino, observat pe Figura 2.15.

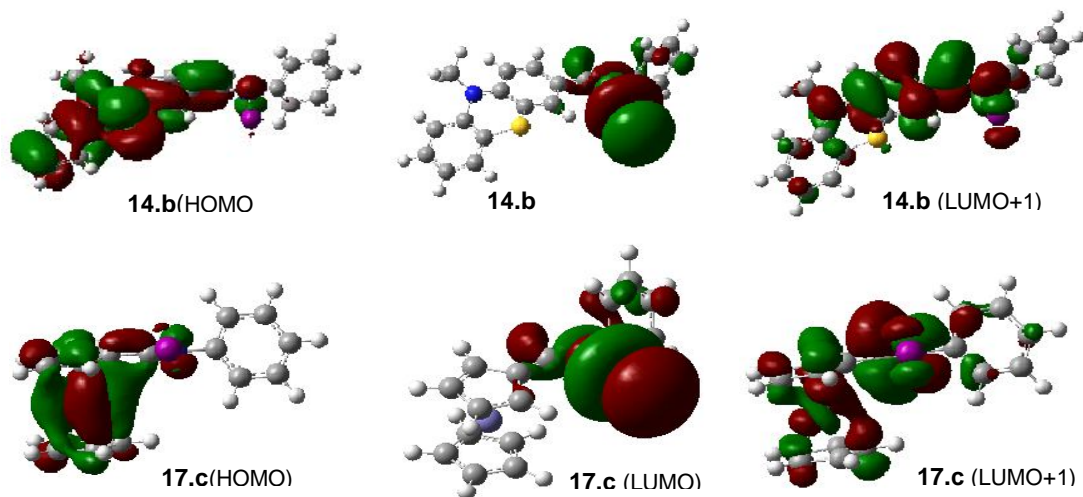


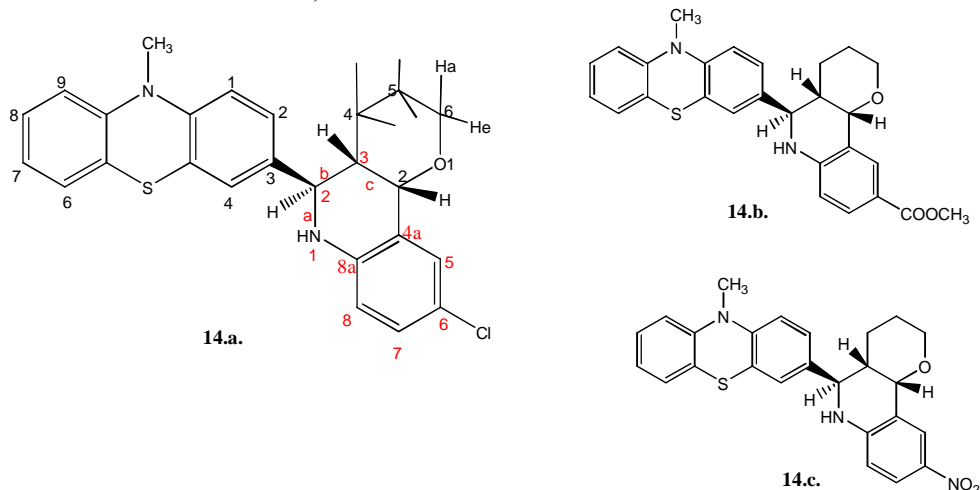
Figura 2.15 HOMO, LUMO, LUMO+1 pentru compușii **14.b**, **17.c**

2.3.2 Studiul spectrelor RMN

Derivații chinolin-fenotiazinici **14.a**, **b**, **c** prezintă o structură rigidă cu gruparea fenotiazinil în poziție ecuatorială. Această afirmație este susținută de analiza spectrelor RMN. În spectrele ^1H -RMN se observă semnale distincte pentru protonii axiali și ecuatoriali din pozițiile 1, 5, 7, 8, 9, 10 a sistemului chinolinic.

În cazul în care structura sistemului chinolinic ar fi mobilă (cu cei doi conformeri în echilibru și în proporții echivalente), spectrul ^1H -RMN ar trebui să prezinte semnale unice (singleți) pentru protonii axiali și ecuatoriali din pozițiile 1, 5, 7, 8, 9, 10. Se mai poate observa că semnalul azometinic a bazei Schiff fenotiazinice, materia prima, de la 8,30 ppm dispăre din spectrul ^1H -RMN, și apare semnalul protonului NH la aproximativ $\delta = 3,95$ ppm.

Având în vedere analiza spectrelor RMN, propunem următoarele structuri pentru compușii **14.a-c** (Schema 2.25).

Schema 2.25. Structurile compușilor **14.a-c**.

Pentru compușii **14.a,b,c** în spectrul $^1\text{H-RMN}$ se diferențiază două zone în care apar semnalele, pentru protonii chinolinici alifatici și gruparea metil de la azotul fenotiazinic în zona 5,39- 1,00 ppm, iar pentru protonii fenotiazinici- și chinolinici- aromatic în zona 8,20- 7,25 ppm. În urma analizei spectrelor RMN putem afirma următoarele:

- protonii axiali și ecuatoriali de la același atom de carbon au în spectru semnale distincte;
- protonii axiali din pozițiile 6, 5, 4 prezintă în spectru multipleteți (d, t, q), la fel ca și protonii ecuatoriali din pozițiile 6, 5, 4.
- protonii axial din pozițiile 2, 2 piranic apar în spectru ca dubleți și sunt cele mai dezecranate de pe sistemul chinolinic, fiind situați lângă cei doi heteroatomi (N, O).

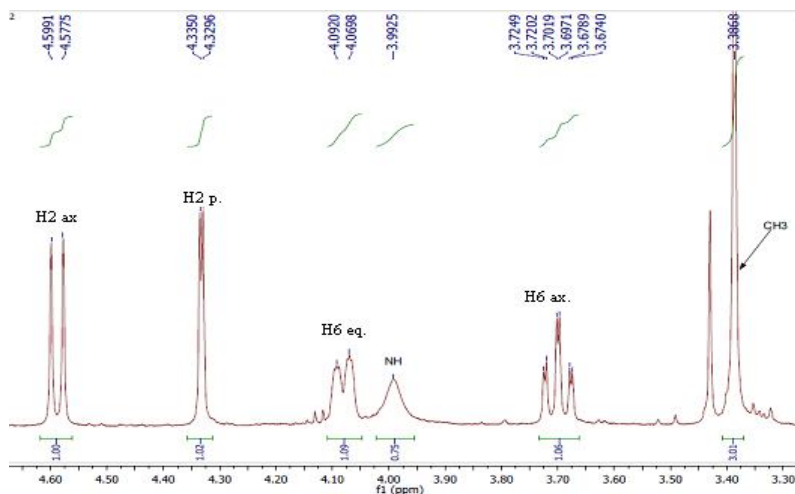


Figura 2.17.a. Spectrul $^1\text{H NMR}$, detaliu pentru partea alifatică a compusului **14.a** în CDCl_3 , la 500MHz.

Atribuirea semnalelor atomilor de carbon din compușii **14.a-c** a fost realizată pe baza spectrelor ^{13}C -RMN, DEPT 135 și 2D (^1H - ^{13}C) HMQC și HMBC (Figura 2.22.a, b, c).

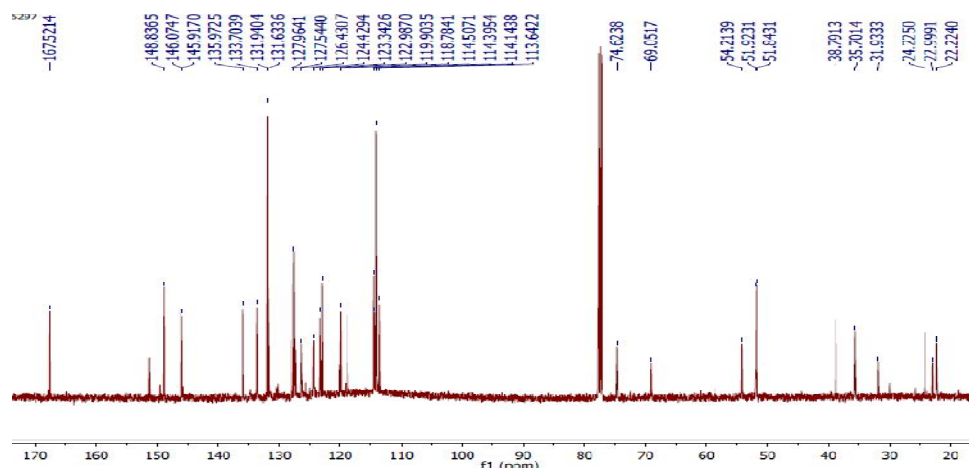
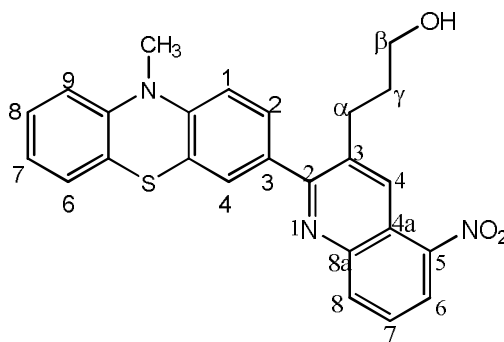


