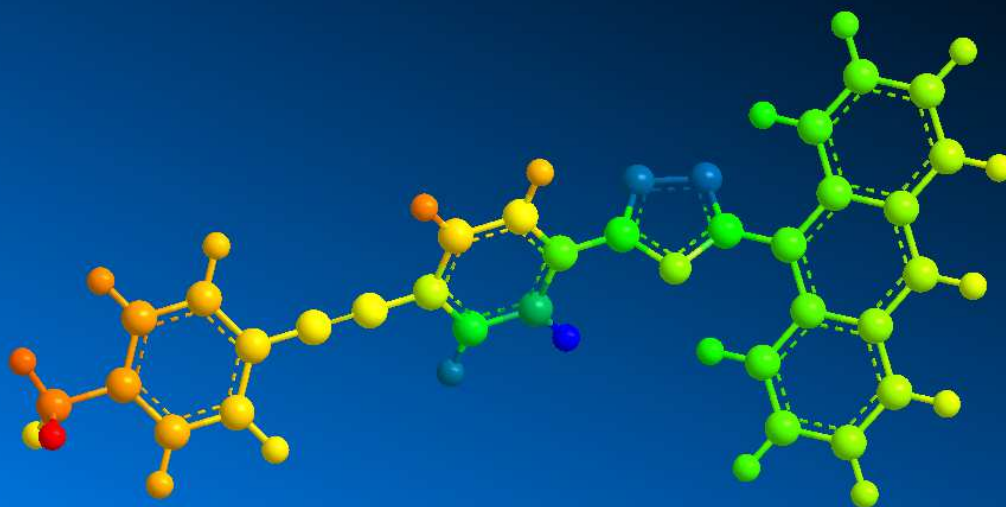




TEZĂ DE DOCTORAT

Doctorand:

Anca Arnăutu (Păun)

Conducător doctorat:

Prof. dr. Vasile Pârvulescu

**UNIVERSITATEA DIN BUCUREȘTI
FACULTATEA DE CHIMIE
ȘCOALA DOCTORALĂ ÎN CHIMIE**

TEZĂ DE DOCTORAT

**SINTEZA DE NOI DERIVAȚI HETEROAROMATICI
UTILIZÂND REACȚIA DE CUPLARE SONOGASHIRA**

R E Z U M A T

Doctorand:

Anca Arnăutu (Păun)

Conducător doctorat:

Prof. dr. Vasile Pârvulescu

Comisia de doctorat:

Președinte: Prof. dr. Camelia Bala

Conducător doctorat: Prof. dr. Vasile Pârvulescu

Referenți oficiali:

1. Prof. dr. Ion Grosu, de la Universitatea Babeș-Bolyai din Cluj-Napoca
2. Prof. dr. Simona-Margareta Coman, de la Universitatea din București
3. Conf. dr. Niculina Hădade, de la Universitatea Babeș-Bolyai din Cluj-Napoca

2016

CUPRINS

(corespunzător tezei de doctorat)

Listă de abrevieri

Mulțumiri

Introducere

Capitolul 1. Reacția de cuplare Sonogashira - instrument util în sinteza derivaților alchيني	1
1.1. Reacțiile de cuplare intermoleculare	1
1.2. Evoluția reacțiilor de cuplare	3
1.2.1. Paladiu – specie catalitic activă în reacții de cuplare.....	6
1.2.2. Parteneri de cuplare organometalici.....	8
1.2.3. Natura liganzilor.....	11
a) Liganzi fosfinici monodentați.....	12
b) Liganzi fosfinici bidentați.....	13
c) Liganzi de tip carbene N-heterociclice (NHC).....	14
d) Complecși de tipul paladacicluri.....	15
1.2.4. Substraturi electrophile alternative – compuși tioorganici.....	16
1.2.4.1. Tioesteri.....	17
1.2.4.2. Tioeteri.....	20
1.2.4.3. Tione.....	24
1.2.4.4. Cloruri de sulfonyl.....	25
1.2.4.5. Alți compuși tioorganici.....	27
1.2.5. Concluzii.....	30
1.3. Reacția de cuplare Sonogashira	31
1.3.1. Influența ligandului în cazul catalizatorilor de paladiu.....	32
1.3.2. Aspecte mecanistice.....	33
a). Reacția Sonogashira în prezența paladiului și a cuprului.....	34
b). Reacția Sonogashira în absența co-catalizatorului de Cu.....	38
1.3.3. Aplicații ale reacției Sonogashira.....	40
1.3.3.1. Cuplarea arenelor cu alchine marginale.....	40
1.3.3.2. Cuplarea heterociclurilor cu alchine marginale.....	42
1.3.3.3. Sinteză de enine și endiine.....	46
1.3.3.4. Sinteză derivaților de acetilcetonă.....	47
1.3.3.5. Sinteză de sisteme heterociclice.....	48
1.3.3.6. Sinteză de compuși naturali.....	50
1.3.3.7. Sinteză de molecule cu proprietăți electronice și electrooptice.....	52

1.3.3.8. Sinteza de molecule cu structuri de dimensiuni nanometrice.....	55
1.4. Parteneri alternativi utilizați în reacția de cuplare Sonogashira.....	57
1.4.1. Parteneri alchيني alternativi.....	57
1.4.2. Parteneri electrofili alternativi.....	58
1.5. Concluzii.....	62
Bibliografie.....	64

Capitolul 2. Utilizarea derivaților tioorganici ai benzazolilor ca parteneri electrofili în reacția de cuplare Sonogashira.....	79
2.1. Relevanța heterociclurilor benzazolice.....	79
2.2. Utilizarea derivaților benzazolici în reacții de cuplare.....	81
2.3. Sinteza 2-alchinilbenzazolilor utilizând mercaptoderivați și metiltioeteri în reacția de cuplare Sonogashira.....	87
2.3.1. Sinteza substraturilor.....	87
2.3.2. Optimizarea reacției de cuplare.....	89
2.3.3. Extinderea aplicabilității reacției de cuplare cu 2-metiltiobenzoxazolul pentru o serie de acetilene substituie.....	91
2.3.4. Reacții de cuplare a 2-mercaptobenzoxazolilor.....	92
2.3.5. Reacții de cuplare a 2-metiltiobenzoxazolilor substituiți.....	94
2.3.6. Reacții de cuplare a 2-mercaptobenzotiazolilor.....	95
2.3.7. Reacții de cuplare a metiltioeterilor benzotiazolilor.....	97
2.4. Analiza structurală a compușilor sintetizați.....	97
2.4.1. Caracterizarea substraturilor sintetizate.....	98
2.4.2. Caracterizarea produșilor de cuplare.....	101
2.5. Concluzii.....	107
Bibliografie.....	109

Capitolul 3. Sinteza și studiul reactivității unor tioderivați ai 1,3,4-oxadiazolilor în reacția de cuplare Sonogashira.....	112
3.1. Reacții de cuplare în poziția C-2 a derivaților 1,3,4-oxadiazolici.....	112
3.2. Utilizarea mercaptoderivaților și tioeterilor derivați de la 1,3,4-oxadiazoli în reacția de cuplare Sonogashira.....	115
3.2.1. Sinteza tionelor derivate de la 1,3,4-oxadiazoli.....	116
3.2.2. Sinteza tioeterilor derivați de la 1,3,4-oxadiazoli.....	117
3.2.2.1. Metiltioeteri.....	118
3.2.2.2. Benziltioeteri.....	119
3.2.2.3. Feniltioeteri.....	121
3.2.3. Studiul comportamentului tionelor derivate de la 1,3,4-oxadiazoli în reacția de cuplare Sonogashira.....	121
3.2.4. Studiul comportamentului tioeterilor derivați de la 1,3,4-oxadiazoli în	125

reacția de cuplare Sonogashira.....	
a) Reacția metiltioeterilor cu fenilacetilena.....	125
b) Reacția benziltioeterilor cu fenilacetilena.....	126
c) Reacția feniltioeterilor cu fenilacetilena.....	127
3.3. Analiza structurală a compușilor sintetizați.....	130
3.3.1. Caracterizarea substraturilor sintetizate.....	130
3.3.1.1. <i>Tione</i>	130
3.3.1.2. <i>Tioeteri</i>	132
3.3.2. Caracterizarea produșilor de cuplare.....	134
3.4. Concluzii.....	137
Bibliografie.....	138

Capitolul 4. Sinteza unor derivați alchinilați ai 1,3,4-oxadiazolilor-2,5-disubstituiți utilizând reacția de cuplare Sonogashira.....	140
4.1. Relevanța derivaților alchinilați oxadiazolici.....	140
4.2. Sinteza de noi derivați alchinici ai 1,3,4-oxadiazolilor-2,5-disubstituiți..	142
4.2.1. Sinteza substraturilor oxadiazolice bromurate.....	143
4.2.2. Reacția de cuplare în atmosferă inertă.....	145
4.2.3. Reacția de cuplare în condiții aerobe.....	148
4.3. Investigarea proprietăților fotofizice ale compușilor sintetizați.....	149
4.3.1. Proprietăți de absorbție și emisie ale substraturilor bromurate oxadiazolice 4.11a-f	150
4.3.2. Proprietăți de absorbție și emisie ale produșilor de cuplare 4.12a-m	151
4.4. Analiza structurală a compusului 4.12d în stare solidă.....	155
4.5. Analiza structurală în soluție a compușilor sintetizați.....	157
4.5.1. Caracterizarea <i>N</i> -acilhidrazonelor.....	158
4.5.2. Caracterizarea substraturilor 1,3,4-oxadiazolice-2,5-disubstituite.....	159
4.5.3. Caracterizarea derivaților alchinilați ai 1,3,4-oxadiazolilor-2,5-disubstituiți.....	162
4.6. Concluzii.....	165
Bibliografie.....	167

Capitolul 5. Parte experimentală.....	169
5.1. Generalități.....	169
5.2 Sinteza tioeterilor derivați de la benzo[d]oxazol și benzo[d]tiazol.....	169
5.3 Sinteza derivaților 2-alchinil-benzo[d]oxazoli și derivaților 2-alchinil-benzo[d]tiazoli.....	171
5.3.1. Procedura generală de realizare a reacției de cuplare între metiltioeterii 2.40, 2.42 și alchinele 2.46	171
5.3.2. Procedura generală de realizare a reacției de cuplare între mercapto-	

derivații 2.41 și fenilacetilenă.....	178
5.3.3. Procedura experimentală de sinteză a compusului 2.50 prin reacția de cuplare a compusului 2.40a și fenilacetilena 2.46a în atmosferă inertă....	178
5.4 Sinteza tionelor 3.7.....	179
5.5. Sinteza metiltioeterilor 3.8.....	181
5.6. Sinteza benziltioeterilor 3.9.....	183
5.7. Sinteza feniltioeterilor 3.10.....	186
5.8. Sinteza 2-alchinil-5-aryl-1,3,4-oxadiazolilor 3.11.....	187
5.9. Sinteza N-acilhidrazonelor 4.16.....	190
5.10 Sinteza 1,3,4-oxadiazolilor-2,5-disubstituiți 4.11.....	192
5.11 Sinteza 1,3,4-oxadiazolilor-2,5-disubstituiți alchilați 4.12.....	194
5.12. Date cristalografice și parametri de rafinare pentru structura cristalină a derivatului 4.12d.....	199
Concluzii generale.....	201
Articole.....	204

Introducere

Derivații heteroaromatici constituie motivul de bază a numeroși produși naturali cum sunt vitaminele și alcaloizii, precum și al unor compuși cu activitate biologică sau materiale electroactive interesante. O soluție elegantă, eficientă și economică de sinteză și funcționalizare a acestora o reprezintă utilizarea reacțiilor de cuplare catalizate de metale tranziționale.

În cazul derivaților heterociclici, reacția de cuplare Sonogashira reprezintă un instrument important pentru sinteza unei game largi de compuși cu proprietăți interesante sau de intermediari sintetici care prezintă în structura lor unități alchinice direct legate de motivele heterociclice. Provocările actuale ale acestui domeniu constau, în primul rând, în identificarea unor noi funcțiuni heteroaromatice, care să constituie alternative convenabile ale halogenurilor, de cele mai multe ori greu accesibile. Potențialul acestor funcțiuni de a reacționa eficient și selectiv în prezența halogenurilor este un avantaj, conferind diversitate moleculară unor unități structurale complexe.

Derivații tioorganici heteroaromatici constituie parteneri alternativi electrofili avantajoși pentru o varietate de reacții de cuplare intermoleculare.

Reactivitatea diferită a substraturilor heterociclice, în funcție de particularitățile structurale și electronice ale fiecărei clase, reclamă studiul comportamentului fiecărui tip în reacțiile de cuplare.

Teza intitulată „*Sinteza de noi derivați heteroaromatici utilizând reacția de cuplare Sonogashira*” și-a propus studiul reactivității unor derivați heterociclici tioorganici și halogenați ca parteneri electrofili în reacția Sonogashira. În acest scop, a fost investigată cuplarea metalocatalizată a alchinelor divers substituite cu derivați tioorganici benzazolici sau oxadiazolici și cu derivați halogenați arilici substituiți cu motive heterociclice π -deficitar 1,3,4-oxadiazolice.

Teza este structurată în cinci capitole, primul capitol fiind dedicat analizei critice a rezultatelor publicate în literatură referitoare la reacția de cuplare Sonogashira. Celelalte patru capitole prezintă analiza rezultatelor experimentale legate de studiul reactivității substraturilor tioorganice și halogenate heterociclice în această reacție de cuplare.

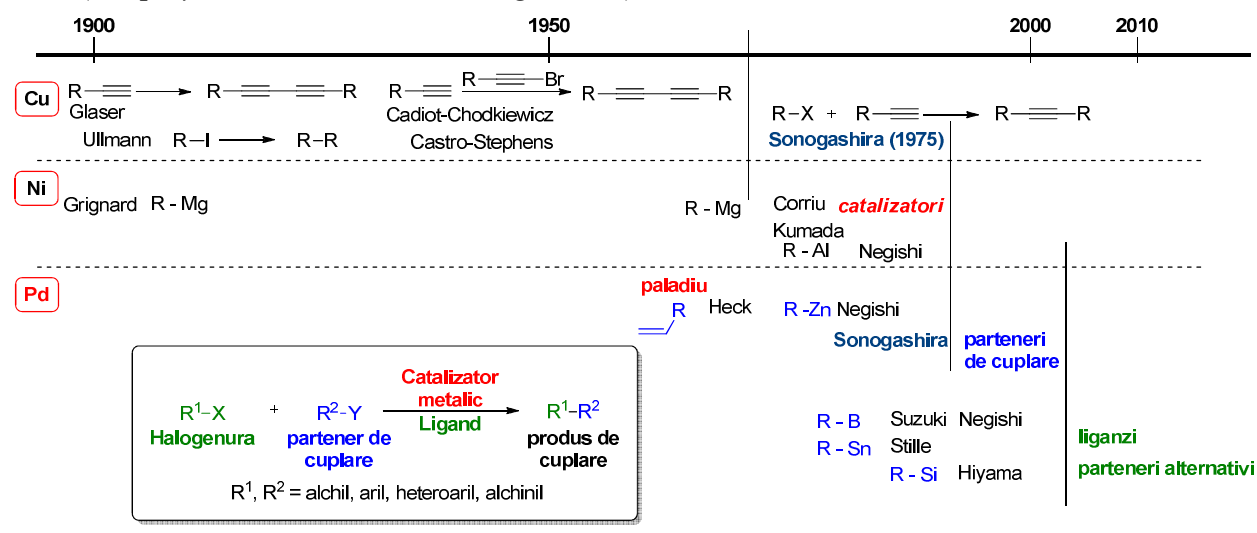
Rezultatele acestor cercetări își propun a fi o contribuție la dezvoltarea domeniului reacțiilor de cuplare a heterociclorilor benzazolice și oxadiazolice, prin studiul reactivității specifice fiecărei clase de heterocicluri și sinteza unor noi derivați alchinici.

Capitolul 1. Reacția de cuplare Sonogashira - instrument util în sinteza derivaților alchिनici

Reacțiile de cuplare catalizate de metale tranziționale reprezintă unul dintre cele mai importante instrumente ale chimistului organician în generarea de noi legături C-C. Dezvoltarea domeniului reacțiilor de cuplare s-a realizat odată cu evoluția chimiei materialelor, chimiei biologice, chimiei organometalice etc. conducând la sinteza de compuși organici noi cu proprietăți specifice.

1.1. Reacțiile de cuplare intermoleculare

Caracteristicile comune tuturor acestor reacții (**Schema 1**) sunt *partenerul de cuplare electrophil* – o halogenură R^1X (sau un analog numit pseudohalogenură) și faptul că se realizează în prezența catalizatorilor de tip complecși ai metalelor tranziționale. În schimb, *partenerul nucleofil de cuplare* diferă. Acesta poate fi o alchenă sau un compus organometalic R^2M (M aparținând seriei B, Sn, Zn, Mg, Si, Cu).



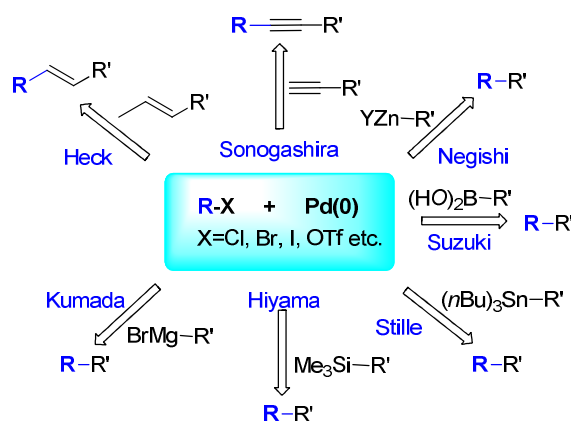
Schema 1 Evoluția reacțiilor de cuplare [1a]

Chimia reacțiilor de cuplare a evoluat de-a lungul a trei etape succesive [1a]:

- 1) etapa dedicată identificării și investigării catalizatorilor metalici;
- 2) etapa dedicată identificării substraturilor nucleofile care pot participa în aceste reacții de cuplare (partenerii organometalici);
- 3) etapa de extindere a sistemelor catalitice active în aceste reacții și a partenerilor electrophili alternativi.

Primele reacții de cuplare au utilizat cuprul drept catalizator. [1a] Atât homocuplarea Glaser a acetilurilor metalice (1869), cât și homocuplarea Ullman a halogenurilor de aril (1901) sunt reacții în care cuprul a fost folosit în cantități stoechiometrice sau supra-stoechiometrice.

Ulterior, utilizarea CuCl în cantități catalitice a condus la reacții de cuplare *selective* cu randamente ridicate, precum cuplarea Cadiot-Chodkiewicz, a alchinelor cu bromoalchine. Începând cu anii 1960, complexitatea reacțiilor de cuplare a crescut odată cu utilizarea catalizatorilor pe bază de nichel și paladiu, deschizând noi perspective în sinteza organică. [1,2] Toleranța ridicată față de diferite grupări funcționale, condițiile blânde de reacție și randamentele ridicate au reprezentat argumente pentru care reacțiile de cuplare în prezența paladiului au devenit larg utilizate în sinteza organică. Dezvoltarea unei game variate de liganzi utilizați în complexii de paladiu a contribuit în egală măsură. În **Schema 2** sunt prezentate cele mai importante reacții de cuplare catalizate de paladiu și anume: Heck [3], Suzuki [4], Negishi [5], Sonogashira [6], Stille [7], Hiyama [8] și Kumada [9].



Schema 2 Reacții de cuplare catalizate de Pd(0)

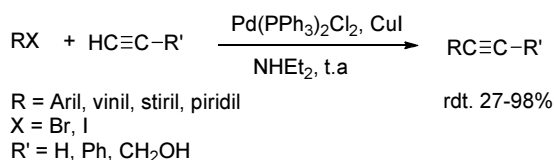
Reacțiile de cuplare Suzuki-Miyaura reprezintă cea mai eficientă metodă pentru sinteza compușilor diarilici funcționalizați. Reacțiile de cuplare Heck și Sonogashira sunt utilizate, de asemenea, în sinteze de interes. [10] Acordarea premiului Nobel în anul 2010 pentru reacțiile de cuplare Suzuki, Heck și Negishi reprezintă o confirmare suplimentară a importanței acestui domeniu.

Una dintre direcțiile de dezvoltare din ultimii ani vizează identificarea de noi parteneri alternativi care pot funcționa ca substraturi electrophile în aceste cuplări, mai ales în cazul compușilor heteroaromatici care manifestă reactivități specifice.

1.2. Reacția de cuplare Sonogashira

Reacția de cuplare Sonogashira [6, 11, 12] conduce la formarea de legături C(sp²)-C(sp) noi între o halogenură de vinil sau aril, ca partener electrophil, și o alchină marginală, ca partener nucleofil (**Schema 3**). Reacția are loc în prezența unui catalizator de paladiu, a unui co-catalizator de Cu(I) și în mediu bazic.

Condițiile de reacție Sonogashira descrise inițial [6, 11] (**Schema 3**) includ un complex de paladiu, Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI drept co-catalizator și atmosferă inertă. Baza organică, dietilamina, are și rol de solvent.



Schema 3 Condițiile de reacție inițiale pentru obținerea alchinelor disubstituie prin metoda Sonogashira

Ulterior, metoda a fost extinsă folosind o gamă variată de substraturi vinilice, arilice și heteroarilice de tipul halogenuri și triflați. Condițiile de reacție au fost adaptate în funcție de reactivitatea substraturilor, prin varierea precursorilor catalitici de paladiu, complecși de Pd(II) sau Pd(0) cu diverși liganzi - de regulă, fosfinici, liganzi de tip carbene *N*-heterociclice sau paladacicluri (*vide infra*), a solventului, temperaturii și a bazei. [6]

Utilizarea iodurii de cupru drept co-catalizator în această reacție conduce la formarea *in situ* a acetilurilor de cupru. În absența unor condiții perfect inerte are loc o reacție competitivă de formare a produsului de homocuplare acetilenică Glaser [13], acesta constituind produsul secundar al reacției Sonogashira.

Optimizarea acestei reacții vizează eliminarea co-catalizatorului de cupru(I) [14] sau dezvoltarea unor metode de sinteză care să permită cuplarea la temperatura camerei [15] chiar și a substraturilor dezactivate. [6b] Solvenții preferați sunt, în general, solvenți polari precum THF, [16] DMF, 1,4-dioxan, dimetoxietan. Solvenții nepolari sunt utilizați mai rar, în cazuri particulare care utilizează substraturi cu polaritate redusă.

Bazele pot fi folosite stoechiometric sau suprastoechiometric, deseori îndeplinind și rol de (co)solvent. Acestea pot fi organice (amine precum dietilamina, diizopropilamina, trietilamina, piperidina, morforlina, *n*-butilamina, DABCO etc.) sau anorganice (Cs_2CO_3). Rolul bazelor utilizate este încă un subiect de dezbatere, fiind considerat a fi decisiv, în special în procedeele de cuplare în absența cuprului.

Studii recente [17] fac referire la influența nucleofilicității aminelor asupra formării intermediarilor activi de paladiu, și nu la influența bazicității Brønsted a acestora asupra deprotonării alchinelor marginale în ciclul catalitic al cuprului. Astfel, eficiența aminelor secundare ciclice în această cuplare este probabil să se datoreze nucleofilicității mai bune a acestora. [18]

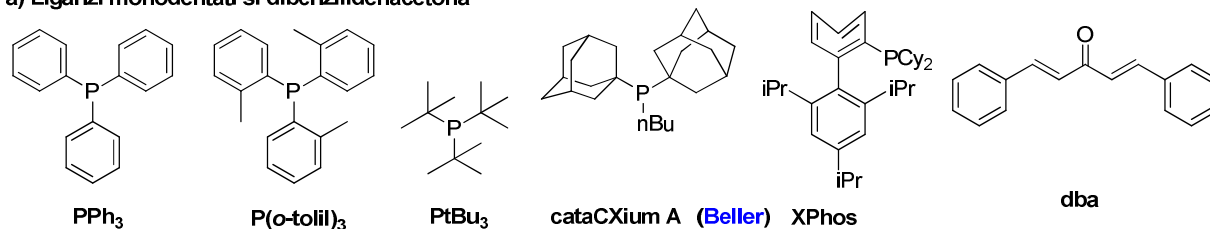
1.2.1. Influența ligandului în cazul catalizatorilor de paladiu

În reacția Sonogashira specia catalitic activă este un complex de Pd(0) nesaturat coordinativ, generat din complecși ai Pd(II) sau Pd(0) cu o varietate de liganzi. Efectul liganzilor asupra centrului metalic este atât de natură sterică, cât și electronică. Liganzii folosiți în asociere cu paladiul, în reacția de cuplare Sonogashira, sunt în general: *fosfine monodentate*, *fosfine bidentate*, *carbene N-heterociclice* sau complecși de tip paladacicluri (**Schema 4**).

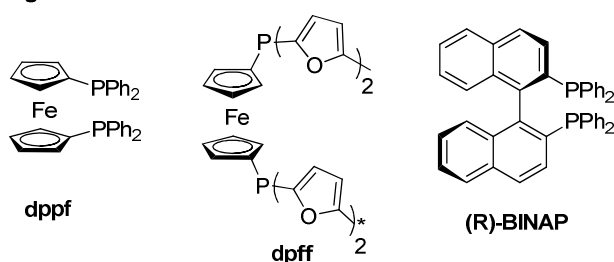
Dintre *fosfinele monodentate* trifenilfosfina este ligandul uzual, cel mai frecvent utilizat sub forma de $\text{Pd}^{\text{II}}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ sau $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4$.

Specia catalitic activă este $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2$, ea fiind eficientă pentru ioduri de (hetero)aryl și vinil și pentru bromurile corespunzătoare activate cu grupe atrăgătoare de electroni.

a) Liganzi monodentati si dibenzilidenacetona



b) Liganzi bidentati



Schema 4 Liganzii catalizatorilor de paladiu utilizați în reacția de cuplare Sonogashira

Complecșii paladiului cu liganzi de tip *fosfine bidentate* (Schema 4b) sunt mai stabili decât cei cu liganzi monodentați. Un alt avantaj al acestora se referă la accelerarea eliminării reductive, prin forțarea unei geometrii *cis* a grupărilor care urmează a fi eliminate, crescând astfel viteza totală de reacție. [19]

Exemple de liganzi care induc efecte pozitive în reacțiile de alchilare ale halogenurilor de aril, chiar și dezactivate, sunt BINAP [20] și derivați de ferocen precum dppf [21] și dpff [22].

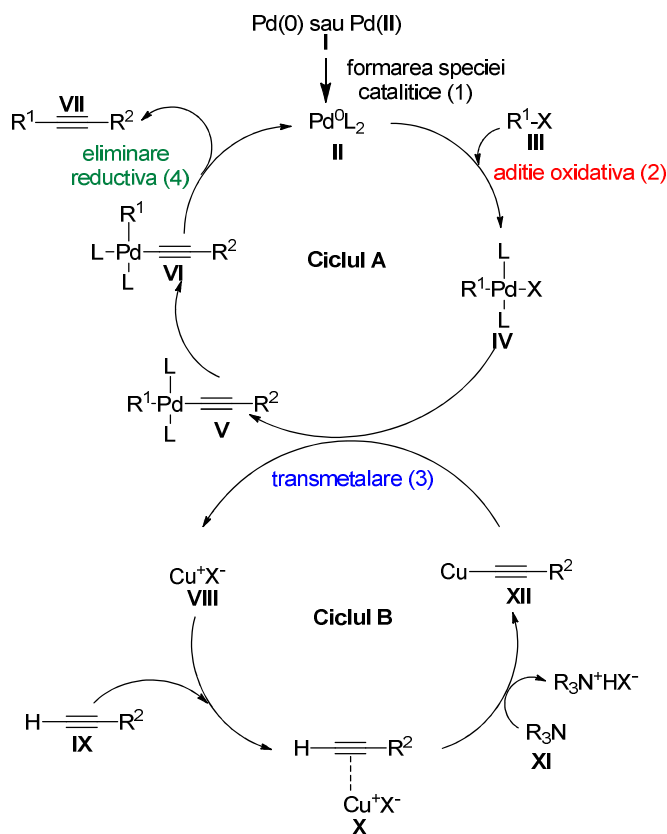
Liganzii de tip *carbene N-heterociclice* (NHC) și complecșii de tip *paladacicluri* s-au dovedit eficienți în cuplarea Sonogashira. Liganzii de tip NHC sunt utilizați în special în reacțiile de cuplare a halogenurilor de alchil, iar paladaciclurile sunt folosite mai ales în cazul substraturilor împiedicate steric. [6]

1.2.2. Aspecte mecanistice

Mecanismul prin care se realizează acțiunea combinată a paladiului și cuprului în cuplarea Sonogashira se referă la două cicluri catalitice independente.

Cuplarea Sonogashira realizată în prezența atât a Pd, cât și a Cu(I) [5c, 6] decurge prin patru etape succesive (Schema 5):

1. Inițierea ciclului catalitic cu formarea speciei catalitice active Pd^0L_2 II;
2. Adiția oxidativă a substratului $\text{R}^1\text{-X}$ III la specia catalitic activă Pd^0L_2 II;
3. Transmetalarea substituenților acetilenici de la Cu la specia organopaladiu IV;
4. Eliminarea reductivă cu eliberarea produsului de reacție VII și a speciei catalitice active II pentru un ciclu nou de reacție.

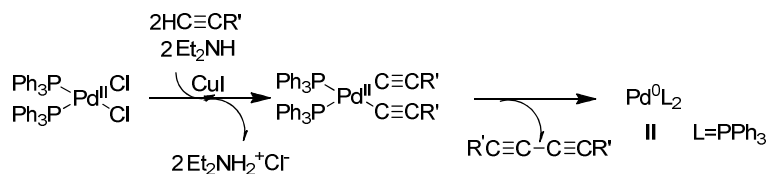


Schema 5 Etapele reacției Sonogashira co-catalizată de Cu

Ciclul catalitic al paladiului (ciclul A)

Mecanismul propus de Sonogashira și colab. sugerează formarea în *etapa inițială* a unei specii reactive nesaturată coordinativ Pd^0L_2 , L fiind un ligand neutru, ca de exemplu, trifenilfosfina.

Generarea speciei catalitice active $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2$ din complexul $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (**Schema 6**) are loc după cum urmează: a) acetilura de cupru formată în prezența bazei și a CuI suferă o dublă transmetalare la centrul metalic al complexului de paladiu(II); b) eliminarea reductivă a diinei corespunzătoare. [11]

Schema 6 Obținerea speciei active Pd^0L_2

Etapa de aditie oxidativă (Schema 5) poate deveni etapa limitativă de viteză, în funcție de halogenura de aril sau de vinil folosită ca **substrat**.

Reactivitatea substraturilor electrophile în această etapă este influențată atât de natura *radicalului hidrocarbonat*, cât și de *natura grupărilor funcționale X* și este legată de energia de disociere a legăturilor C-X. [23] Ordinea reactivității speciilor sp^2 vinilice și arilice este următoarea: [24]



Reactivitatea substraturilor halogenate mai puțin active, respectiv bromurile și clorurile de aril, este influențată puternic de **prezența unor substituenți greșiți pe inelul aromatic**. **Grupele atrăgătoare de electroni greșite pe ciclu activează** aceste substraturi pentru adiția oxidativă la specia catalitic activă, prin scăderea densității electronice a nucleului aromatic, conducând în consecință la polarizarea mai puternică a legăturii C-X. În schimb, **grupele donoare de electroni greșite pe ciclu** conduc la creșterea densității electronice a nucleului aromatic, și respectiv la **dezactivarea** substraturilor pentru adiția oxidativă.

Etapa de transmetalare poate fi etapa limitativă de viteză și corespunde atacului acetilurii de cupru(I) nucleofile la complexul rezultat ca urmare a etapei de adiție oxidativă (**Schema 5**).