Figura 2.22.a Spectrul ^{13}C RMN a compusului **14.c** la 500 MHz, în CDCl_3

În spectrul compusului **15** se poate observa lipsa semnalelor corespunzătoare protonilor axiali respectiv ecuatoriali. În spectrul ^1H -RMN se observă semnale distincte pentru protoni metilenici ai catenei alchilice. Grupa metilen $\gamma\text{-CH}_2$, legată direct de gruparea hidroxil este cel mai dezecranat, apare la valoarea $\delta = 3,46$ ppm ca triplet, constanta de cuplaj este de $J_{\text{CH}_2\text{-}\gamma\text{CH}_2} = 6,10$ Hz, protonii de la grupa metilen $\alpha\text{-CH}_2$, legat de inelul aromatic a sistemului chinolinic apare un semnal triplet la valoarea $\delta = 2,85$ ppm, cu o constantă de cuplaj $J_{\alpha\text{CH}_2\text{-}\beta\text{CH}_2} = 7,70$ Hz. Având în vedere analiza spectrelor RMN, propunem următoarea structură pentru compusul **15** (Schema 2.26).



Schema 2.26. Structura propusă compusului **15**

În spectrul RMN a compusului **15** se diferențiază două zone în care apar semnale, pentru protonii chinolinici și protonii fenotiazinici zona aromatică 8,20-7,25 ppm, iar pentru grupare metil de la azotul fenotiazinic și catena alchil zona alifatică 3,70-1,60 ppm (Figura 2.23.b).

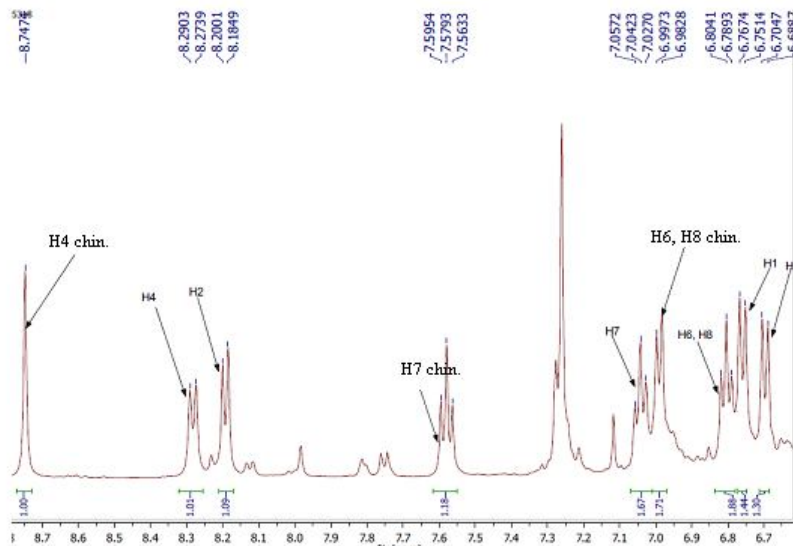


Figura 2.23.b Spectrul ^1H RMN, detaliu partea aromatic a compusului **15** la 500MHz, în CDCl_3 .

În spectrul compușilor **16.a, b** se observă semnale distincte pentru catena alchil formată din trei grupe metilen și multiplete pentru protonii din inelul dihidropiranic. Gruparea metilen $\gamma\text{-CH}_2$, legată direct de heteroatom (oxigen) este cea mai dezecranată, apare ca un triplet la valoarea $\delta = 3,67$ ppm constanta de cuplaj este $J_{\beta\text{CH}_2-\gamma\text{CH}_2} = 8,8$ Hz, $\beta\text{-CH}_2$ $\delta = 3,33$ ppm, constantă de cuplaj este $J_{\beta\text{CH}_2-\gamma\text{CH}_2} = 7,5$ Hz, protonii de la grupa metilen $\alpha\text{-CH}_2$, legată de inelul aromatic a sistemului chinolinic apare ca multiplet, la valoarea $\delta = 2,90$ ppm, cu o constantă de cuplaj $J_{\alpha\text{CH}_2-\beta\text{CH}_2} = 14,8$ Hz. Protonii de la grupa metilen $\beta\text{-CH}_2$ sunt cei mai puțin dezecrași, în spectru apare un quintet la valoarea $\delta = 1,85$ ppm, constantă de cuplaj între semnalele grupării metilen- α și β este $J_{\text{CH}_2\alpha\text{-CH}_2\beta} = 14,8$ Hz, iar între grupările metilen- γ și β este $J_{\beta\text{CH}_2-\gamma\text{CH}_2} = 7,5$ Hz. Se mai poate observa că semnalul azometinic a bazei Schiff fenotiazinice, de la 8,30 ppm dispare din spectrul ^1H RMN, în comparație cu spectrele compușilor **14.a-c** unde apare semnalul protonului NH, în spectrul compușilor **16.a, b** nu este prezent. Deasemenea este de remarcat că apare un singlet la valoarea $\delta = 7,94$ ppm care a fost atribuit pentru protonul de la sistemul chinolonic H4 (Figura 2.26.a.b).

Având în vedere analiza spectrelor RMN, propunem următoarea structură pentru compușii **16.a, b**.

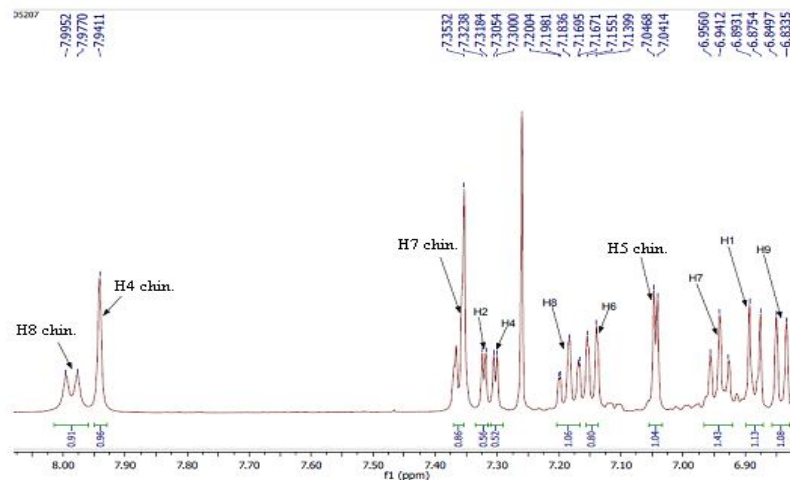
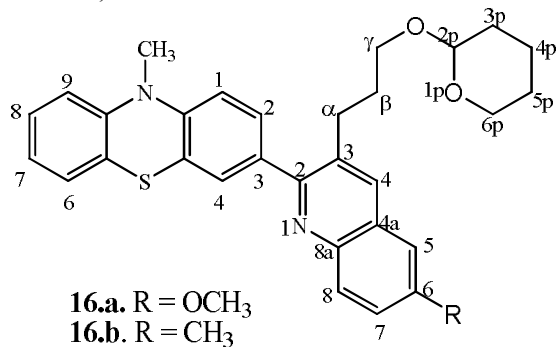


Figura 2.26.a Spectrul ¹H RMN a compusului **16.a**, detaliu partea aromatică, la 500MHz, în CDCl₃

Atribuirea atomilor de carbon din compușii **16.a, b** a fost realizată pe baza spectrelor ¹³C-RMN, DEPT și 2D (¹H-¹³C) HMQC și HMBC. Valorile deplasărilor chimice a compușilor **16.a, b**, pentru atomii de carbon sunt prezentate în Tabelul 2.12

Tabelul 2.12 Valorile deplasărilor chimice pentru atomii de din spectrul ¹³C-RMN în CDCl₃, la 500MHz.

C 16.a	C₉	C₁	C₇	C₂	C₄	C₆	C₈
δ	113,4	113,8	122,3	126,9	125,0	127,4	127,2
C	C_{5a}	C_{4a}	C₃	C_{9a}	C_{10a}	N-CH₃	CH₂α
δ	123,3	123,4	133,3	145,6	146,2	35,2	29,4
C	CH₂β	CH₂γ	C₂chin	C₈achin	C₅chin	C₄chin	C₃chin
δ	30,4	66,3	157,5	145,4	126,9	133,4	128,3

SINTEZA ȘI CARACTERIZAREA UNOR NOI DERIVAȚI HETEROCICLICI AROMATICI, PRECURSORI PENTRU MATERIALE CU PROPRIETĂȚI OPTICE NELINIARE

C	C_{6chin}	C_{7chin}	C_{8chin}	O-CH₃	C_{2p}	C_{6p}	
δ	140,8	126,9	129,2	55,3	104,2	62,1	
C	C_{5p}	C_{4p}	C_{3p}				
δ	25,2	19,3	30,3				
C 16.b	C₉	C₁	C₇	C₂	C₄	C₆	C₈
δ	113,5	113,9	122,4	125,6	122,4	127,4	127,0
C	C_{5a}	C_{4a}	C₃	C_{9a}	C_{10a}	N-CH₃	CH₂α
δ	123,3	123,4	133,2	145,4	144,7	35,3	29,5
C	CH₂β	CH₂γ	C_{2chin}	C_{8achin}	C_{4achin}	C_{4chin}	C_{3chin}
δ	30,4	66,3	158,4	145,6	127,0	133,2	128,1
C	C_{5chin}	C_{6chin}	C_{7chin}	C_{8chin}	CH₃	C_{2p}	C_{6p}
δ	126,9	142,8	127,2	129,4	19,4	98,6	62,1
C	C_{5p}	C_{4p}	C_{3p}				
δ	25,3	19,4	30,5				

Reacția bazelor Schiff ferocenice **13.a-c** cu 3,4-dihidro-2*H*-piran în condițiile descrise mai sus conduce la compușii **17.a-c**.

În spectrul compușilor **17.a, b, c** se poate observa lipsa protonilor axiali respectiv ecuatoriali, deasemenea nu sunt prezente semnalele ciclului dihidropiranic. Se poate observa apariția semnalelor în partea alifatică a spectrului ¹H-RMN a catenei alchil. Se observă semnale distincte pentru catena alchilică cu 6 protoni din cele trei grupe metilenici. Grupa metilenică γ-CH₂, legat direct de heteroatom (oxigen) este cea mai dezecranată și apare ca un triplet la valoarea δ= 3,78 ppm, constantă de cuplaj este $J_{\beta\text{CH}_2-\gamma\text{CH}_2} = 11$ Hz, protonii de la grupa metilenică α-CH₂, legat de inelul aromatic a sistemului chinolinic apare ca un triplet, mai puțin dezecranat la valoarea δ= 3,20 ppm, cu o constantă de cuplaj $J_{\alpha\text{CH}_2-\beta\text{CH}_2} = 14$ Hz. Protonii de la grupa metil β-CH₂ sunt cei mai puțin dezecrași, în spectru apare un quintet la valoarea δ= 1,96 ppm, constantă de cuplaj între grupa metil-α și β este $J = 14$ Hz.

SINTEZA ȘI CARACTERIZAREA UNOR NOI DERIVAȚI HETEROCICLICI AROMATICI, PRECURSORI PENTRU MATERIALE CU PROPRIETĂȚI OPTICE NELINIARE

Având în vedere analiza spectrelor RMN, propunem următoarele structuri pentru compușii **17.a**, **b**, **c**.

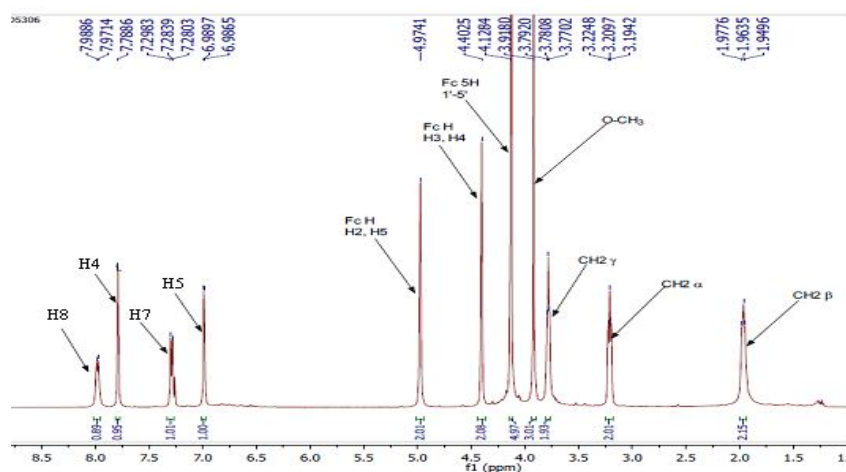
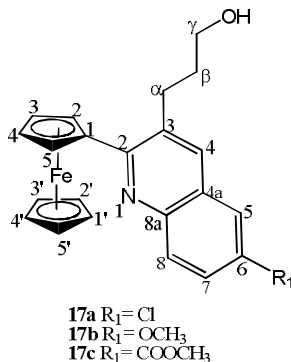


Figura 2.29 Spectrul ¹H RMN a compusului **17.c**, în CDCl₃, la 500MHz.

Atribuirea atomilor de carbon din compușii **17.a** **17.b** și **17.c** a fost realizată pe baza spectrelor ¹³C-RMN, DEPT și 2D (¹H-¹³C) HMQC și HMBC (Figura 2.30.a, b).

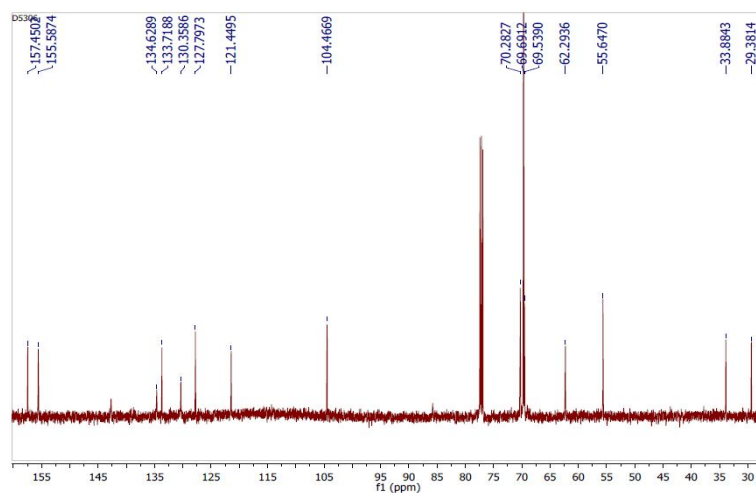


Figura 2.30.a Spectrul ¹³C RMN a compusului **17.c**, în CDCl₃, la 500MHz.

2.3.4 Studiul spectrelor de absorbție UV-VIS ale compușilor de cicloadiție

În vederea evidențierii și studiului unor proprietăți datorate structurilor fenotiazinice și chinolinice cu conjugare extinsă, s-au înregistrat spectrele de absorbție electronică UV-Vis ale compușilor sintetizați **9.d**, **13.c**, **14.a-c**, **15**, **16.a-b** și **17.a-c**.

Spectrele de absorbție și emisie a compușilor și a materiilor prime, este prezentat în tabelul 2.13. Compușii heterociclici sintetizați conțin cromofori similari, constând dintr-un sistem π conjugat extins, fenotiazina și sistemul chinolinic. Se poate observa o deplasare batocromă a benzilor de absorbție corespunzătoare tranzițiilor electronice π - π^* , explicabilă prin efectul electromer +E al heteroatomului care presupune extinderea sistemului conjugat. Schimbările mici în absorbție pot fi corelate de natura grupărilor cromofore, substituenților din pozițiile *meta* sau *para* de pe sistemul chinolinic.

Tabelul 2.13 Maximele de absorbție și coeficienții de extincție calculate pentru compușii sintetizați.