Etapa de eliminare reductivă, precedată de o izomerizare *trans/cis*, necesară în cazul liganzilor fosfinici monodentați, conduce la formarea produsului de cuplare și regenerarea speciei catalitice active Pd^0L_2 . Avantajul utilizării liganzilor bidentati este acela al absenței etapei de izomerizare. [19]

Ciclul catalitic al cuprului (ciclul B)

Formarea acetilurii de cupru **XII (Schema 5)** este asistată de către baza din sistemul de reacție. Aminele nu sunt, în general, suficient de bazice pentru a deprotona alchina monosubstituită ($pK_a = 25$). Formarea complexului π de Cu(I)-alchinil **X** determină aciditatea crescută a protonului acetilenic, care este captat de către baza organică (amina) sau anorganică **XI** din sistem. [25]

Prezența cuprului în mediul de reacție prezintă câteva dezavantaje precum scăderea factorului E (economia de atom) și necesitatea lucrului în atmosferă inertă pentru a evita formarea diinei. [26]

Aceste considerente au condus la eforturi suplimentare pentru a dezvolta proceduri de cuplare care să funcționeze în absența CuI și/sau în condiții aerobe, cu scopul final al creșterii eficienței acestei reacții. Există mai multe propuneri de mecanism pentru reacția de cuplare în absența cuprului, rolul aminelor fiind foarte important în acest caz. [17, 27-29] Studiile realizate [17, 29] au sugerat interferența aminelor în mecanismul de reacție atât ca bază Brönsted, cât și ca nucleofil.

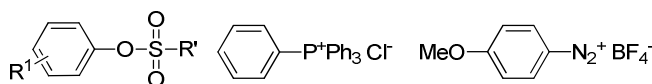
1.2.3 Parteneri electrofili alternativi utilizați în reacția de cuplare Sonogashira

Majoritatea reacțiilor de cuplare utilizează ca substraturi electrofile halogenuri organice, ioduri, bromuri sau cloruri de aril activate. Obținerea speciilor halogenate pe scară largă este deseori costisitoare și dificilă. Pentru a extinde scopul acestor reacții, s-au studiat și compuși electrofili cu alte grupări funcționale care pot avea rolul de grupe fugace, numite generic **pseudohalogenuri**.

Domeniul partenerilor electrofili alternativi (pseudohalogenuri) a fost extins în ultimii ani, mai ales în cazul substraturilor heterociclice.

Triflații de vinil și aril sunt cele mai cunoscute pseudohalogenuri. Avantajul acestora constă în sinteza lor facilă din derivați fenolici sau carbonilici. Reactivitatea mărită în reacțiile de cuplare îi recomandă ca alternative viabile pentru halogenuri. Dezavantajul utilizării lor constă în stabilitatea redusă la umezeală și costul ridicat. [18]

Sulfonații de aril, vinil și imidazolil (Schema 7) reprezintă o altă clasă de parteneri alternativi în cuplările Sonogashira. Chiar dacă reactivitatea acestora este mai redusă decât a triflaților corespunzători, aceștia prezintă avantajul unei stabilități mai ridicate. [30, 31]



Schema 7 Exemple de parteneri electrofili alternativi utilizați în reacția Sonogashira

Clorurile de tetraarilfosfoniu [32] și **sărurile de arildiazoni** [33] reprezintă cazuri particulare de substraturi electrofile alternative care s-au folosit în reacții de alchilare.

Foarte recent, **arilhidrazinele** [34] substituite atât cu grupe donoare de electroni, cât și cu grupe atrăgătoare de electroni au fost raportate ca o nouă clasă de pseudohalogenuri în reacția Sonogashira.

Tioderivații (hetero)aromatici sunt compuși avantajoși din punct de vedere al stabilității și al accesibilității sintetice. Exemplele de compuși tioorganici raportați în literatură ca parteneri electrofili în reacția Sonogashira sunt *clorurile de sulfonyl* [35], *tioeterii* [36] și *tionele* [37,38].

1.3. Concluzii

Reacția de cuplare Sonogashira rămâne cea mai utilizată metodă de obținere a compușilor simpli sau complecși cu motive alchinate interne sau marginale. Legătura triplă conferă rigiditate structurală – proprietate dezirabilă pentru obținerea de structuri conjugate extins, cu proprietăți optoelectronice specifice.

Mediul reacțional complex, implicând un cuplu de catalizatori Pd/Cu, o bază organică sau anorganică, un solvent polar, în general, sub atmosferă inertă, a complicat elucidarea mecanismului de reacție și generalizarea sa. Studiile asupra condițiilor de reacție și a efectului catalizatorilor de paladiu au stabilit utilitatea liganzilor fosfinici voluminoși, puternic donori de electroni, în cazul substraturilor dezactivate sau inerte (bromuri și cloruri de aril), alături de necesitatea lucrului la temperaturi ridicate.

Studiile raportate prezintă un puternic caracter individual, specific substraturilor folosite și condițiilor de reacție utilizate, privite ca un ansamblu de factori interdependenți. Luând în considerare fiecare parametru care influențează desfășurarea reacției și, în plus, care se influențează reciproc, devine dificilă stabilirea unor condiții de reacție generale pentru reacția Sonogashira indiferent de substrat. Din perspectiva chimistului organician, considerentele expuse sugerează actualitatea studiilor asupra acestei metode de sinteză.

BIBLIOGRAFIE (SELECTIVĂ)

- [1]. a) C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062; b) J. Magano, J. R. Dunetz, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177.
- [2]. a) L. S. Hegedus, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 2nd ed., University Science Books: Sausalito, **1999**; b) *Transition Metals for Organic Chemistry*, 2nd ed. (Eds. M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH : Weinheim, **2004**; c) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed. (Eds. A. De Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH : Weinheim, **2004**.
- [3]. a) R. F. Heck, *Org. React.* **1982**, *27*, 345; b) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2379; c) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009; d) R. F. Heck, *Synlett*, **2006**, *18*, 2855.
- [4]. a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457; b) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147; c) S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinat, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633.
- [5]. a) S. Baba, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729; b) E. Erdik, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577; c) E.-I. Negishi, L. Anastasia, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979.
- [6]. a) R. Chinchilla, C. Najera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874. b) R. Chinchilla, C. Najera, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084.
- [7]. a) V. Farina, V. Krichnamurthy, W. J. Scott, *Org. React.* **1997**, *50*, 1-652; b) P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704.
- [8]. a) T. Hiyama, Y. Hatanaka, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1471; b) Y. Nakao, T. Hiyama, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4893.
- [9]. a) M. Kumada, *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 669; b) R. Jana, T. P. Pathak, M. S. Sigman, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417.
- [10]. T. J. Colacot, *Platinum Metals Rev.* **2011**, *55*, 84.
- [11]. K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
- [12]. a) K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46; b) K. Sonogashira, in: B.M. Trost, I. Fleming (Eds.), *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1991**, *3*, 521; c) K. Sonogashira, in: P. J. Stang, F. Diederich (Eds.), *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 203; d) B. Campbell, *Organocopper Reagents*, **1994**, 217.
- [13]. P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632.
- [14]. a) N. E. Leadbeater, B. J. Tominack, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8653; b) J.-H. Kim, D.-H. Lee, B.-H. Jun, Y.-S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7079; c) T. Ljungdahl, K. Pettersson, B. Albinsson, J. Martensson, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1677.
- [15]. A. Soheili, J. Albaneze-Walker, J. A. Murry, P. G. Dormer, D. L. Hughes, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4191.
- [16]. S. Thorand, N. Krause, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8551.

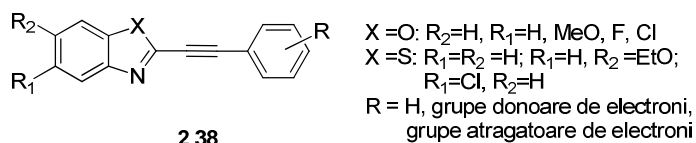
- [17]. A. Tougeri, S. Negri, A. Jutand, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 666.
- [18]. M. Alami, F. Ferri, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6403.
- [19]. M.-N. Birkholz (nee Gensow), Z. Freixa, P. W. N. M. van Leeuwen *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1099.
- [20]. Y. Juo, H. Gao, Y. Li, W. Huang, W. Lu, Z. Zhang, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 2465.
- [21]. C. R. Hopkins, N. Collar, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8087.
- [22]. J.-C. Hierso, A. Fihri, R. Amardeil, P. Meunier, H. Doucet, M. Santelli, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9759.
- [23]. P. Fitton, E. Rick, *J. Organometal. Chem.* **1971**, *28*, 287; b) A. C. Frisch, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674; c) L.-M. Yang, L.-F. Huang, T.-Y. Luh, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1461.
- [24]. C. Amatore, E. Carre, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics*, **1995**, *14*, 1818.
- [25]. P. Bertus, F. Fecourt, C. Bauder, P. Pale, *New J. Chem.* **2004**, *28*, 12.
- [26]. G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054.
- [27]. A. Soheili, J. Albaneze-Walker, J. A. Murry, P.G. Dormer, D.L. Hughes, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4191.
- [28]. T. Ljungdahl, T. Bennur, A. Dallas, H. Emtenas, J. Martensson, *Organometallics*, **2008**, *27*, 2490.
- [29]. A. Jutand, S. Negri, A. Principaud, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 631.
- [30]. D. Gelman, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5993.
- [31]. a) Q.-Y. Chen, Z.-Y. Yang, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1171; b) S. J. Shirbin, B. A. Boughton, S. C. Zammit, S. D. Zanatta, S.M. Marcuccio, C. A. Hutton, S. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2971; c) X. Fu, S. Zhang, J. Yin, D. P. Schumacher, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6673.
- [32]. L. K. Hwang, Y. Na, J. Lee, Y. Do, S. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6166.
- [33]. G. Fabrizi, A. Goggiamani, A. Sferrazza, S. Cachi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4067.
- [34]. Y. Zhao, Q. Song *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 13272.
- [35]. S. R. Dubbaka, P. Vogel, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 13.
- [36]. a) V. P. Mehta, A. Sharma, E. Van der Eycken, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1147; b) B. C. Shook, D. Chakravarty, P. F. Jackson, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1013; c) J.P. Olson, O. Caroll *Synthesis*, **2011**, *3*, 409.
- [37]. S. Silva, B. Sylla, F. Suzenet, A. Tatibouet, A. P. Rauter, P. Rollin, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 853.
- [38]. Y. Wu, Y. Xing, J. Wang, Q. Sun, W. Kong, F. Suzenet, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 48558.

Capitolul 2. Utilizarea derivaților tioorganici ai benzazolilor ca parteneri electrofili în reacția de cuplare Sonogashira

Derivații tioorganici heteroaromatici precum: tioesteri, tioeteri, cloruri de sulfonyl, tione, sulfoxizi, acizi sulfinici, sulfinati sau sulfonylhidrazide reprezintă substraturi electrofile alternative halogenurilor în reacții de cuplare catalizate de metale. În ultimii ani, derivații tioorganici s-au dovedit a avea o largă aplicabilitate în domeniul heterociclurilor.

Incidența mare a derivaților benzazolici ca motive structurale în chimia biologică, precum și numărul limitat de studii sistematice asupra reactivității acestor derivați în reacții de cuplare justifică investigarea reactivității unor derivați tioorganici benzazolici în reacția de cuplare Sonogashira.

În acest capitol sunt discutate rezultatele experimentale originale obținute în această direcție. Substraturile heterociclice studiate în reacția de cuplare cu diferite alchine, în condiții aerobe, în cataliză de paladiu și cupru(I) au fost derivați de tip metiltioeteri benzoxazolici și benzotiazolici, și respectiv mercaptoderivați benzoxazolici și benzotiazolici. O serie de acetilene alifatică sau aromatică substituie cu grupări donoare sau acceptoare de electroni au servit drept parteneri nucleofili în acest studiu, pentru obținerea 2-alchinil-benzazolilor de tipul **2.38**. (**Schema 8**).

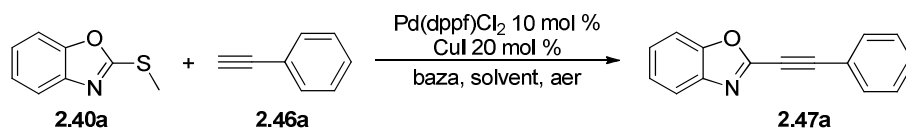


Schema 8 Structura compușilor sintetizați

2.1. Optimizarea reacției de cuplare

Substraturile 2-metiltioeterice benzazolice au fost sintetizate în laborator, pornind de la derivații 2-mercaptobenzazolici corespunzători, printr-o reacție de alchilare a atomului de sulf cu iodură de metil în mediu bazic. [1]

Întrucât tioeterii benzazolici nu au fost utilizați ca parteneri electrofili în reacția de cuplare Sonogashira, acest studiu a implicat într-o primă etapă explorarea condițiilor de reacție necesare cuplării 2-metiltiobenzoxazolului **2.40a** cu fenilacetilena **2.46a**, ca reacție model (**Schema 9**).



Schema 9 Reacția model utilizată pentru optimizarea condițiilor de cuplare a 2-(metiltio)benzoxazolului **2.40a** cu fenilacetilena **2.46a**

Reacția s-a efectuat în prezența iodurii de cupru(I), iar ca sursă de paladiu s-a utilizat Pd(dppf)Cl₂. Alegerea acestui complex de paladiu s-a bazat pe rezultatele prezentate în literatură pentru cuplarea acetilenică a diferitelor heterocicluri. [2]

Optimizarea condițiilor de reacție pentru sinteza compusului **2.38a** a implicat studiul următorilor parametri: solvent, bază utilizată, număr de echivalenți de alchină, temperatură și timp de reacție (**Tabelul 1**).

Tabel 1 Optimizarea condițiilor de reacție pentru cuplarea 2-metiltiobenzoxazolului **2.40a** cu fenilacetilena **2.46a**

Nr. crt.	Solvent	Temp. (°C)	Echivalenți de 2.46a	Co-catalizator	Bază	Timp de reacție (h)	η (%)
1 ^a	THF	66	2	CuI	TEA	6	urme
2 ^a	1,4-Dioxan	100	2	CuI	TEA	6	32
3	1,4-Dioxan	100	2	CuI	TEA	6	52
4	1,4-Dioxan	100	3	CuI	TEA	24	69
5 ^a	Toluen	110	2	CuI	TEA	6	47
6	Toluen	110	2	CuI	TEA	6	67
7	Toluen	110	3	CuI	TEA	24	72
8	Toluen	110	3.5	CuI	TEA	24	70
9	DMF	130	3	CuI	TEA	24	urme
10	DMF	130	2	CuI	Cs ₂ CO ₃	24	urme
11	-	106	2	-	piperidină	24	urme

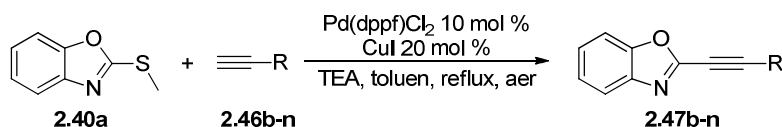
^a Reacție realizată sub Ar

În condițiile investigate, rezultatele cele mai bune în reacția de cuplare a 2-(metiltioeter)-benzoxazolului **2.40a** cu fenilacetilena **2.46a** (**Tabelul 1, poziția 7**) au corespuns utilizării *toluenului ca solvent, trietilaminei ca bază (2 echivalenți), a trei echivalenți de alchină, atmosferei aerobe, timpului de reacție de 24 h, și temperaturii de reflux a solventului (120°C)*.

Această reacție are ca produs secundar 1,4-difenil-1,3-butadiina, obținută prin homocuplarea alchinei. Formarea acesteia este favorizată de acțiunea combinată a atmosferei aerobe [3] cu excesul de alchină.