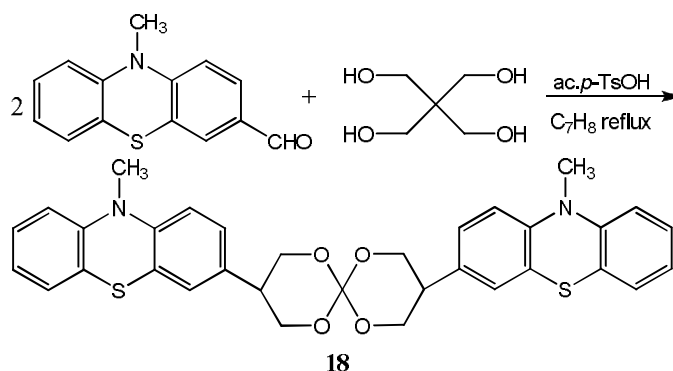
Compus	UV-Vis (nm), ϵ ($L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$) [±]
9.d	273 (55881); 386 (897)
13.c	271 (227300); 468 (1421)
14.a	229 (28940); 259 (39754)
14.b	275 (175105)
14.c	258 (58982); 379 (8145)
15	269 (174466)
16.a	229 (36656); 261 (46009); 333 (9064)
16.b	270 (229712)
17.a	273 (473989); 380 (3864)
17.b	273 (489344)
17.c	274(42360)

2.4 Dioxani fenotiazinici

2.4.1 Sinteza dioxanilor fenotiazinici prin activare în câmp de microunde

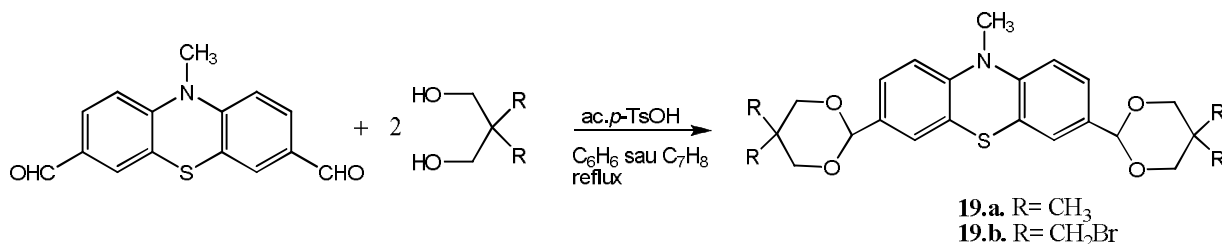
Sinteza 1,3-dioxanilor, bazată pe o reacție de acetalizare, reprezintă un domeniu vast în literatură. Reacțiile de acetalizarea a fenotiazinei substituie în pozițiile 3 respectiv 7 s-au făcut și prin activare în câmp de microunde, în condiții “green chemistry”, prin schimbarea toluenului în solvenți mai puțini toxici. În Tabelul 2.34 sunt prezentate condițiile de reacție classic și în câmp de microunde. Prin activare în câmp de microunde timpul de reacție s-a redus substanțial față de metoda clasică a reacțiilor de acetalizare.

Din reacția 3-formil-10-metil fenotiazinei cu 2,2-bis(hidroximetil)propan-1,3-diol utilizând un raport molar formil fenotiazină: 2,2-bis(hidroximetil)propan-1,3-diol 2/1, s-au obținut spiranul **18** (Schema 2.30). Reacția a fost studiată și în câmp de microunde (Tabelul 2.34).



Schema 2.30. Sinteza spiranului di-fenotiazinic **18**.

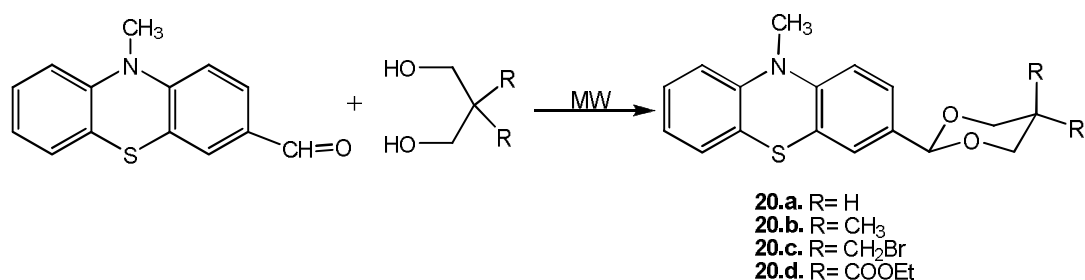
Din reacția de acetalizare a 3,7-diformil-10-metil-fenotiazinei cu 2,2-dibromo-propan-1,3-diol respectiv cu 2,2-bis(bromometil)propan-1,3-diol în prezența acidului p-toluensulfonic prin distilare azeotropă a apei folosind separator Dean-Stark, s-a obținut compușii dioxanici, **19.a-b**, utilizând un raport molar diformil fenotiazină: diol 1/2. Reacțiile au fost monitorizate prin cromatografie pe strat subțire (eluent toluene: acetat de etil 10/1) (Schema 2.31).



Schema 2.31. Sinteza dioxanilor fenotiazinici **19.a-b**.

În urma unor recristalizări succesive din toluen, produșii **19.a-b** au fost izolați în stare pură în formă cristalină. Structura compușilor obținuți au fost investigate cu ajutorul spectrelor RMN la 500MHz, ^1H RMN, COSY-45, ^{13}C -NMR și 2D-RMN, HMQC și HMBC.

Au fost studiate și comparate reacțiile de acetalizare, a 3-formil-10-metil fenotiazinei cu 1,3-propandioli sau 1,3-propandioli 2-substituiți prin activare în câmp de microunde în diferiți solvenți. (Schema 2.32)



Schema 2.32. Obținerea compușilor **20.a-d** prin activare în câmp de microunde.

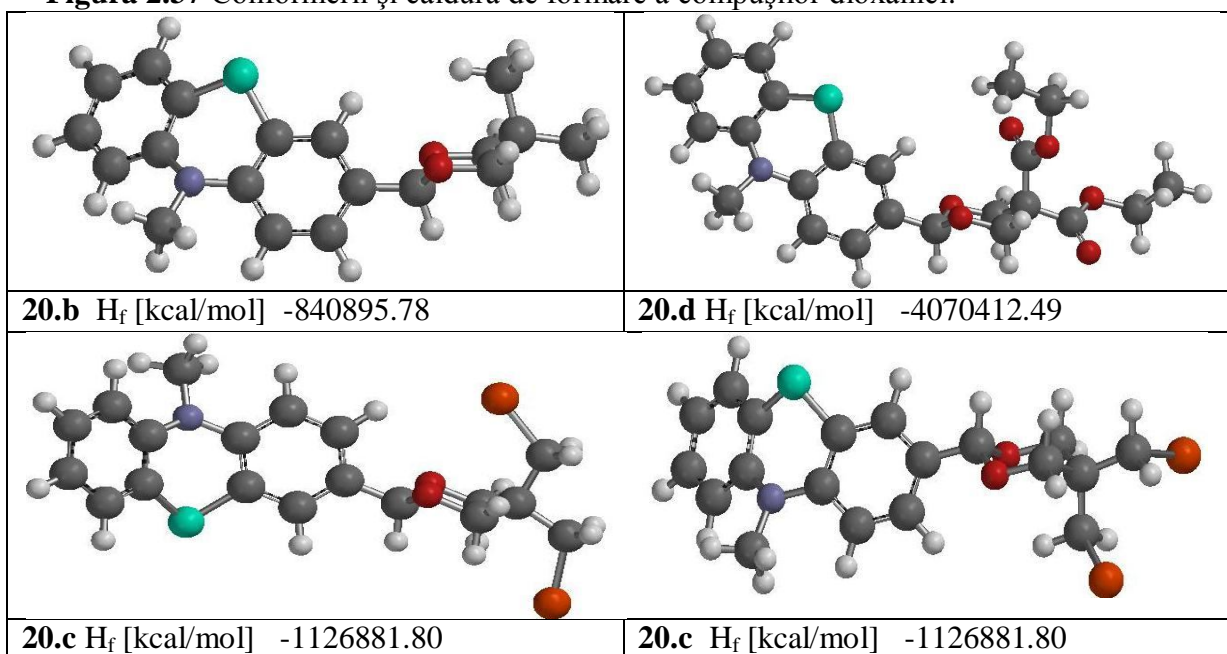
Purificarea dioxanilor fenotiazinici astfel obținuți s-a realizat prin recristalizări repetate. Identificarea produșilor de reacție s-a făcut prin: cromatografie pe strat subțire, folosind ca etalon compusul preparat prin “metoda clasică” temperatură de topire și spectrometrie de masă.

Reacțiile au fost efectuate în vase de cuarț cu ajutorul unui reactor de microunde tip Synthos 3000, temperatura din interiorul vasului de reacție și presiunea internă au fost monitorizate continuu. În Tabelul 2.15 este prezentat rezultatele obținute la diferite condiții de reacție (classic, și activare prin iradiere cu microunde) care au fost aplicate. Sintezele prin activare cu microunde impune un timp de reacție mult mai scurtă, randamentele sunt considerabili mai mici în special în prezența toluenului, care este un solvent cu absorbție mică a radiațiilor microunde (dielectric loss value 0,096). Etilen glicolul este un solvent capabil de a absorbi în mod eficient energia de microunde și asigură astfel o încălzire rapidă a amestecului de reacție prin mecanismul de polarizare dipolar (dielectric loss value 49.95). Rezultate mai bune în microunde au fost obținute pentru compușii **19.a-b** în cazul apei ca solvent, prin supraîncălzire la 130-200°C. Pentru spiranul **18** prin activare în câmp de microunde s-au obținut rezultate foarte bune în cazul când s-a folosit PEG și apă.