2.2. Extinderea aplicabilității reacției de cuplare cu 2-metiltiobenzoxazolul pentru o serie de acetilene substituie

În condițiile de reacție optimizate (**Tabelul 1, poziția 7**) s-au studiat reacțiile (**Schema 10**) dintre 2-(metiltioeter)-benzoxazolul **2.40a** și o serie de acetilene substituie (**Tabelul 2**), urmărindu-se atât reactivitatea alchinelor, cât și raportul molar optim substrat/alchină (**Tabelul 2**)



Schema 10 Reacția de cuplare a derivatului tioeteric **2.40a** cu alchine substituie **2.46b-n**

Tabel 2 Randamente în reacția de cuplare a 2-metiltioeterbenzoxazolului **2.40a** cu alchine substituie

Nr. crt.	Alchină	R	Nr. echiv. alchină	Timp de reacție (h)	Produs	η (%)
1	2.46b	4-Me-C ₆ H ₄	1,5/2/3	24/24/24	2.38b	57/59/60
2	2.46c	3-Me-C ₆ H ₄	1,5/2/3	24/48/24	2.38c	30/57/73
3	2.46d	2-Me-C ₆ H ₄	1,5/3	24/24	2.38d	27/92
4	2.46e	4-MeO-C ₆ H ₄	2/3	24/24	2.38e	47/52
5	2.46f	3-MeO-C ₆ H ₄	3	24	2.38f	62
6	2.46g	2-MeO-C ₆ H ₄	3	24	2.38g	90
7	2.46h	4-F-C ₆ H ₄	3	24	2.38h	56
8	2.46i	3-F-C ₆ H ₄	3	24	2.38i	45
9	2.46j	4-CN-C ₆ H ₄	1,5/2/3	36/36/24	2.38j	14/17/29
10	2.46k	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	3	24	2.38k	19
11	2.46l	3-Cl-C ₆ H ₄	1,5/2/3	36/36/24	2.38l	48/52/54
12	2.46m	C ₅ H ₁₁	1.5	24	2.38m	62
13	2.46n	C ₆ H ₁₁	1.5	24	2.38n	77

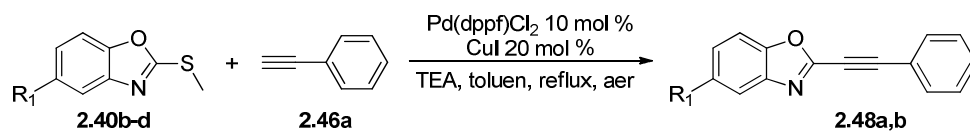
Randamentele obținute au variat în funcție de natura partenerului alchinic. În cazul arilacetilenelor substituie cu *grupe donoare de electroni* (**2.46b-g**), randamentele au variat în funcție de poziția substituenților grefați pe inelul benzenic, cele mai mari obținându-se pentru cele *orto*-substituie (Tabelul 2, 92% pentru **2.38d** și 90% pentru **2.38g**). Acest lucru este în acord cu studii realizate anterior în reacțiile de cuplare Sonogashira [4], care au demonstrat faptul că substituenții voluminoși în poziția *orto* a inelului arilic al alchinei favorizează creșterea vitezei reacției de cuplare.

Arilacetilenele substituie cu *grupe atrăgătoare de electroni* conduc la randamente de cuplare semnificativ mai mici decât alchinele bogate în electroni (Tabelul 2). Cu toate acestea, sinteza de compuși benzoxazolici conectați prin punți alchinice la inele arilice substituie cu *grupe atrăgătoare de electroni* este posibilă.

Utilizarea alchinelor alifatică în reacțiile de cuplare a condus la randamente ridicate, utilizând doar 1,5 echivalenți de alchină (Tabel 2, pozițiile 12 și 13). În literatură este raportat faptul că reacțiile de cuplare cu alchinele aromatice sunt mai favorizate decât cele cu alchine alifatică [5]. Rezultatele obținute în acest studiu arată însă o reactivitate mai mare a alchinelor alifatică în reacția de cuplare cu metiltioeterul **2.40a**. O posibilă explicație este reactivitatea scăzută a acestora în reacția de homocuplare cu formarea diinelor și implicit disponibilitatea de a participa la reacția de cuplare intermoleculară.

2.3. Reacții de cuplare Sonogashira a 2-metiltiobenzoxazolilor substituie

Rezultatele obținute în reacțiile de cuplare a metiltioeterilor substituie **2.40b-d** cu fenilacetilena **2.46a** (Schema 11), în condițiile de reacție descrise în Tabelul 1, poziția 7 sunt prezentate în Tabelul 3.



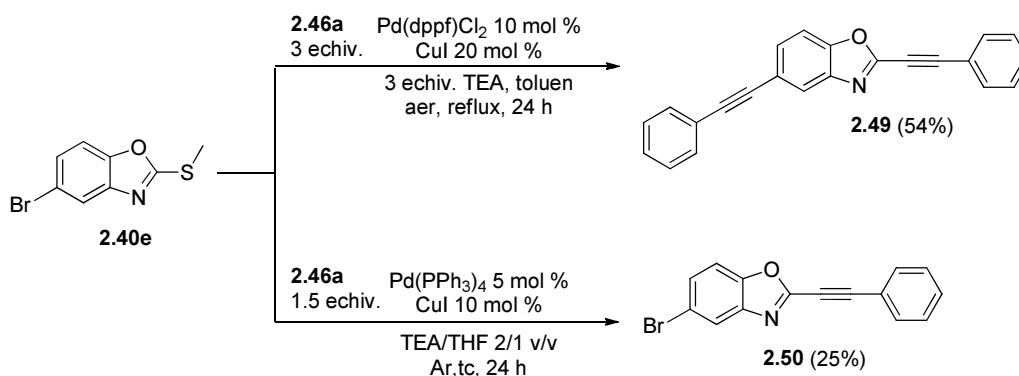
Schema 11 Reacția metiltioeterilor benzoxazolici substituiți **2.40b-d** cu fenilacetilena **2.46a**

Tabel 3 Randamente obținute în reacțiile de cuplare a compușilor **2.40b-d** cu alchina **2.46a**

Nr. crt.	Reactant	R ₁	Nr. echiv. alchină	Timp de reacție (h)	Produs	η (%) ^a
1	2.40b	MeO	3	24		75
2	2.40c	F	3	24		67
3	2.40d	Cl	3	24	-	-

Utilizarea substratului substituit cu gruparea metoxi, față de cel substituit cu fluor, a avut ca efect o ușoară creștere a randamentului.

Cuplarea aerobă a derivatului bromurat **2.40e** s-a realizat neselectiv, cu formarea compusului **2.49** (**Schema 12**). Reacția de cuplare a compusului **2.40e** cu fenilacetilena folosind protocolul de cuplare Sonogashira clasic (atmosferă inertă, temperatura camerei), a condus la produsul de cuplare 2-alchinilat **2.50** (**Schema 12**), cu păstrarea atomului de brom. Prezența legăturii C-Br permite funcționalizarea ulterioară, cu posibilitatea obținerii unei diversități moleculare extinse a acestui substrat.

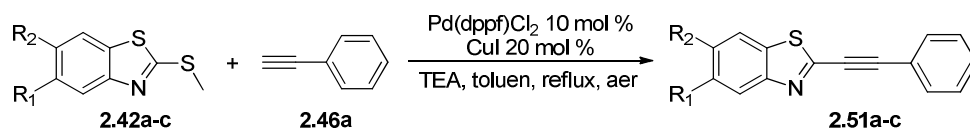


Schema 12 Reacții de cuplare a derivatului bromurat **2.40e** cu fenilacetilena **2.46a**

2.4. Reacții de cuplare a metiltioeterilor benzotiazolilor

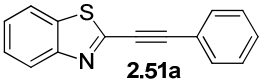
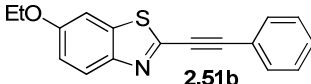
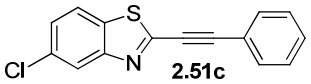
Pentru a extinde scopul acestei metode de alchilare și asupra altor heterocicluri aromatice, s-a analizat reactivitatea 2-metiltiobenzotiazolilor **2.42a-c** în reacția de cuplare cu

fenilacetilena **2.46a** (Schema 13). Tabelul 4 prezintă rezultatele obținute în urma reacțiilor de cuplare.



Schema 13 Reacția metiltioeterilor benzotiazolici **2.42a-c** cu fenilacetilena **2.46a**

Tabel 4 Randamente de cuplare a metiltioeterilor benzotiazolilor substituiți **2.42a-c** cu fenilacetilena **2.46a**

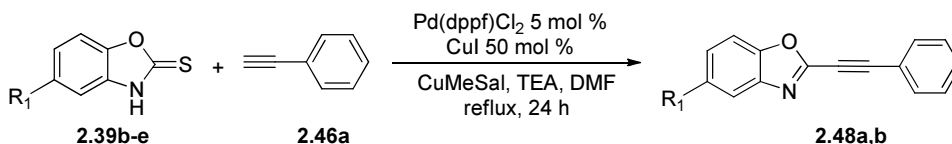
Nr. crt.	Reactant	R ¹	R ²	Nr. echiv. alchină	Timp de reacție (h)	Produs	η (%)
1	2.42a	H	H	3	24	 2.51a	53
2	2.42b	H	EtO	3	24	 2.51b	60
3	2.42c	Cl	H	3	24	 2.51c	40

Se observă faptul că 5-cloro-2-metiltiobenzotiazolul **2.42c** este mai reactiv decât analogul său benzoxazolic **2.40d**. Excepând derivatul clorosubstituit, reactivitatea generală a 2-metiltioeterilor benzotiazolici este ușor mai mică decât cea a 2-metiltioeterilor benzoxazolici și decât cea a analogilor mercaptobenzotiazolici (*vide infra*).

2.5. Sinteza 2-alchinilbenzazolilor utilizând mercaptoderivați benzazolici în reacția de cuplare Sonogashira

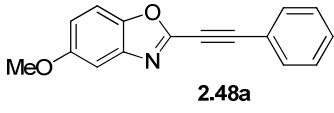
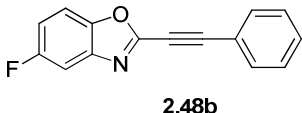
2.5.1. Reacții de cuplare Sonogashira a derivaților 2-mercaptobenzoxazolici

Reacțiile de cuplare a 2-mercaptobenzoxazolilor substituiți **2.39b-e** cu fenilacetilena **2.46a** (Schema 14) s-au realizat în condițiile optime, determinate pentru cuplarea 2-mercaptobenzoxazolului, și rezultatele acestora sunt prezentate în Tabelul 5.



Schema 14 Reacții de cuplare a compușilor **2.39b-e** cu fenilacetilena **2.46a**

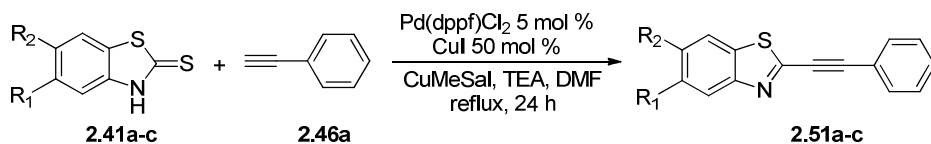
Tabel 5 Randamente în reacția de cuplare a derivaților mercaptobenzoxazolici substituiți **2.39b-e** cu fenilacetilena **2.46a**

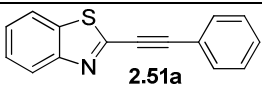
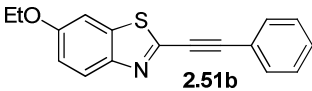
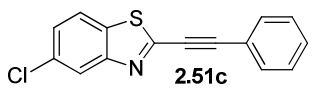
Nr. crt.	Compus	R ₁	Nr. de echiv. de alchină	Produs	η (%)
1	2.39b	MeO	3	 2.48a	30
2	2.39c	F	3	 2.48b	urme
3	2.39d	Cl	3	-	-
4	2.39e	Br	3	-	-

Reacția a decurs doar în cazul benzoxazolului substituit cu grupa metoxi **2.39b**, dar cu un randament modest (30%). Derivatul substituit cu fluor a reacționat doar în urme. În cazul derivaților substituiți cu clor și brom nu s-au izolat produși de cuplare.

2.5.2. Extinderea aplicabilității reacției de cuplare pentru derivați 2-mercaptobenzotiazolici

Reactivitatea 2-mercaptobenzotiazolilor **2.41a-c** a fost studiată în reacția de cuplare cu fenilacetilena **2.46a** (**Schema 15**), utilizând condițiile de reacție optimizate în cazul cuplării 2-mercaptobenzoxazolului cu fenilacetilena (**Tabelul 6**).

**Schema 15** Reacții de cuplare a mercaptobenzotiazolilor **2.41a-c** cu fenilacetilena **2.46a****Tabel 6** Randamente de cuplare a derivaților mercaptobenzotiazolici substituiți **2.41a-c** cu fenilacetilena

Nr. crt.	Compus	R ₁	R ₂	Nr. de echiv. de alchină	Produs	η (%)
1	2.41a	H	H	3	 2.51a	70
2	2.41b	H	EtO	3	 2.51b	75
4	2.41c	Cl	H	3	 2.51c	38

Se observă randamentele de cuplare mai mari ale derivaților mercaptobenzotiazolici în comparație cu cele ale derivaților mercaptobenzoxazolici corespunzători. O posibilă explicație a acestei reactivități mai ridicate ar fi caracterul aromatic mai puternic al nucleului benzotiazolic, față de cel benzoxazolic. În consecință, în cazul derivatului benzotiazolic predomină forma tiolică, care permite coordonarea mai eficientă a CuMeSal, conform propunerii mecanistice a lui Tatibouet [6]. Aceasta ar putea avea ca efect influențarea etapei de adiție oxidativă a substratului la specia activă de paladiu prin activarea legăturii C-S și a etapei de transmetalare a acetilurii de cupru prin activarea legăturii Pd-S.

Se mai poate observa că derivatul **2.41b**, care conține un substituent respingător de electroni în poziția 6, reacționează mai eficient în reacția de cuplare decât derivatul nesubstituit **2.41a** și mult mai eficient decât derivatul **2.41c**, substituit cu o grupare cu efect atrăgător de electroni în poziția 5.

Se remarcă, de asemenea, o reactivitate mult diferită a derivatului benzoxazolic **2.39b** față de reactivitatea derivatului benzotiazolic **2.41b**, substituiți cu același tip de grupă respingătoare de electroni, dar dispuse în poziții diferite ale nucleelor aromatice. Efectele electronice pot fi o cauză a reactivității diferite a acestor compuși.

Aceste rezultate arată că derivații 2-mercaptobenzotiazolici sunt mai eficienți în reacția de cuplare desulfurativă Sonogashira decât analogii lor de tip 2-mercaptobenzoxazoli.

2.6. Concluzii

În concluzie, derivații metiltioeterici ai benzoxazolilor și ai benzotiazolilor, cât și derivații mercaptobenzotiazolici pot fi utilizați cu succes ca substraturi electrophile în reacția Sonogashira, lărgind astfel domeniul partenerilor alternativi heterociclici care pot fi utilizați în reacțiile de cuplare intermoleculare.

Ca un avantaj al metodologiei folosite, reacțiile s-au realizat în condiții aerobe. Metoda a permis obținerea cu randamente moderate și bune a derivaților de 2-alchinil benzoxazol care conțin unități structurale alifatică și aromatice substituie cu grupe donoare și atrăgătoare de electroni.

În general, mercaptobenzotiazolii sunt mai reactivi în aceste reacții de cuplare decât analogii lor mercaptobenzoxazolici.

Reacțiile efectuate au decurs mult mai bine în condiții aerobe decât în atmosferă inertă. Reacția de cuplare a 5-bromo-2-metiltiobenzoxazolului, în condiții aerobe, a condus la dubla alchinilare neselectivă atât a C-Br, cât și a C-S. În mod surprinzător, reacția de cuplare desulfurativă a decurs selectiv în atmosferă inertă, la temperatura camerei, cu păstrarea legăturii C-Br. Deși compusul de monoalchinilare desulfurativă se obține cu un randament modest, se remarcă posibilitatea funcționalizării ulterioare a scheletului benzoxazolic prin intermediul legăturii C-Br, extinzând astfel diversitatea moleculară.

BIBLIOGRAFIE (SELECTIVĂ)

- [1]. L. Melzig, A. Metzger, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2131.
- [2]. B. C. Shook, D. Chakravarty, P. F. Jackson, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1013.
- [3]. J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts—New Perspectives for the 21st Century*, John Wiley & Sons, New York, **2004**.
- [4]. M. Schilz, H. Plenio, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2798.
- [5]. L. Lu, H. Yan, P. Sun, Y. Zhu, H. Yang, D. Liu, G. Rong, J. Mao, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1644.
- [6]. S. Silva, B. Sylla, F. Suzenet, A. Tatibouet, A. P. Rauter, P. Rollin, *Org. Lett.* **2008**, 10, 853.