Tabelul 2.15 Rezultatele obținute la diferite condiții de reacție (classic, și activare prin iradiere cu microunde)

Comp.	Timp de reacție		Temperatura de reacție		Randament			
	Clasic [h]	MW [min]	Clasic [°C]	MW [°C]	Clasic Toluen [%]	MW Toluen [%]	MW PEG 400 [%]	MW Apă [%]
18.	8	20	112	150	95	10	77	65
19.a	15	30	112	130	80	20	28	43
19.b	15	30	112	130	80	27	30	44
20.a	15	40	112	130	75	15	17	25
20.b	11	50	112	200	85	40	37	50
20.c	12	40	112	150	85	25	25	36
20.d	12	50	112	130	60	15	37	30

Analiza conformațională a stereozomerilor **20.b-d** și modelare moleculară bazat pe calcule semi-empirice și calcule DFT (Figura 2.37). Energia minimă a compușilor a fost obținută prin optimizarea conformerilor generat cu ajutorul modulului *Confanal* a programului Spartan '06¹⁹³, și prin calcule semi-empirice (PM3) și 6-31G(d) B3LYP DFT^{194,195,196}.

Figura 2.37 Conformerii și căldura de formare a compușilor dioxanici.

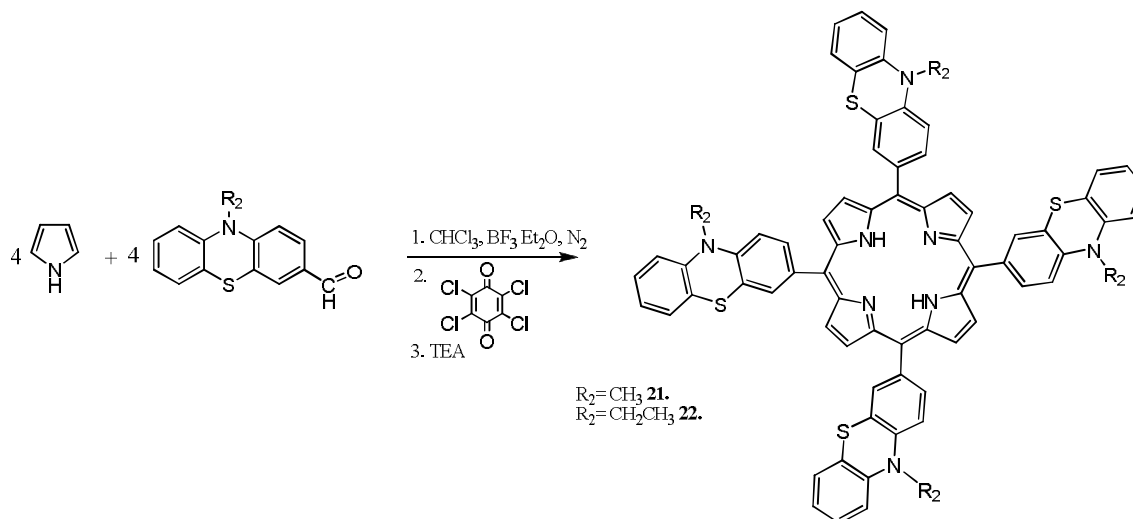
2.5 Porfirine

Porfirinele sunt molecule macrociclice cu structură rigidă care prezintă caracter aromatic și numeroase centre de reacție. Acești compuși, precum și substanțele structural înrudite (clorinele, bacterioclorinele și corinele) au rol important în natură în special sub formă de complecși cu metale: Fe, Cr și Mn.

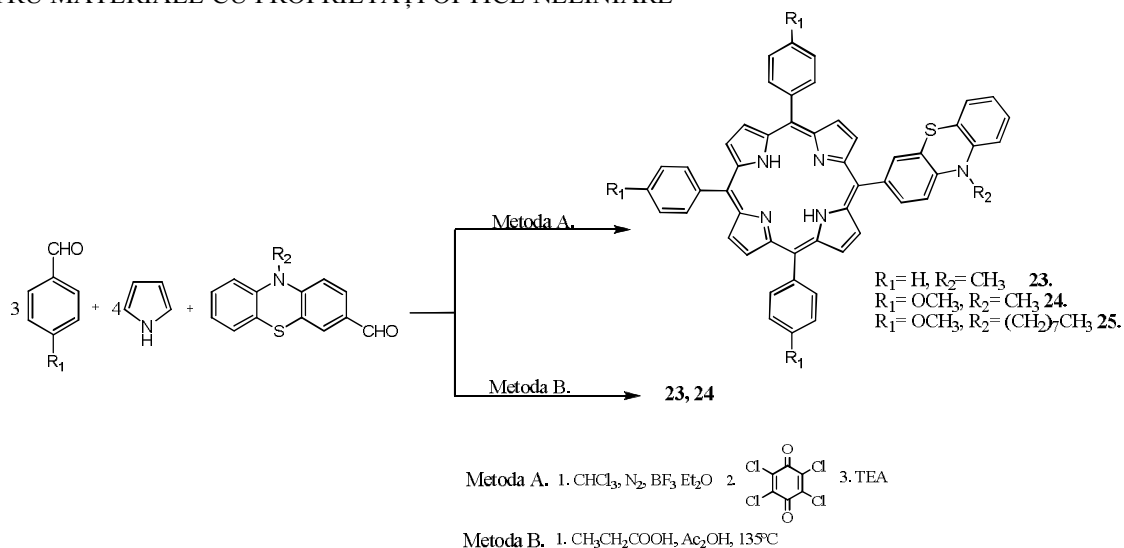
Chimia porfirinelor sintetice este remarcabilă, în prezent cercetările fiind orientate spre porfirine care prezintă impedimente sterice pe una dintre fețele moleculei, cu aplicații în procese de oxidare stereoselective.

Prima sinteză de porfirină mezo-tetrasubstituită ($A=H$) a fost realizată de Rothmund (1936) prin încălzirea pirolului și a unei aldehide dezvoltate în piridină, într-un tub închis la 150°C timp de 24 h. Studiile efectuate de Adler și Longo au avut un rol important în elucidarea proceselor care stau la baza formării porfirinelor prin cocondensarea pirolului și alchidelor.

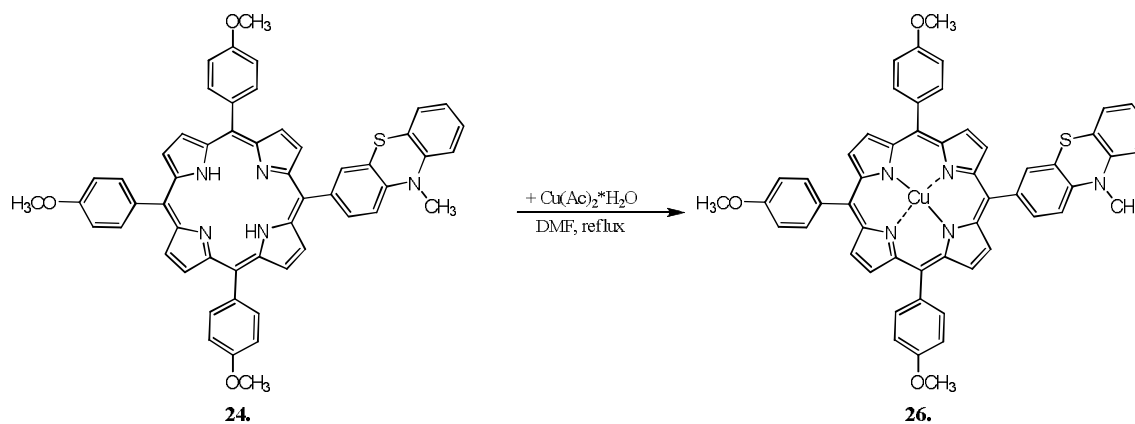
Din reacția 10-metil-, 10-butil-3-formil-fenotiazinei cu pirol, în cloroform în prezența $BF_3 \cdot (EtO)_2$, prin oxidare cu *p*-cloranil s-au obținut compușii **26** respectiv **27** (Schema 2.38).



Schema 2.38 Reacția de obținere a porfirinelor **21**, **22**

Schema 2.39 Reacția de obținere a compușilor **23, 24, 25**

În vederea sintezei de complecși porfirinici, s-a pornit de la compusul **24**, utilizând DMF (dimetilformamidă) ca solvent și $\text{Cu}(\text{Ac})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. (Schema 2.40) Mersul reacției a fost monitorizat prin cromatografie pe strat subțire (eluent cloroform: eter de petrol 1:0,5).

Schema 2.40. Reacția de obținere a porfirinei complexate cu Cu, **26**.

2.5.2 Studiul spectrelor UV-Vis și de fluorescență.

Porfirine sunt bine cunoscute pentru culorile intense, care este o consecință a conjugării extinse a macrociclului, și este elementul cheie a aplicațiilor acestora.

În spectrul UV-Vis a porfirinelor se disting două zone: în regiunea violet, o bandă de absorbție extrem de intensă cunoscută ca banda Soret cu coeficientul de extincție aproximativ 1×10^5

$M^{-1} cm^{-1}$. În regiunea vizibilă, apar benzile de absorbție cunoscute sub numele de benzi Q, cu coeficientul de extincție aproximativ $1 \times 10^4 M^{-1} cm^{-1}$.

Pentru compușii **21-26** s-au înregistrat spectrele UV-Vis, respectiv de fluorescență (Tabelul 2.36). Formele diprotonate, libere de metal cât și metaloporfirinele au un maxim de absorbție în jurul valorii de 417 nm, banda *Soret* care este caracteristică pentru acest sistem macrociclic. În afara benzi Soret în spectru UV-Vis apare 4 benzi, benzile Q(IV-I), la 515 (IV), 545 (III), 590 (II) și 646 (I). Prin schimbarea substituenților *meso*, banda Soret de la 420nm rămâne constant, în schimb se poate observa o schimbare la benzile Q (Figura 2.44, 2.45).

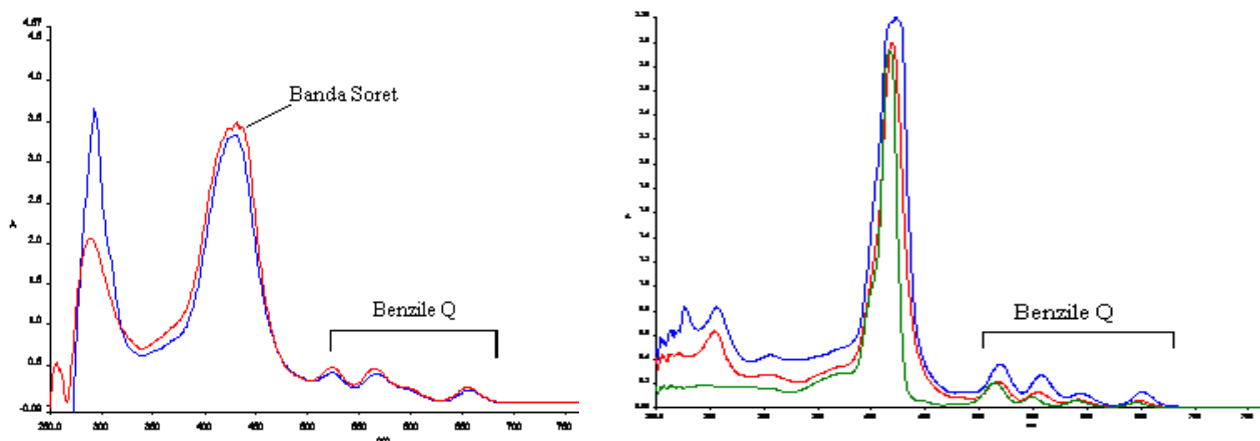


Fig. 2.44 Spectrul UV-Vis a compușilor **21, 22**. Fig. 2.45 Spectrul UV-Vis a compușilor **23, 24, 25**

Tabelul 2.17 Valorile benzilor de absorbție pentru porfirinele sintetizate

Compus	Banda Soret [nm] ^[a]	Banda Q ₄ [nm] ^[a]	Banda Q ₃ [nm] ^[a]	Banda Q ₂ [nm] ^[a]	Banda Q ₁ [nm] ^[a]	λ_{abs} [nm] ^[a]
TPP	419	514	540	590	650	-
21	428	523	565	-	655	285
22	432	524	567	-	656	290
23	419	517	554	591	648	-
24	422	518	555	593	649	-
25	422	519	557	593	651	-
26	422	-	540	-	-	-

Spectrele UV-Vis au fost înregistrate în CH_2Cl_2

În cazul compușilor **21-26** excitarea s-a realizat la lungimea de undă 520 nm, conform literaturii (Figura 2.47)^{200, 201}.

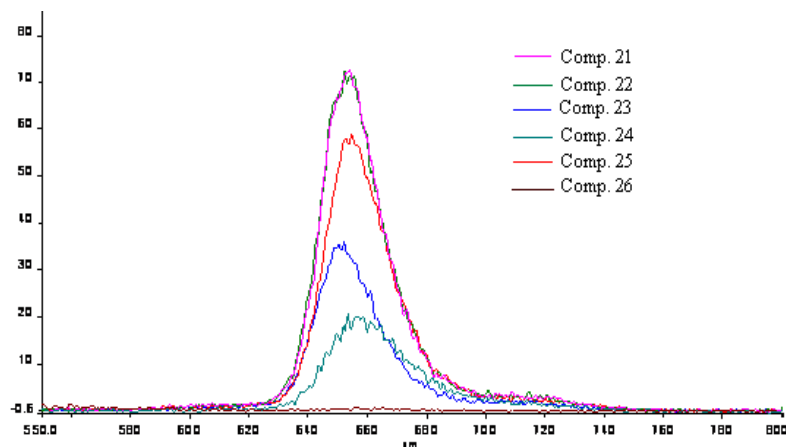


Figura 2.47 Spectrul de fluorescență a compușilor **21, 22, 23, 24, 25 și 26**.

În tabelul 2.18 sunt prezentate valorile maximelor de absorbție, emisie, randament cuantic respectiv deplasările Stokes a compușilor tetrapirolici **21-25**.

Tabelul 2.18 Valorile maximelor de absorbție, emisie, randamentul cuantic și deplasările Stokes.

Compus	Absorbție $\lambda_{max,abs}$ [nm] ^[a]	Emissie $\lambda_{max,em}$ [nm] ^[a]	Quantum yield [%] ^[b]	Deplasările Stokes (cm^{-1})
TPP	514	649, 717	0,11	4047
21	518	660	0,230	3564
22	518	653	0,241	3830
23	517	646	0,112	4005
24	518	654	0,174	4015
25	520	647	0,095	3445

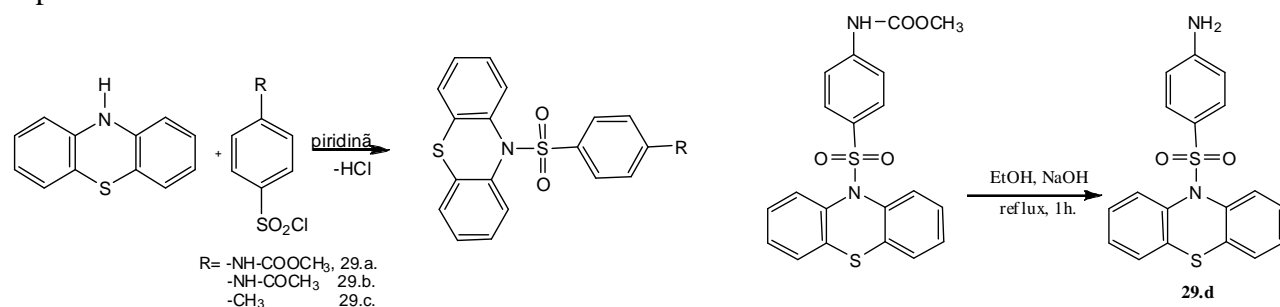
[a] spectrele au fost înregistrate în CH_2Cl_2 [b] Determinat cu TPP (tetrafenil porfirina) ca standard cu randament cuantic 0,11%.

2.6 Sulfonamide fenotiazinice

2.6.1 Sinteza sulfonamidelor fenotiazinice

Sinteza sulfonamidelor, bazată pe o reacție de condensare, reprezintă un domeniu vast în literatură. În capitolul de literatură (subcapitol 1.6), am prezentat stadiul actual al cercetărilor referitoare la sinteza unor sulfonamide fenotiazinice, respectiv la studiile structurale efectuate.