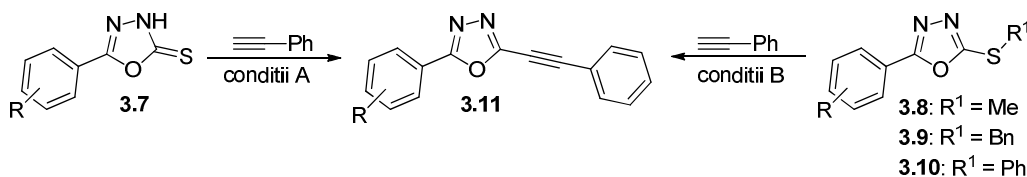
Capitolul 3. Sinteza și studiul reactivității unor tioderivați ai 1,3,4-oxadiazolilor în reacția de cuplare Sonogashira

În acest capitol sunt discutate rezultatele originale privind comportamentul unor serii de derivați heteroaromatici tioorganici ca parteneri electrofili în reacția de cuplare Sonogashira cu un alt motiv heterociclic, respectiv derivații π -deficitari 1,3,4-oxadiazolici. Sunt descrise sintezele tionelor și ale tioeterilor (metilici, benzilici și fenilici) corespunzători unei serii de 1,3,4-oxadiazoli-5-aryl-substituiți și reacțiile de cuplare metalocatalizate ale acestora cu fenilacetilena. Studiile au luat în considerare factorii structurali și electronici care influențează cuplarea substraturilor tionice și tioeterice (decorate cu diverse grupări respingătoare și, respectiv, atrăgătoare de electroni) cu alchine. De asemenea, sunt prezentate rezultatele privind sinteza tionelor și a tioeterilor bis- și tris-oxadiazolici, precum și comportamentul acestora ca substraturi în cuplarea Sonogashira.

3.1. Utilizarea mercaptoderivaților și tioeterilor derivați de la 1,3,4-oxadiazoli în reacția de cuplare Sonogashira

Utilizarea compușilor tioorganici ca substraturi electrophile în reacțiile de cuplare prezintă interes atât din punct de vedere al studiului reactivității acestora, cât și ca substraturi alternative pentru halogenuri atunci când stabilitatea și disponibilitatea sintetică le avantajează.

Caracterul π deficitar al 1,3,4-oxadiazolilor de tipul **3.7-3.10** (Schema 16) face ca aceste tipuri de substraturi să îndeplinească cerințele necesare pentru a acționa ca partener electrophil alternativ în reacția de cuplare Sonogashira.



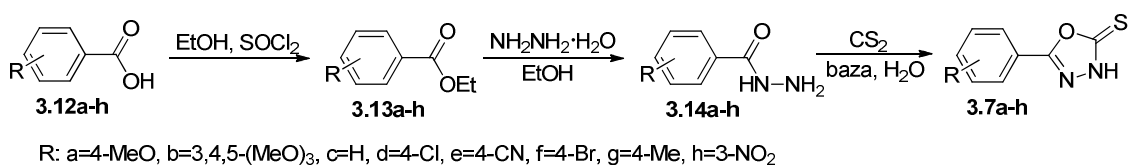
Schema 16 Schema generală de sinteză pentru reacțiile de cuplare dintre fenilacetilena și compușii **3.7** (Condiții A: CuI, Cu(I) 3-metilsalicilat, Pd(dppf)Cl₂, trietilamină, *N,N'*-dimetilformamidă, reflux) și, respectiv, compușii **3.8**, **3.9** și **3.10** (Condiții B: CuI, Pd(dppf)Cl₂, trietilamină, toluen, reflux) pentru a forma compușii **3.11**

În literatură (a se vedea Secțiunea 1.2.3), au fost raportate puține exemple de derivați de tip tione și tioeteri heteroaromatici ca parteneri în reacții de cuplare Sonogashira, tioeterii heteroaromatici utilizați fiind în principal alchiltioeteri (metil) sau feniltioeteri. Tioeterii heteroaromatici de tip benzilic nu au fost studiați până acum în acest tip de cuplare. Reacțiile de cuplare Sonogashira a acestor substraturi au vizat obținerea de compuși noi (poli)alchinalizați conținând unul, două sau trei nuclee heterociclice. Studiul reactivității substraturilor, în funcție de tipul substituenților grefați pe inelul fenilic de pe nucleul oxadiazolic, în reacția de

cuplare desulfurativă, este justificat în măsura în care raportările anterioare [1-5] nu indică o influență semnificativă a acestora asupra randamentelor de cuplare.

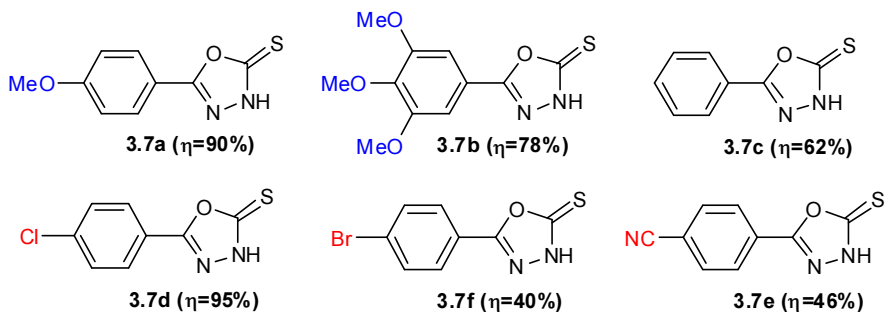
3.1.1. Sinteza materiilor prime de tip tione și tioeteri 1,3,4-oxadiazolici

Tionele de tipul **3.7** (Schemele 17, 18), precum și metil, benzil, și fenil tioeterii de tipul **3.8**, **3.9** și, respectiv, **3.10** (Schema 20) au fost sintetizați în vederea utilizării lor ulterioare în reacțiile de cuplare cu fenilacetilena. Mercaptoderivații de tipul **3.7** se obțin convenabil printr-o secvență de trei etape de reacție, fiind materii prime eficiente pentru sinteza derivaților tioeterici stabili de tipul **3.8-3.10**. Mercaptoderivații 1,3,4-oxadiazolici **3.7a-h** (Schema 17) au fost sintetizați pornind de la hidrazidele corespunzătoare **3.14a-h**, folosind ca sursă de sulf sulfura de carbon, în mediu bazic asigurat de hidroxid de sodiu, adaptând metode de sinteză raportate în literatură. [6]



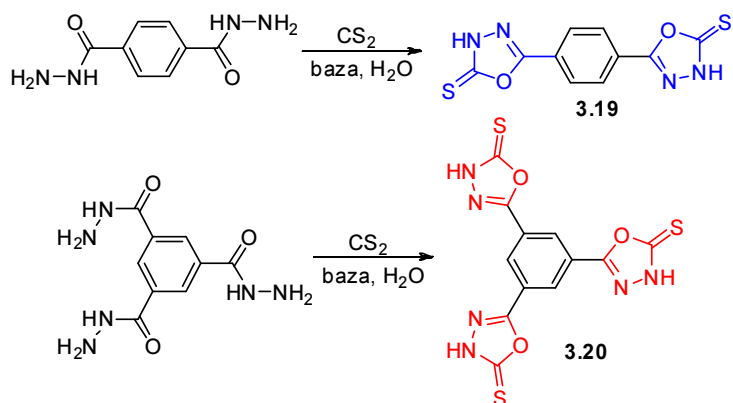
Schema 17 Sinteza hidrazidelor **3.14a-h** și, respectiv, tionelor **3.7a-h**

În acest fel a fost sintetizată o gamă variată de compuși oxadiazolici substituiți în poziția C-5 cu nuclee benzenice, decorate cu grupări atrăgătoare de electroni și, respectiv, respingătoare de electroni (Schema 18).



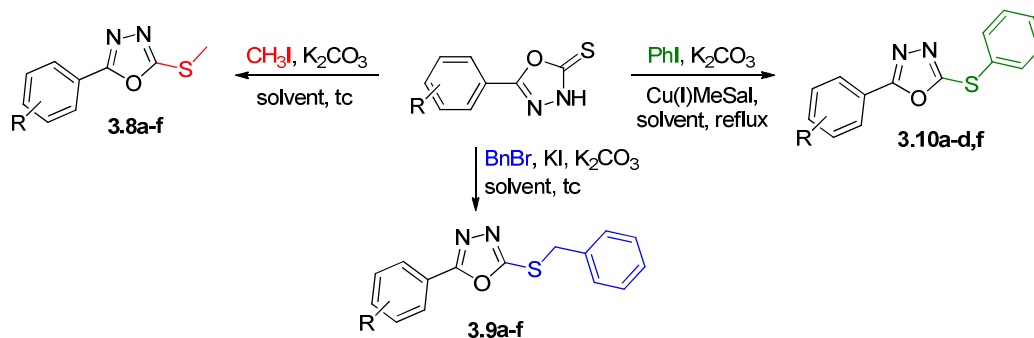
Schema 18 Randamentele de obținere a tionelor **3.7a-f**

Prin aceeași metodă au fost obținute bis și tris tionele 1,3,4-oxadiazolice (Schema 19).

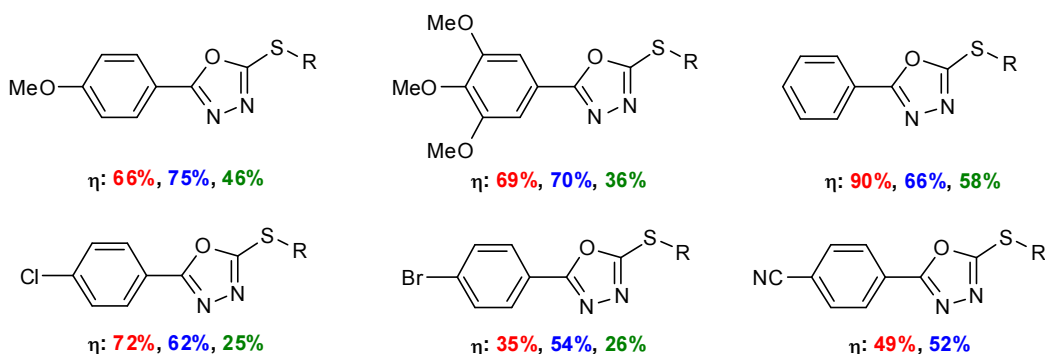


Schema 19 Sinteza bis-tionei **3.19** și a tris-tionei **3.20** derivate de la 1,3,4-oxadiazoli

Metiltioeterii oxadiazolici **3.8a-f** (Schemele 20, 21) au fost obținuți pornind de la mercaptoderivații corespunzători prin reacții de alchilare la atomul de sulf cu iometan, în mediu bazic, utilizând THF ca solvent. Benziltioeterii **3.9a-f** (Schemele 20, 21) au fost obținuți utilizând aceeași metodă, în prezența bromurii de benzil și a unei cantități stoechiometrice de iodură de potasiu. Feniltioeterii **3.10a-d,f** (Schemele 20, 21) au fost sintetizați utilizând o procedură raportată în literatură [7], ușor modificată prin folosirea catalizatorului 3-metilsalicilat de cupru(I).

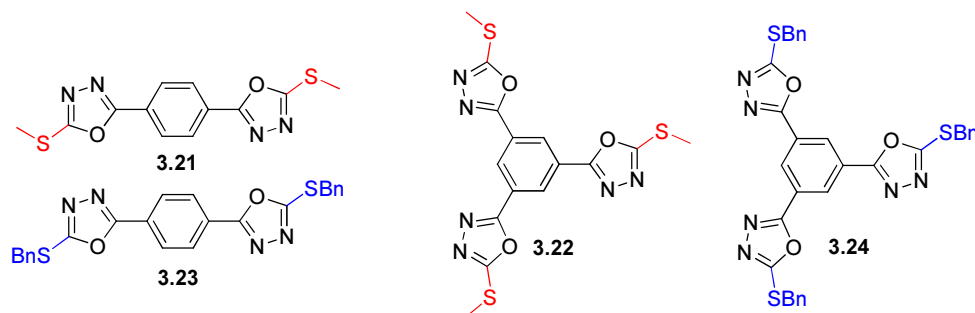


Schema 20 Schema generală pentru sinteza tioeterilor metilici, benzilici și fenilici **3.8a-f**, **3.9a-f** și **3.10a-d,f**



Schema 21 Randamentele de obținere a tioeterilor metilici **3.8a-f**, benzilici **3.9a-f** și fenilici **3.10a-d,f**

Urmând proceduri similare, au fost obținuți bis- și tris- tioeterii **3.21-3.24** (Schema 22) pentru a sintetiza compuși alchilizați, altfel dificil de accesat.



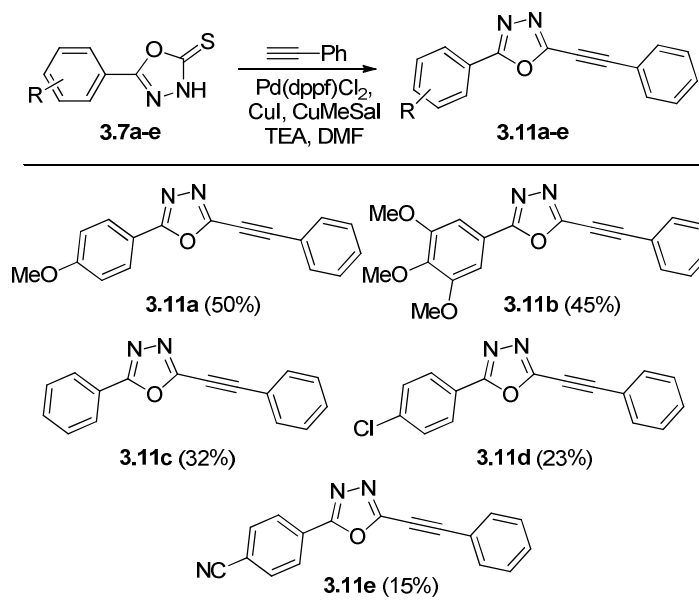
Schema 22 Structurile bis- și tris-metiltioeterilor **3.21** și **3.22** și a bis- și tris-benziltioeterilor **3.23** și **3.24**

3.1.2. Studiul comportamentului tionelor derivate de la 1,3,4-oxadiazoli în reacția de cuplare Sonogashira

În acest capitol studiile au fost extinse prin analiza reactivității tionelor 1,3,4-oxadiazolice **3.7a-e** în reacția de cuplare Sonogashira, utilizând condițiile stabilite anterior.

Astfel, ca sursă de paladiu a fost ales Pd(dppf)Cl_2 (5 mol%), ca sursă de cupru CuI (50 mol%) și Cu(I)MeSal (1 echiv.), DMF ca solvent și trietilamina ca bază și cosolvent.

Randamentele de cuplare a substraturilor **3.7a-e** cu fenilacetilena au variat între 10-44% în cazul produșilor **3.11a-e** (Schema 23).



Schema 23 Reacțiile de cuplare a tionelor **3.7a-e** cu fenilacetilena (randamentele compușilor izolați)

Studiul reacțiilor de cuplare a polihalogenurilor heteroaromatice sau aromatice deficitare în electroni subliniază faptul că reacțiile decurg mai bine și sunt selective pentru atomii de carbon halogenați care posedă un caracter electrofil mai pronunțat. Caracterul electrofil al atomilor de carbon este favorizat de vecinătatea heteroatomilor electronegativi și de substituenții atrăgători de electroni grefați pe nucleu. [8]

În mod contrar, în cazul particular al cuplării substraturilor electrofile mercaptooxadiazolice deficitare în electroni, randamentul cel mai ridicat s-a obținut pentru compusul **3.7a** substituit cu gruparea metoxi (50%) și cel mai scăzut pentru compusul **3.7e** substituit cu gruparea cian (15%). Același profil al reactivității a fost observat și în cazul mercaptobenzoxazolilor descriși în Capitolul 2.

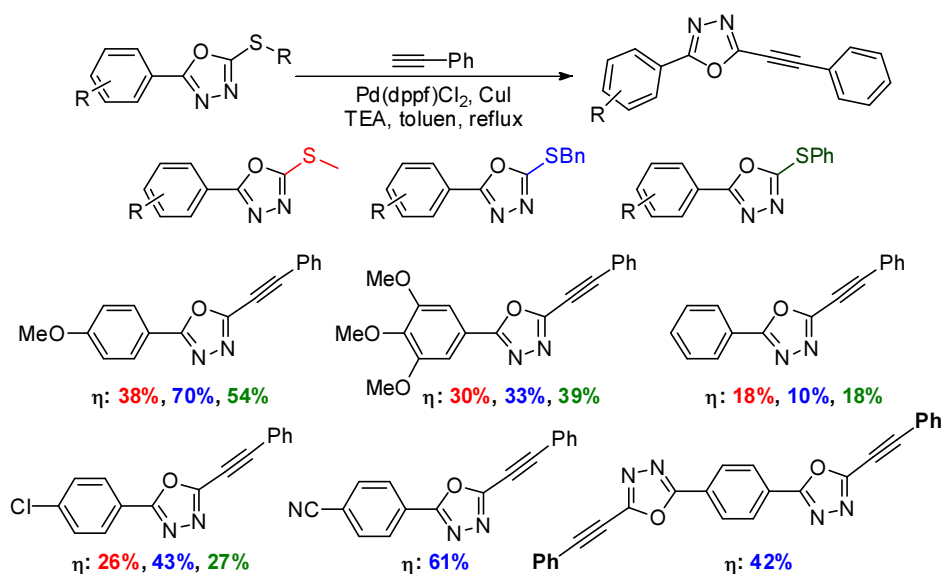
Analiza mecanismului de reacție propus de Tatibouet și colaboratorii [9] pentru cuplarea Sonogashira a heterociclorilor oxazolinionice, indică faptul că tionele de tipul **3.7** ar putea avea același comportament. Pe baza acestui mecanism, se poate corela reactivitatea tiosubstraturilor cu densitatea de sarcină de pe atomul de sulf (mai mare în cazul substraturilor grefate cu substituenți respingători de electroni) [10], aceasta intervenind ca factor favorizant atât în etapa de adiție oxidativă, cât și în cea de trismetalară.

Tionele **3.19** și **3.20** sunt total nereactive în reacția de cuplare Sonogashira cu fenilacetilena. Solubilitatea mică a tionei **3.20** este un factor care poate contribui la reactivitatea sa redusă.

3.1.3. Studiul comportamentului tioeterilor derivați de la 1,3,4-oxadiazoli în reacția de cuplare Sonogashira

Derivații tioeterici **3.8-3.10** sintetizați au fost utilizați în reacții de cuplare Sonogashira folosind următoarele condiții de reacție: Pd(dppf)Cl₂ 10 mol%, CuI 20 mol%, trietilamina (2 echiv.), toluen ca solvent și alchina (3 echiv.), la temperatura de reflux a solventului, timp de 24 de ore. Toate reacțiile au fost realizate în aer.

Rezultatele obținute în cazul cuplării fiecărui tip de tioeter oxadiazolic sunt prezentate în **Schema 24**. Reactivitatea comparativă a acestor tioderivați în funcție de tipul de tioeter este neparametrizabilă. Din punct de vedere sintetic, benziltioeterii reprezintă intermediari optimi pentru sinteza 2-alchinil-5-aryl-1,3,4-oxadiazolilor divers substituiți (MeO, CN) și respectiv pentru sinteza produsului de cuplare bis-oxadiazolic.



Schema 24 Reacții de cuplare a tioeterilor **3.8-3.10** și **3.23** cu fenilacetilena și randamentele de obținere a produșilor

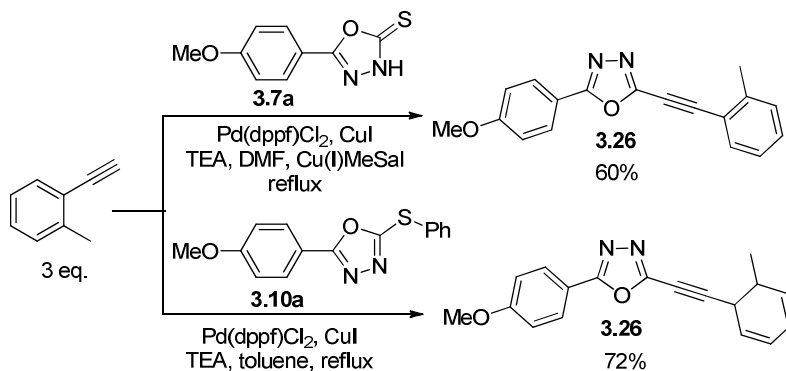
Bis- și, respectiv, tris-tioeterii **3.21-3.24** au prezentat un comportament diferit: metiltioeterul **3.21** a fost total inert în reacțiile de cuplare, în timp ce benziltioeterul **3.23** a reacționat cu un randament în produs de cuplare de 42%. În cazul tioeterilor **3.22** și **3.24** nu s-a evidențiat obținerea niciunui produs de cuplare cu fenilacetilena.

Randamentele de cuplare joase, obținute în anumite cazuri, pot fi cauzate de particularitățile electronice ale fiecărui substrat în conjugare cu tipul tioeterului. Acestea pot genera preferințe aleatoare ale catalizatorului de paladiu pentru cele două legături C-S existente în moleculele de substrat. [11]

3.1.4. Extinderea aplicabilității reacției de cuplare a tioderivaților 1,3,4-oxadiazolici prin varierea partenerului nucleofil alchinic

În plus, scopul acestei reacții poate fi extins prin variația partenerului nucleofil. Spre exemplu, reacția dintre tiona **3.7a** și alchina 2-etiniltoluen (**Schema 25**) a condus la obținerea produsului de cuplare **3.26** cu un randament de 60%. Similar, reacția de cuplare dintre

feniltioeterul **3.10a** și aceeași alchină a condus la obținerea compusului **3.26** cu un randament de 72%. Se observă randamentele în produși de cuplare mai mari în cazul utilizării ca partener nucleofil a 2-etinil toluenului față de fenilacetilenă. Acest rezultat demonstrează faptul că mecanismul reacției de cuplare este influențat de mai mulți factori. Factorul steric impus de alchina *orto*-substituită poate interveni în etapa de eliminare reductivă, iar factorul electronic, legat de nucleofilicitatea mai mare a aceleiași alchine poate influența în mod pozitiv etapa de transmetalare.

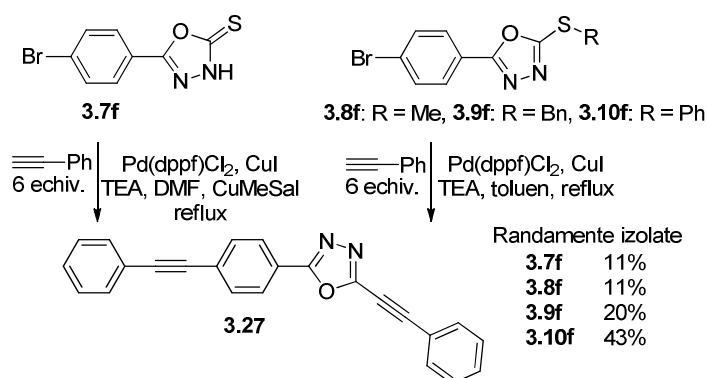


Schema 25 Reacții de cuplare dintre 2-etiniltoluen și tiona **3.7a**, respectiv, tioeterul **3.10a**

În concluzie, fiecare tip de substrat tioorganic heterociclic poate fi selectiv utilizat în reacția de cuplare cu o serie de alchine variat substituie, pentru a obține noi compuși 2-alchinil-1,3,4-oxadiazolici, crescând astfel diversitatea moleculară a compușilor țintă.

3.1.5. Studiul cuplării Sonogashira chemoselective a substraturilor cu două centre de reactivitate

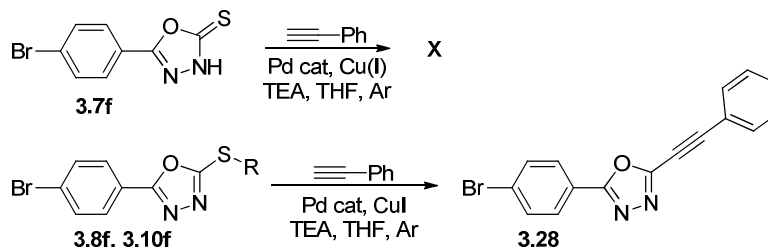
Încercarea de a realiza, în condiții aerobe, reacția de cuplare selectivă a legăturii C-S în prezența atomului de Br nu a reușit. Creșterea cantității de alchină a condus la o dublă cuplare, generând în toate cazurile produsul **3.27** cu randamentele prezentate în **Schema 26**.



Schema 26 Reacția de cuplare dintre derivații bromurați **3.7f**, **3.8f** și **3.9f** și, respectiv, **3.10f** cu fenilacetilena

Aceste rezultate au condus la proiectarea și realizarea unor reacții de cuplare selectivă a legăturii C-Br, utilizând atmosferă inertă (Ar), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%) sau Pd(dppf)Cl₂ (5 mol%) ca sursă de paladiu, CuI (10 mol%) ca sursă de cupru, THF ca solvent și trietilamina ca bază și cosolvent, timp de 24h (**Schema 27**). Bromotiona **3.7f** s-a dovedit total nereactivă

În această reacție de cuplare în prezența complexului $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, la temperatura camerei. Utilizarea complexului $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ a condus la cuplarea selectivă a legăturii C-S, obținându-se derivatul monoalchinilat bromurat **3.28** cu un randament de 13% pentru cuplarea metiltioeterului bromurat **3.8f** și, respectiv, de 14% pentru cuplarea feniltioeterului bromurat **3.10f**.



Schema 27 Reacții de cuplare ale bromoderivaților **3.7f**, **3.8f** și **3.10f** cu fenilacetilena în atmosferă inertă

Toate aceste rezultate sugerează următoarele concluzii: *i)* legătura C-Br nu este suficient de activată de nucleul oxadiazolic cu caracter atrăgător de electroni din poziția *para* față de Br, pentru a reacționa în cuplarea Sonogashira în condițiile de reacție investigate [12]; *ii)* legătura C-S din tionele și tioeterii oxadiazolici necesită prezența oxigenului în mediul de reacție și temperaturi ridicate pentru a genera produși alchinilați.

3.2. Concluzii

În concluzie, experimentele realizate au condus la sinteza unei serii de compuși 1,3,4-oxadiazolici alchinilați utilizând reacția Sonogashira. Au fost studiați factorii structurali și electronici care controlează formarea legăturilor C-C, pornind de la precursori heterociclici π -deficitari conținând legături C-S, de tipul 1,3,4-oxadiazoli-2-tione și tioeterii corespunzători.

Reactivitatea acestor tione și a diferiților tioeteri (metil, benzil și fenil) ca parteneri alternativi electrofili în această reacție este moderată. Substraturile tionice care conțin substituenți donori de electroni grefați pe inelul fenilic în poziția 5 a heterociclului pot genera randamente de cuplare mai mari, cel mai probabil în corelație directă cu sarcina negativă mai mare localizată pe atomul de sulf.

Reacțiile de cuplare dintre tioeteri și fenilacetilenă au decurs cu randamente neparametrizabile. Derivații substituiți cu grupări donoare de electroni (*p*-metoxifenil) au fost mai reactivi indiferent de tipul substratului (tione, tioeteri metilici, benzilici și fenilici). Un rezultat surprinzător îl constituie tioeterii benzilici oxadiazolici care au prezentat reactivitate ridicată indiferent de caracteristicile electronice ale grupărilor grefate pe nucleul fenilic oxadiazolic. În mod similar, în cazul bis-derivaților oxadiazolici alchinilați, un randament de cuplare bun s-a obținut utilizând ca substrat 1,4-bis[5-(benziltio)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzenul în reacție cu fenilacetilena.

Aceste rezultate confirmă posibilitatea extinderii diversității moleculare a acestor tipuri de structuri prin utilizarea a numeroase alchine ca parteneri nucleofili de cuplare.

BIBLIOGRAFIE (SELECTIVĂ)

- [1]. C. Boga, E. Del Vecchio, L. Forlani, P. E. Todesco, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 601, 233.
- [2]. G. C. Reddy, P. Balasubramanyam, N. Salvanna, B. Das, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 471.
- [3]. a) T. Kawano, N. Matsuyama, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1764; b) F. Besselievre, S. Piguel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9553.
- [4]. C. Theunissen, G. Evano, *Org. Lett.* **2014**, 16, 4488.
- [5]. M. Kitahara, K. Hirano, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 1772.
- [6]. a) Z. Li, Z. Gu, K. Yin, R. Zhang, Q. Deng, J. Xiang, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4716; b) S. A. Shahzada, M. Yarb, Z. Ali Khanc, I. U. Khand, *Eur. J. Chem.* **2012**, 3, 143.
- [7]. L.-F. Niu, Y. Cai, C. Liang, X.-P. Hui, P.-F. Xu, *Tetrahedron* **2011**, 67, 2878.
- [8]. a) S. Schröter, C. Stock, T. Bach, *Tetrahedron* **2005**, 61, 2245; b) S. Reimann, M. Sharif, M. Hein, A. Villinger, K. Wittler, R. Ludwig, P. Langer, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 604.
- [9]. S. Silva, B. Sylla, F. Suzenet, A. Tatibouet, A. P. Rauter, P. Rollin, *Org. Lett.* **2008**, 10, 853.
- [10]. C. A. Tsoleridis, D. A. Charistos, G. V. Vagenas, *J. Heter. Chem.* **1997**, 34, 1715;
- [11]. N. Muraoka, M. Mineno, K. Itami, J. Yoshida, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6933.
- [12]. a) R. Chinchilla, C. Najera, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874. b) R. Chinchilla, C. Najera, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5084. c) K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46.

Capitolul 4. Sinteza unor derivați alchinalizați ai 1,3,4-oxadiazolilor-2,5-disubstituiți utilizând reacția de cuplare Sonogashira

Capitolul al patrulea prezintă rezultate originale privind sinteza unor compuși organici cu structuri π conjugate, care să prezinte potențială aplicabilitate în chimia materialelor (compuși de tip OLED-uri).

Strategia de sinteză aleasă a avut ca scop obținerea unor compuși cu proprietăți fotofizice interesante, ajustabile în funcție de natura grupărilor grefate atât pe nucleul oxadiazolic, cât și pe nucleul fenilic al acetilenelor utilizate. Sinteza noilor derivați alchinalizați oxadiazolici include o secvență de trei etape, respectiv obținerea *N*-acilhidrazonelor, ciclizarea oxidativă a acestora și reacția de cuplare Sonogashira a bromurilor arilice oxadiazolice obținute.

Mobilitatea mare a electronilor din nucleul oxadiazolic și caracterul π -deficitar al acestuia sunt argumente care susțin utilizarea derivaților bromurați ai 1,3,4-oxadiazolilor-2,5-disubstituiți ca substraturi electrofile convenabile în această reacție de cuplare.