Dintre variantele posibile de sinteză a sulfonamidelor fenotiazinice s-a ales, în urma testării prealabile a câtorva metode, condensarea aminei (fenotiazină) cu compuși clorosulfonați într-un solvent polar (acetonă, THF, alcool anhidru, piridină), la reflux. Pe această cale, randamentul este mare, dar timpii de reacție sunt mari iar purificarea necesită, în majoritatea cazurilor, recristalizări repetate.



Schema 2.42 Sinteza compușilor sulfonamidici **29.a-d**

Prin clorosulfonarea 10-metil-10*H*-fenotiazinei cu acid clorosulfonic și clorură de tionil în condițiile descrise mai sus, rezultă acidul 10-metil-10*H*-fenotiazină-3-sulfonic **32.c** (Figura 2.45).

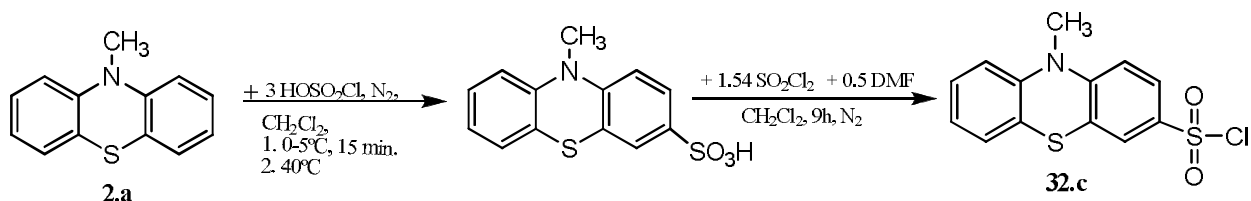


Figura 2.45 Reacția de obținere a compusului **32.c**

Pentru compușii **29.a-c**, **30** s-au studiat reacțiile și prin activare în câmp de microunde, pe diferite suporturi și în diferite solvenți. Identificarea produșilor de reacție s-a făcut prin: cromatografie pe strat subțire, folosind ca etalon compusul preparat prin “metoda clasică”,

temperatură de topire și spectrometrie de masă. Pentru sinteza sulfonamidelor **29.a-c**, **30**, a fost utilizat un reactor cu microunde special pentru reacții chimice, CEM Discovery LabMate.

În Tabelul 2.19 sunt prezentate comparativ randamentele și timpii de reacție pentru sinteza sulfonamidelor pe cale clasică și activare cu microunde.

Tabelul 2.19 Condițiile folosite și rezultatele obținute la diferite condiții de reacție (classic, și activare prin iradiere cu microunde)

Compus	Solvent/ Suport solid MW	Timp de reacție		Randament	
		Clasic [h]	Microunde [min]	Clasic [%]	Microunde [%]
29.a	Piridină	24	60	67	45
29.b	Piridină	24	60	72	47
29.c	Piridină	24	60	87	75
29.a	Al ₂ O ₃ bazic	-	30	-	48
29.b	Al ₂ O ₃ bazic	-	30	-	50
29.c	Al ₂ O ₃ bazic	-	30	-	55
29.a	EtOH	24	60	15	10 >
29.b	EtOH	24	60	20	10 >
29.c	EtOH	24	60	17	10 >
30	DMSO	24	30	68	25
30	Piridină	24	30	-	15

Interpretarea rezultatelor se bazează pe valorile Pa (activitatea prezisă). Dacă $Pa > 0.7$ șansa de a găsi activitate biologică în experiment este mare, dar în multe cazuri compusul poate să fie analogul apropiat unui intermediar farmaceutic cunoscut. Dacă $0.5 < Pa < 0.7$ șansa de a găsi activitate biologică în experiment este mică, dar compusul nu are analog farmaceutic activ. Dacă $Pa < 0.5$ șansa de a găsi activitate biologică în experiment este foarte mică, dar dacă activitatea biologică este confirmată există șansa ca substanța să fie un nou intermediar farmaceutic.

Din predicția farmacologică a substanțelor **29.c** și **d** reiese că au activitate biologică accentuată ca: fungicide și neuroprotectoare, deasemenea substanța **32.c** are activitate farmacologică ca și antidepresant.

4 Concluzii

Lucrarea prezintă sinteza și investigarea structurii și a proprietăților a 72 de compuși, dintre care 39 sunt substanțe noi, aparținând următoarelor clase de compuși:

- 6 compuși (**2.a-f**) din clasa fenotiazinei alchilate, din care 1 nou, respectiv 8 compuși (**3.a-f, 4, 5, 6, 7**) derivații mono- și di- formilați din care 1 nou, și fenotiazina acilată la atomul de azot (**8**).
- 15 compuși (**9.a-h, 10.a-c, 11, 12.a-c**) din clasa bazelor Schiff cu unități fenotiazinice, din care 13 noi, respectiv 4 compuși (**13.a-d**) cu unități ferocenice, din care 1 nou.
- În clasa chinolinelor au fost sintetizați 6 compuși (**14.a-c, 15, 16.a-b**) noi cu fenotiazină, respectiv 3 compuși (**17.a-17.c**) cu ferocen. A fost dezvoltat o metodă nouă de sinteză prin activare în câmp de microunde.
- 6 compuși (**19.a-19.b, 20.a-d**) din clasa dioxanilor cu unități fenotiazinice, respectiv un compus (**18**) spiran-fenotiazinic nou.
- Au fost urmărită optimizarea condițiilor de reacție în spiritul “green chemistry” prin introducerea de solvenți (ex. PEG 400) respectiv folosirea apei la temperaturi ridicate.
- 6 compuși (**21, 22, 23, 24, 25**) noi din clasa fenotiazinil porfirinelor, respectiv un complex cu Cu (**26**).
- 14 compuși (**29.a-d, 30, 31.a-b, 32.a-c, 33, 34.a-b**) din clasa sulfonamidelor, din care 7 noi.
- Compușii sintetizați sunt în curs de testare *in vivo* în vederea determinării proprietăților farmacologice. Predicțiile efectuate în programul *PASS*, arată că sulfonamidele sintetizate prezintă, cu probabilitate mai mare de 50% activități biologice.
- În cazul reacțiilor activate termic ca alternativă la tehnicile de încălzire convectivă s-a utilizat MAOS (sinteza asistată de microunde), aplicând tehnica iradierii în solvent (ACN etc.), sau tehnica “dry media” în prezența și absența suportului solid.

Caracterizarea structurală completă a compușilor sintetizați s-a realizat prin:

- RMN de înaltă rezoluție (300, 400, 500 MHz) spectre 1D (^1H -RMN, ^{13}C -RMN, DEPT) și 2D (^1H - ^1H) COSY, (^1H - ^{13}C) HMQC și (^1H - ^{13}C) HMBC).
- Spectrometrie de masă (EI, CI și APCI)

SINTEZA ȘI CARACTERIZAREA UNOR NOI DERIVAȚI HETEROCICLICI AROMATICI, PRECURSORI PENTRU MATERIALE CU PROPRIETĂȚI OPTICE NELINIARE

- Spectrometrie IR
- Analiză elementală
- Proprietățile electronice au fost studiate pe baza spectrelor UV-Vis și de fluorescență prin calcularea deplasării Stokes și a randamentului cuantic.
- Pentru compușii din clasele structurale chinoline fenotiazinice, dioxani și porfirine au fost modelate structurile și calculat parametrii cuantici cu ajutorul programului *Spartan*, cu metoda DFT (PM3) și 6-31G(d) B3LYP, respectiv cu programul *Gaussian* cu metoda B3LYP/DGZVP.

Rezultatele au fost valorificate prin 1 articol publicat și 2 articole trimise spre publicare¹⁷⁴.