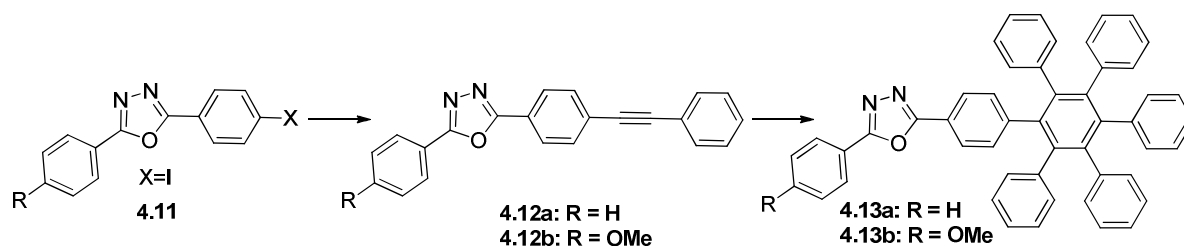
4.1. Relevanța derivaților alchinalizați oxadiazolici

Compușii organici cu structuri π conjugate constituie un subiect de interes în domeniul științei materialelor, datorită proprietățile foto- și electroluminiscente ale acestora, având ca aplicabilitate obținerea de diode electroluminiscente [1] și celule fotovoltice. [2]

Derivații 2,5-disubstituiți-1,3,4-oxadiazolici sunt o clasă de heterocicluri cu caracter deficitar în electroni, [3] cu stabilitate termică mare și care prezintă randamente cuantice fotoluminiscente ridicate. [4] Datorită mobilității mari a electronilor din nucleul oxadiazolic, acești compuși constituie motive structurale des utilizate în obținerea de materiale cu proprietăți transportoare de electroni pentru fabricarea Diodelor Emițătoare de Lumină (*Organic Light Emitting Diodes - OLEDs*). [4]

Sinteza derivaților alchinalizați oxadiazolici reprezintă un caz particular al acestor compuși, care dincolo de conjugarea extinsă, prezintă rigiditate moleculară și stabilitate termică îmbunătățită. Legătura triplă alchinalică constituie un motiv structural versatil, permițând extinderea diversității moleculare și implicit modularea proprietăților optoelectronice ale compușilor obținuți. Unitatea structurală acetilenică poate constitui și o punte convenabilă pentru obținerea compușilor de tip donor-acceptor. [5]

De asemenea, compușii oxadiazolici de tipul **4.12 (Schema 28)**, care conțin o legătură triplă internă, pot fi utilizați ca materii prime în reacții de cicloadiție Diels-Alder, formând compuși polifenilici de tipul **4.13**. Aceștia prezintă proprietăți de absorbție și emisie bune și randamente cuantice de fluorescență excelente (0,91 pentru **4.13a** și 0,85 pentru **4.13b**, folosind ca referință chinina). În consecință, astfel de structuri pot fi folosite ca materiale gazdă pentru fabricarea de dispozitive electrofosforescente albastre. [6]

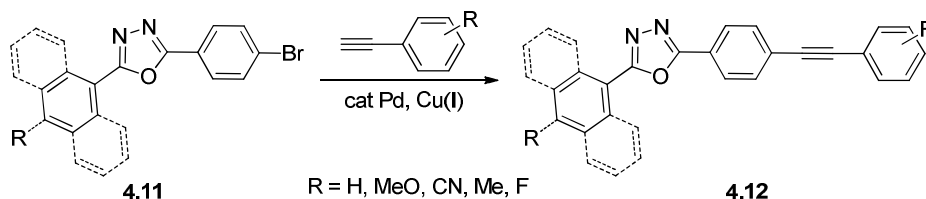


Schema 28 Sinteza de derivați 1,3,4-oxadizolici cu aplicație în obținerea OLED-urilor

4.2 Sinteza de noi derivați alchिनici ai 1,3,4-oxadiazolilor-2,5-disubstituiți

Utilitatea multiplă a derivaților de tip **4.12** justifică proiectarea și sinteza de astfel de compuși, grefați cu diferite grupări funcționale respingătoare și, respectiv, atrăgătoare de electroni, atât pe nucleul oxadiazolic, cât și pe restul alchिनic. Scopul acestor sinteze este acela al obținerii de materiale cu caracteristici optoelectronice îmbunătățite.

Scopul acestui studiu s-a axat pe design-ul și sinteza unei serii extinse de derivați alchिनici ai 2,5-diaril-1,3,4-oxadiazolilor variat substituiți, de tipul **4.12**. Strategia de sinteză abordată a constat într-o procedură simplă și convenabilă, având ca intermediari cheie bromoderivații 2-(*p*-bromofenil)-5-aril-1,3,4-oxadiazolii **4.11** (**Schema 29**).

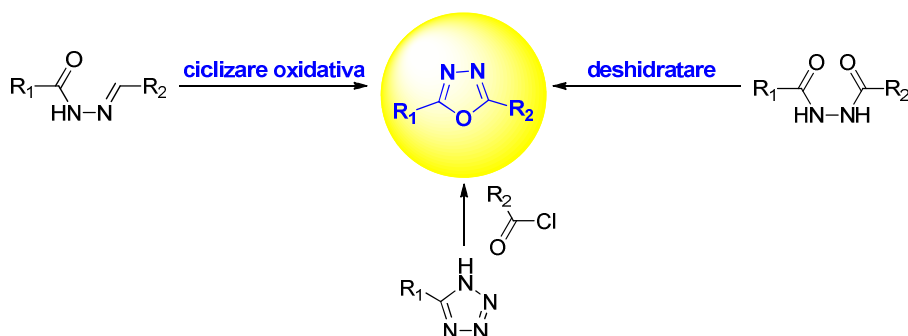


Schema 29 Obținerea de derivați alchिनici ai 2,5-diaril-1,3,4-oxadiazolilor

Alegerea substituenților grefați pe partenerii de cuplare s-a realizat astfel încât să se obțină compuși substituiți cu grupări funcționale cu efecte electronice similare (MeO) sau opuse (MeO și CN), cu scopul de a studia influența particularităților structurale asupra proprietăților optoelectronice. De asemenea, motivele naftil și antracenil au fost selectate ca substituenți ai nucleului oxadiazolic, fiind cunoscute proprietățile electronice și optice eficiente pe care acestea le induc. [7]

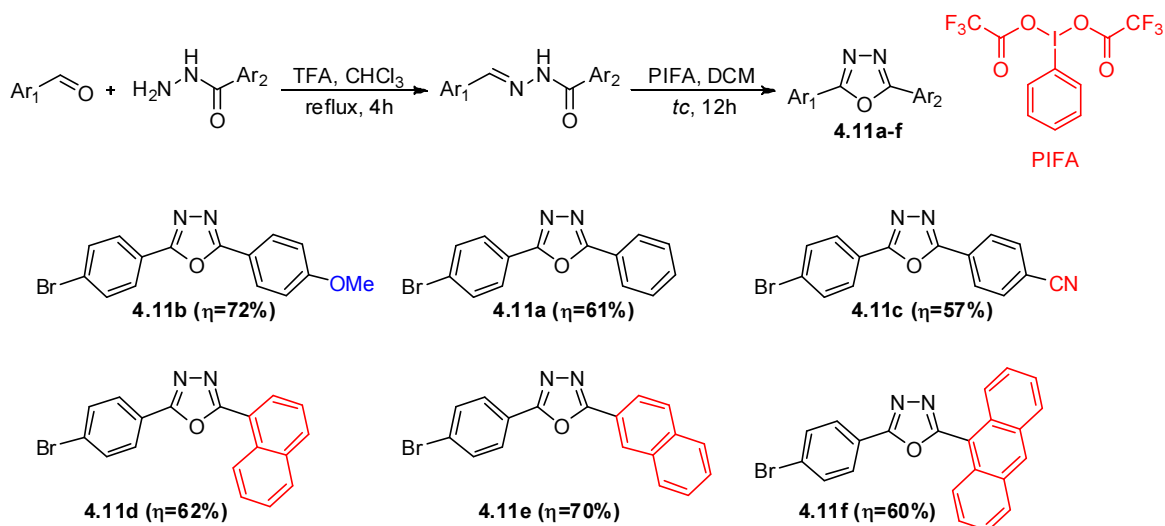
4.2.1. Sinteza substraturilor oxadiazolice bromurate

Metodele frecvent utilizate pentru închiderea ciclului oxadiazolic se referă la deshidratarea intramoleculară a *N,N'*-diacilhidrazinelor, ciclizarea oxidativă a *N*-acilhidrazonelor sau reacția Huisgen a tetrazolilor cu cloruri acide (**Schema 30**). [8]



Schema 30 Metodele generale de sinteză a 1,3,4-oxadiazolilor 2,5-disubstituiți: deshidratarea N,N' -diacilhidrazinelor, ciclizarea oxidativă a acilhidrazonelor și reacția Huisgen a tetrazolilor cu cloruri acide

În acest studiu, metoda aleasă pentru sinteza compușilor 2-(*p*-bromofenil)-5-aryl-1,3,4-oxadiazolici **4.11** (**Schema 31**) constă în ciclizarea oxidativă a *N*-acilhidrazonelor corespunzătoare în prezența bis(trifluoroacetoxi)iodobenzenului (PIFA). Compușii 2-(*p*-bromofenil)-5-aryl-1,3,4-oxadiazoli **4.11a-f**, grefați cu o varietate de motive arilice nesubstituie sau *para*-substituie cu grupări electroatrăgătoare sau electrodonoare, au fost sintetizați prin tratarea *N*-acilhidrazonelor corespunzătoare cu bis(trifluoroacetoxi)iodobenzen (PIFA), la temperatura camerei, în diclorometan, cu randamente bune.



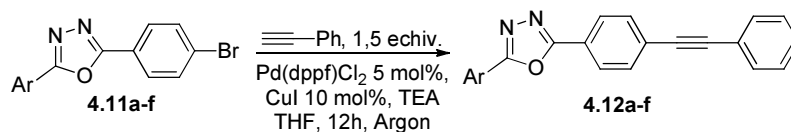
Schema 31 Sinteza *N*-acilhidrazonelor precursoră și a oxadiazolilor corespunzători **4.11a-f**

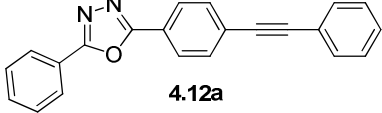
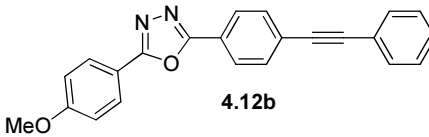
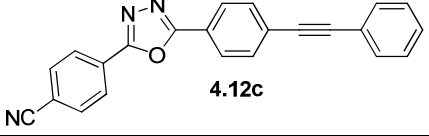
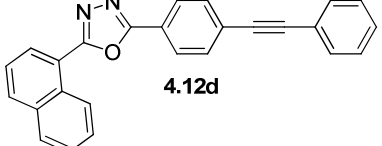
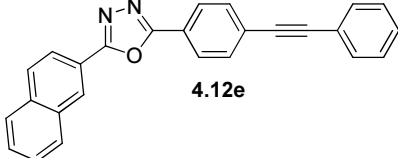
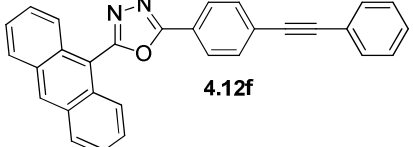
4.2.2. Reacția de cuplare în atmosferă inertă

Reacțiile de cuplare Sonogashira a derivaților **4.11a-f** cu fenilacetilena (**Schema 32**) au fost realizate modificând proceduri descrise anterior în literatură pentru cuplarea bromurilor de aril. [9]

Ca sursă de paladiu s-a folosit $Pd(dppf)Cl_2$ (5 mol%), luând în considerare avantajele generale ale liganzilor difosfinici voluminoși pentru cuplările bromurilor de aril, [10] în principal prin stabilizarea speciilor catalitice active (a se vedea Capitolul 1). De asemenea, s-au utilizat 1,5 echivalenți de alchină, atmosferă inertă de argon, CuI (10 mol%) drept co-

catalizator, tetrahidrofuran ca solvent polar aprotic și trietilamina (TEA) ca bază. Timpul de reacție a fost menținut la 12h în toate experimentele.

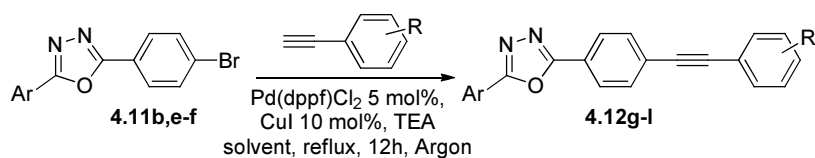


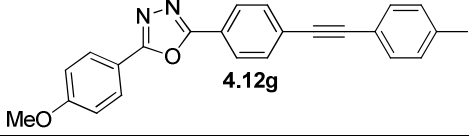
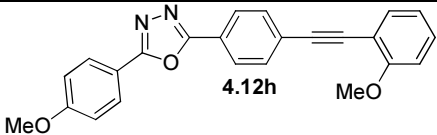
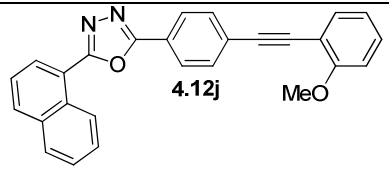
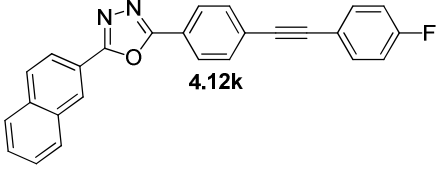
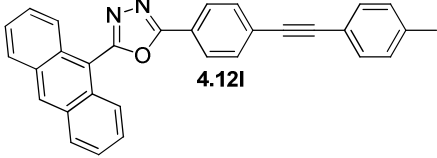
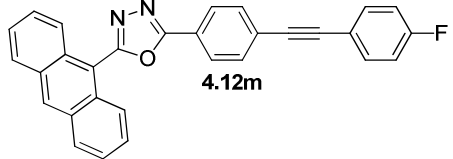
Nr. crt.	Compus 4.11	Ar	Temp. (°C)	Structură produs 4.12	η (%)
1	4.11a	Ph	25		-
2		Ph	63		70
3	4.11b	4-MeO-Ph	25		-
4		4-MeO-Ph	63		83
5	4.11c	4-CN-Ph	25		-
6		4-CN-Ph	63		75
7	4.11d	1-naftil	63		91
8	4.11e	2-naftil	63		80
9	4.11f	9-antracenil	63		75

Schema 32 Randamente de obținere și structura produșilor de reacție **4.12a-f**

În continuare s-a realizat sinteza unei serii de noi derivați substituiți variat, de tipul alchinil-1,3,4-oxadiazoli, utilizând arilacetilene mai reactive sau mai puțin reactive, în funcție de natura substituenților prezenți pe nucleul aril (**Schema 33**).

Reacțiile de cuplare au decurs cu randamente ridicate pentru toate substraturile și alchinele utilizate. Se observă faptul că alchina 4-etinilbenzonitril este mai puțin reactivă, în comparație cu 4-etiniltoluen și 2-etinilanisol, în acord cu ordinea descrescătoare a nucleofilicității acetilurilor corespunzătoare. În cazul compușilor cu restul antracenil, se poate observa faptul că ordinea nucleofilicității arilacetilurilor determină profilul descrescător al randamentelor de obținere (93% pentru **4.12l**, 75% pentru **4.12f** și 64% pentru **4.12m**).



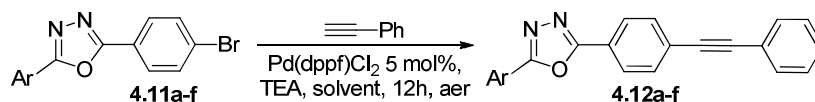
Nr. crt.	Compus 4.11	Ar	R	Solvent	Structură produs 4.12	η (%)
1	4.11b	4-MeO-Ph	4-Me	THF		95
2	4.11b	4-MeO-Ph	2-MeO	THF		85
3	4.11b	4-MeO-Ph	4-CN	THF		60
4	4.11d	1-naftil	2-MeO	THF		87
5	4.11e	2-naftil	4-F	DMF		78
6	4.11f	9-antracenil	4-Me	THF		93
7	4.11f	9-antracenil	4-F	THF		64

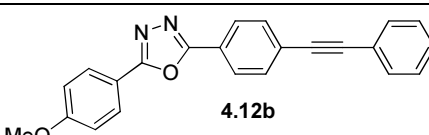
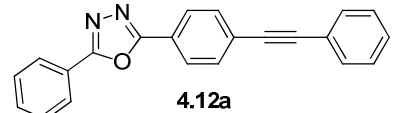
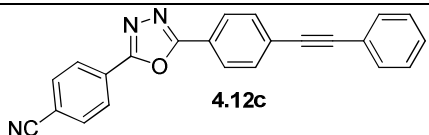
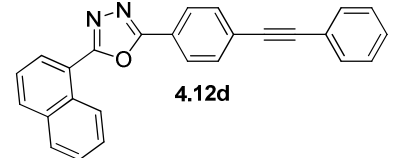
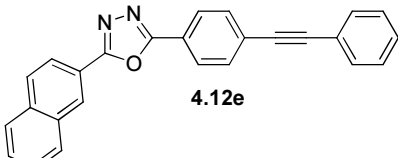
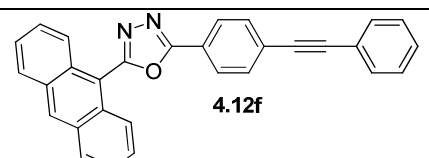
Schema 33 Sinteza unei serii de noi derivați variat substituiți de tipul alchinil-1,3,4-oxadiazolici prin reacția dintre bromoderivații **4.11** și arilalchinele substituite divers, randamente și structuri ale compușilor **4.12g-l**

4.2.3. Reacția de cuplare în condiții aerobe

Interesul pentru proceduri experimentale simple și eficiente a determinat realizarea unor reacții de cuplare Sonogashira în condiții aerobe și, în consecință, în absența cuprului [11], pentru a evita formarea produsului secundar 1,3-diinic ca urmare a homocuplării oxidative Glaser. [12] Ca urmare a variației parametrilor de reacție, se observă că în condiții aerobe, compușii de cuplare se obțin cu randamente bune dacă se utilizează CuI și un exces de alchină (**Schema 34**). Reacțiile de cuplare în condiții aerobe a substraturilor **4.11d-f** cu

fenilacetilena au condus la randamente moderate indiferent de solventul și implicit temperatura la care s-a lucrat. Practic, în prezența aerului, și implicit a reacției competitive de homocuplare a alchinei, se poate observa o scădere a reactivității substraturilor oxadiazolice în etapa de adiție oxidativă: cele substituie cu grupări respingătoare de electroni (**4.11b**, 87%) sunt mai reactive decât cele substituie cu grupări atrăgătoare de electroni (**4.11c**, 47% și **4.11f**, 35%, spre exemplu). Acest comportament este în dezacord cu reactivitatea halogenurilor de aril, cunoscută ca fiind mai mare pentru substraturile care au în structura lor grupări electroatrăgătoare.