5 Bibliografie selectată

- ¹ C. Lauth, *Ber. deutsch. chem. Ges.*, **1883**, 16, 2896-2898
- ² L. E. Swanson, D. A. Porter, J.W. Connelly *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **1940**, 96, 704-707
- ³ H. A. Oelbers, *Arznein. Forsch.*, **1951**, 5, II, 139-142
- ⁴ F.L. Campbell, W. N. Sullivan, L.E. Smith, H. L. Haller, *J. Econ. Entomol.*, **1934**, 27, 1176-1185,
- ⁵ A. Balestrieri, *Arch. Intern. Pharmacodynamie*, **1955**, 100, 361-7, Cf. C.A. 1955, **49**, 7736
- ⁶ R. Hazard, E. Corteggiani, A. Cornec, *Compt. Rend. Soc. Biol.*, **1949**, 143, 906-7, Cf. C.A. 1950,446024
- ⁷ Y. Kase, T. Yuizonto, *Chem. Pharm. Bull.*, **1959**, 7, 378-82
- ⁸ J. Tripod, *Brit. J. Pharmacol.*, **1949**, 4 323-8, Cf. C.A. 1950, 44, 3616f
- ⁹ P. Viaud, *J. Pharm. Pharmacol.*, **1954**, 6, 361-389
- ¹⁰ T. Hirata, G. Peng, J.S. Driscoll, *J. Pharm.Sci.*, **1978**, 67, 157-162
- ¹¹ V. G. Longo, D. Bovet, *Farm. Sci. e Techn.*, **1940**, 4, 515-25, Cf. C.A. 1950, 44, 1611
- ¹² J. Mahaux, K. K. Kowalewski, J. Mahaux, K. K. Kowalewski, *Arch. Intern. Pharmacodynamie*, **1949**, 80, 464-469,
- ¹³ R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Aly, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 279-281 *The use of microwave ovens for Rapid Organic Synthesis*
- ¹⁴ R. Giguere, T. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4945 *Application of Comercial Microwave Ovens to Organic Synthesis*
- ²² H. Schiff, *Liebigs Ann. Chem.*, **1867**, 140, 93-98
- ²³ H. Schiff, *Liebigs Ann. Chem.*, **1868**, 148, 330-334
- ²⁴ H. Schiff, *Liebigs Ann. Chem.*, **1880**, 201, 355-358
- ²⁵ A. Forlani, K. Marianucci, *J. Chem. Res.*, **1984**, 126-137
- ³² Ng. Ph. Buu-Hoi and Ng. Hoan *J. Chem. Soc.*, **1951**, 1834-1836
- ³³ Ng. Ph. Buu-Hoi et Germain Saint-Ruf, *Bull. Soc. Chim. France*, **1968**, 6, 2489-2493
- ³⁹ L. Găină, T. Lovasz, C. Cristea, I.A. Silberg, S. Udrea, *Heterocyclic Communications*, **2001**, 7(6), 549-554
- ⁴² C. Imrie, P. Engelbrecht, C. Loubser, C.W. McClelland, V.O. Nyamori, R. Bogardi, D.C. Levendis, N. Tolom, J.L. van Rooyen, N. Williams, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 645 65-68
- ⁴³ G.W.V. Cave, C.L. Raston, J.L. Scott, *Chem. Commun.* **2001**, 2159-216
- ⁴⁴ K. Tanaka, F. Toda, *Solvent-free Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2003**.
- ⁴⁵ D. Villemin, B. Martin, M. Puciova, S. Toma, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 484 27-31
- ⁴⁶ D.I. Mendez, E. Klimova, T. Klimova, L. Fernando, S.O.Hernandez, M.G. Martinez, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 679, 10-15
- ⁵⁴ H. Wieland, *Berichte*, **1906**, 39, 1492-1499
- ⁵⁵ W. Albrecht, *Ann*, **1906**, 31-49
- ⁵⁶ H.V Euler, K.O. Josephson *Berichte*, **1920**, 53B, 822-826
- ⁵⁷ O. Diels, K. Alder, *Ann*, **1928**, 460, 98-122
- ⁸⁵ Shen Shu-Su, Ji Shun-Jun *Chinese Journal of Chemistry*, **2008**, 26, 935—940
- ⁹² F. A. J. Meskens, *Synthesis*, **1981**, 501-522
- ⁹³ Y. Liao, H. Zhu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 493-495
- ⁹⁴ V. I. Stenberg, D. A. Kubik, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 2815-2816
- ¹¹³ H. Fischer, and H. Wenderoth, *Annalen*, **1940**, 545, 140-145
- ¹¹⁴ R. Grigg and A. W. Johnson. *J. Chem. Soc.* **1964**, 3315-3322
- ¹¹⁵ J. A. P. B. Almelda; G. W. Kenner; J. Rimmer; K. M. Smith, *Tetrahedron*, **1976**, 32, 1793-1799
- ¹¹⁶ K. M. Smith *Acc. Chem. Res.*, **1979**, 12 (10), 374—381
- ¹¹⁷ G. P. Arsenault, E. Bullock, S. F. MacDonald, *J. Am Chem. Soc.* **1960**. 82, 4384-4389
- ¹¹⁸ R. B. Woodward, W. A. Ayer, J. M. Beaton, F. Bickelhaupt, R. Bonnett, P. Buchschacher, G. L. Closs, H. Dutler, J. Hannah, F. P. Hauck, S. Ito, A Langeman, E. Le Goff, W. Leimgruber, W. Lwowski, J. Sauer, Z. Valenta, and H. Volz, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 3800-3802
- ¹¹⁹ R. B. Woodward, *Pure and Appl. Chem.*, **1961**, 2, 383-391
- ¹³² P. Rothemund *J. Am. Chem.Soc.* **1935**, 57, 2010-2011
- ¹³³ P. Rothemund; A. R. Menotti, *J.Am.Chem.Soc.* **1941**, 63, 267-270

- ¹³⁴ A. D. Adler, F. R. Longo, W. Shergalis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 3145-3149
- ¹³⁵ A. D. Adler, L. Sklar, F. R. Longo, J. D. Finarelli, M. G. Finarelli, *J. Heterocyclic Chem.*, **1968**, 5, 669-678
- ¹⁴⁴ C. Wu, E.R. Decker, G.W. Holland, F.D. Brown, F.D. Stavros, T.A. Brock, R.A.C. Dixon, *Drugs Today* **2001**, 37, 441-453
- ¹⁴⁵ E. De Clercq, *Curr. Med. Chem.* **2001**, 8, 1543-1572
- ¹⁴⁶ D.P. Rotella, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, 1, 674-682
- ¹⁵⁹ H. Gilman, R. D. Nelson, J. F. Champaigne, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 4205-4207
- ¹⁶⁰ H. Gilman, D.A. Shirley, P.R. Van Ess, *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, 66(4), 625-627
- ¹⁶² C. Bodea, V. Fărcașan, I. Oprean, *Rev. Roum. Chim.*, **1965**, 10, (11), 1100-1109
- ¹⁶³ S. Ebdrup, *Synthesis*, **1998**, 8, 1107-1109
- ¹⁶⁴ L. Găină, C. Cristea, C. Moldovan, D. Porumb, E. Surducun, C. Deleanu, A. Mahamoud, J. Barbe, I. A. Silberg, *Int. J. Mol. Sci.*, **2007**, 8, 70-80
- ¹⁶⁵ J. C. Duff; E. J. Bills, *J. Chem. Soc.*, **1932**, 1987-1988
- ¹⁶⁶ J. C. Duff; E. J. Bills, *J. Chem. Soc.*, **1934**, 1305-1308
- ¹⁶⁷ J. C. Duff; E. J. Bills, *J. Chem. Soc.*, **1941**, 547-550
- ¹⁶⁸ J. C. Duff; E. J. Bills, *J. Chem. Soc.*, **1945**, 276-277
- ¹⁷⁴ E. Gál, L. Găină, T. Lovász, C. Cristea and L. Silaghi-Dumitrescu, *STUDIA CHEMIA*, **2009**, 4(I)
- ¹⁸² R.R. Gupta *Phenothiazines and 1,4-benzothiazines. Chemical and Biomedical Aspects* in *Bioactive Molecules* vol 4. Edited by, Elsevier **1988**
- ¹⁸³ M. Balasubramanian; J. G. Keay In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*;
- ¹⁸⁴ A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1996**; Vol. 5, pp 245-265;
- ¹⁸⁵ G. J. Atwell; B. C. Baguley; W. A. Denny *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 396-401
- ¹⁸⁶ R. W. Carling; P. D. Leeson; A. M. Moseley.; R. Baker; A. C. Forster; S. Grimwood; J. A. Kemp; G. R. Marshall *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1942
- ¹⁸⁷ M. C. Kloetzel, *Org. React.* **1948**, 4, 1-59
- ¹⁸⁸ H. L. Holmes, *Org. React.* **1948**, 4, 60-173
- ¹⁸⁹ H. B. Kagan.; Riant, O. "Catalytic asymmetric Diels Alder reactions". *Chemical Reviews* **1992**, 92-150
- ¹⁹⁰ K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668-1698
- ¹⁹³ SPARTAN'06 Wavefunction, Inc. Irvine, CA
- ¹⁹⁴ D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648
- ¹⁹⁵ P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.*, **1994**, 98, 11623
- ¹⁹⁶ C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1998**, 37, 785
- ²⁰⁰ Francis D'Souza, Golapalli R. Deviprasad and Yi-Ying Hsieh, *Chem. Commun.*, **1997**, 533-534
- ²⁰¹ H. Du, R. A. Fuh, J. Li, A. Corkan, J. S. Lindsey, *Photochemistry and Photobiology*, **1998**, 68, 141-142