Nr. crt.	Compus 4.11	Solvent	Co-cat. (10 mol%)	Temp. (°C)	Echiv. alchină	Structură produs 4.12	η (%)
1	4.11b	DMF	-	25	1.5		- ^b
2		DMF	-	63	3		26 ^c
3		THF	CuI	63	3		87
4	4.11a	THF	CuI	63	1.5		36
5		THF	CuI	63	3		60
6	4.11c	THF	CuI	63	3		-
7		DMF	CuI	130	3		47
8	4.11d	THF	CuI	63	3		55
9	4.11e	THF	CuI	63	3		42
10		DMF	CuI	130	3		51
11	4.11f	THF	CuI	63	3		35

Schema 34 Reacția de cuplare Sonogashira aerobă a compușilor **4.11a-f** cu fenilacetilena și randamentele de obținere a compușilor **4.12a-f**; ^a randamentele corespund produșilor izolați și purificați; ^b nu a fost detectat produs de cuplare, ci doar produs secundar diinic, cu randament de 79%; ^crandament calculat din spectrul ¹H RMN efectuat pe amestec inseparabil de materie primă și produs de cuplare

4.3 Investigarea proprietăților fotofizice ale compușilor sintetizați

Investigarea proprietăților fotofizice ale compușilor sintetizați s-a realizat prin înregistrarea spectrelor de absorbție în UV-VIS și de emisie de fluorescență. Au fost studiate atât substraturile **4.11**, cât și produșii **4.12**.

Experimentele s-au efectuat în cloroform, la concentrații în domeniile micro și nanomolar și au indicat diferite caracteristici optoelectronice ale acestora în funcție de structura lor.

În general, spectrele de absorbție sunt similare, cu maxime cuprinse între 320-340 nm, cu excepția compușilor substituiți cu rest antracenil, pentru care maximele de absorbție cele mai intense au valori de 260 și 280 nm.

Spectrele de emisie au indicat intensități mari ale luminescenței la concentrații ale compușilor în domeniul nanomolar, cu maxime de emisie variind între 360 și 396 nm. Din nou, s-a observat comportamentul diferit al derivaților antranilici, care emit în regiunea albastru-verde și au lungimea de undă de emisie maximă de 478 nm. Deplasările Stokes sunt moderate pentru majoritatea compușilor, cu excepția derivaților antranilici care prezintă valori foarte mari (de exemplu, 218 nm sau 198 nm). Este de remarcat faptul că deși deplasările Stokes sunt moderate pentru anumiți compuși, intensitățile luminescenței acestora sunt mari.

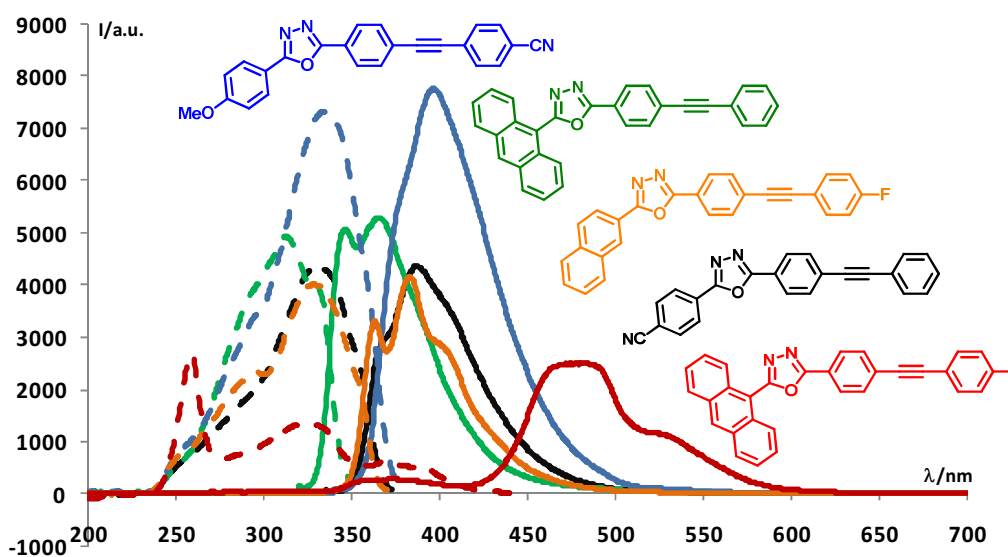


Figura 1 Spectrele de absorbție și emisie ale compușilor **4.12**

4.4 Aspecte structurale în stare solidă ale compusului **4.12d**

Difracția de raze X pe monocristal a confirmat structura compusului **4.12d** (Figura 2). Inelul oxadiazolic formează o structură aproape plană cu resturile aromatice legate direct de el. Planurile medii ale inelului oxadiazolic și naftalenic formează un unghi diedru de 7.6° , în timp ce planurile medii ale inelului oxadiazolic și benzenului legat la atomul C12 formează un unghi diedru de 8.3° . În schimb, planurile medii ale celor două inele benzenice legate la cei doi atomi de carbon uniți prin tripla legătură (C19 și C20) formează un unghi diedru de 82.7° .

Aceste aspecte sugerează conjugarea π extinsă a inelului oxadiazolic cu resturile aromatice direct legate de el și, respectiv, conjugarea împiedicată în stare solidă dintre unitatea fenilacetilenică și restul moleculei.

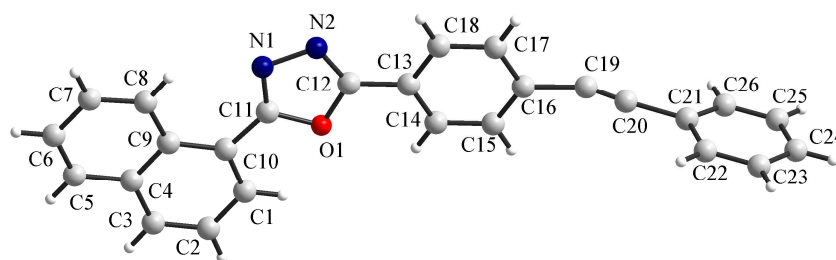


Figura 2 Difrakția de raze X pe monocristal a compusului **4.12d**

4.5. Concluzii

Sinteza unor derivați alchिनici noi ai 2,5-diaril-1,3,4-oxadiazolilor s-a realizat prin cuplarea Sonogashira dintre derivații bromo-fenil-1,3,4-oxadiazolici și arilacetilene variat substituie cu grupări activatoare sau dezactivatoare.

Prođușii de cuplare s-au obținut cu randamente bune și foarte bune, metoda reprezentând o strategie convenabilă de sinteză a 1,3,4-oxadiazolilor-2,5-disubstituiți ca precursori potențiali pentru OLED-uri.

Reacțiile de cuplare a substraturilor bromurate 1,3,4-oxadiazolice cu fenilacetilena au loc și în condiții aerobe, utilizând un exces de alchină.

Studiul comparativ al proprietăților de absorbție și emisie ale compușilor oxadiazolici alchिनilați, selectați pentru varietatea tipurilor de substituenți grefați pe nucleul oxadiazolic și respectiv pe nucleul fenilacetilenic, au indicat diferite caracteristici optoelectronice.

Proprietățile optoelectronice ale compușilor sintetizați acoperă un domeniu spectral larg și pot fi ajustate prin selecția adecvată a substituenților de pe nucleul oxadiazolic și de pe unitatea alchिनică conjugată. Sunt de remarcă compușii substituiți cu rest antracenil, care prezintă maxime de absorbție intense la valori de 260 și 280 nm și maxime de emisie la 478 nm în regiunea albastru-verde, deplasările Stokes ale acestor derivați fiind foarte mari (duble față de cele ale celorlalți compuși studiați). În plus, acești compuși se pot constitui în intermediari versatili în sinteza de molecule mai complexe din punct de vedere structural, cu proprietăți fotofizice îmbunătățite.

BIBLIOGRAFIE (SELECTIVĂ)

- [1]. a) N.T. Kalyani, S.J. Dhoble, *Renew. Sust. Energ. Rev.* **2012**, *16*, 2696; b) M. Zhu, C. Yang, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4963; c) J.-H. Jou, S. Kumar, A. Agrawal, T.-H. Lia, S. Sahooa, *J. Mater. Chem. C* **2015**, *3*, 2974.
- [2]. a) W. Ni, X. Wan, M. Li, Y. Wang, Y. Chen, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4936; b) A. Broggi, I. Tomasi, L. Bianchi, A. Marrocchi, L. Vaccaro, *ChemPlusChem* **2014**, *79*, 486; c) N. Yeh, P. Yeh, *Renew. Sust. Energ. Rev.* **2013**, *21*, 421.
- [3]. a) Z. Jakopin, M.S. Dolenc, *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 850; b) T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications* 2nd Edition, Wiley-VCH, **2003**.
- [4]. a) Y. Tao, C. Yang, J. Qin, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2943; b) G. Hughes, M. R. Bryce, *J. Mater. Chem.* **2005**, *15*, 94; c) A. Kulkarni, C. Tonzola, A. Babel, S. Jenekhe *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 4556; d) C. Adachi, T. Tsutsui, S. Saito, *Appl. Phys. Lett.* **1990**, *57*, 531.
- [5]. a) H. Meier, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2482; b) Y. Yamaguchi, S. Kobayashi, T. Wakamiya, Y. Matsubara, Z. Yoshida, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7040; c) Y. Ji, Y. Qiana, W. Lu, *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 12375..
- [6]. S. Chen, X. Xu, Y. Liu, W. Qiu, G. Yu, X. Sun, H. Zhang, T. Qi, K. Lu, X. Gao, Y. Liu, D. Zhu, *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 3788.
- [7]. a) A. Kumar, P. Tyagi, M.A. Reddy, G. Malleshram, K. Bhanuprakash, V. J. Rao, M. N. Kamalasanan, R. Srivastava, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 12206. b) Z. Zhang, W. Jiang, X. Ban, M. Yang, S. Ye, B Huang, Y. Sun. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 29708. c) S. Hou, W.K. Chan, *Macromolecules* **2002**, *35*, 850.
- [8]. C. Soares de Oliveira, B. F. Lira, J. M. Barbosa-Filho, J. G. Fernandez Lorenzo, P. Filgueiras de Athayde Filho, *Molecules* **2012**, *17*, 10192.
- [9]. a) S. Thorand, N. Kraus, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8551; b) T. Hundertmark, A. F. Littke, S. L. Buchwald, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1729.
- [10]. M. N. Birkholz (nee Gensow), Z. Freixa, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1099
- [11]. R. Chinchilla, C. Najera, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084.
- [12]. P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632.

Concluzii generale

Teza intitulată „*Sinteza de noi derivați heteroaromatici utilizând reacția de cuplare Sonogashira*” și-a propus investigarea unor derivați tioorganici și halogenați heterociclici, ca parteneri electrofili de cuplare în reacția Sonogashira. Motivele structurale heterociclice benzazolice și oxadiazolice sunt des întâlnite în molecule complexe relevante pentru domeniul chimiei biologice și chimiei materialelor. În acest context, sinteza și studiul comportamentului acestor compuși este de interes curent. Utilizarea unor protocoale de sinteză implicând reacții de cuplare intermoleculară reprezintă o cale elegantă și eficientă în acest scop, valorificând particularitățile structurale și reactivitatea specifică a tipurilor de precursori utilizați.

Primul capitol prezintă o analiză critică a datelor de literatură referitoare la reacția de cuplare Sonogashira.

Capitolul al doilea prezintă rezultatele obținute în utilizarea derivaților tioorganici benzazolici ca parteneri electrofili alternativi de cuplare în reacția Sonogashira. A fost studiată reactivitatea metiltioeterilor benzoxazolici și benzotiazolici, și a derivaților corespunzători mercaptobenzazolici în reacția de cuplare cu o serie de alchine marginale variat substituie. Această strategie a condus la sinteza de derivați alchinalizați benzazolici substituiți atât pe nucleul heteroaromatic, cât și pe cel fenilacetilenic. Prin această procedură au fost sintetizați derivați de 2-alchinil benzazol cu randamente variind între 30-95%, în funcție de substituenții heterociclicilor și ai acetilenelor (unități structurale alifaticе și aromatice decorate cu grupe donoare și atrăgătoare de electroni). Cercetările realizate au urmărit, de asemenea, optimizarea condițiilor de reacție. Atmosfera în care se realizează cuplarea substraturilor tionice și tioeterice cu alchine reprezintă un parametru critic. Au fost, astfel, stabilite condițiile în care reacțiile decurg eficient în mediu aerob. Ca o concluzie, substraturile electrofile mercaptobenzotiazolice au fost mai reactive decât analogii lor mercaptobenzoxazolici. Au fost investigate, de asemenea, și condițiile în care se poate realiza o cuplare selectivă C(hetaryl)-C(alchinil) pentru compușii care prezintă centre de reactivitate atât de tip C-S, cât și C-Br. În condiții aerobe reacția a decurs neselectiv conducând la compusul dialchinilat, în timp ce în atmosferă inertă, la temperatura camerei, a rezultat cuplarea selectivă desulfurativă, cu păstrarea legăturii C-Br. În acest fel, rezultatele tezei de doctorat propun un protocol prin care pornind de la aceleași substraturi se pot obține diferiți produși de reacție. Conservarea legăturii C-Br permite utilizarea acestor produși ca intermediari în secvențe mai complexe.

Capitolul al treilea prezintă rezultate legate de reactivitatea în reacția de cuplare Sonogashira a unei clase de compuși heteroaromatici π -deficitari: tioderivații 1,3,4-oxadiazolici. Prin aceste studii s-a urmărit dezvoltarea unei metode alternative de sinteză a derivaților de tip 2-alchinil-5-aryl-1,3,4-oxadiazoli. Cercetările efectuate au urmărit sinteza și utilizarea în reacția de cuplare a precursorilor de tipul 1,3,4-oxadiazoli-2-tione și tioeterii metilici, benzilici și fenilici corespunzători. Reactivitatea acestor substraturi ca parteneri alternativi electrofili în reacția de alchinilare s-a dovedit a fi neuniformă în condițiile de

reacție alese. Rezultatele experimentale au indicat o reactivitate mai mare a derivaților mercaptooxadiazolici substituiți cu grupări respingătoare de electroni, comparativ cu cei substituiți cu grupări atrăgătoare de electroni, contrar reactivității halogenurilor arilice substituite corespunzătoare. Aceste rezultate au sugerat un mecanism de reacție care corelează densitatea electronică a atomului de sulf cu disponibilitatea mercaptoderivaților oxadiazolici pentru adiția oxidativă și transmetalare. Reactivitatea tioeterilor în funcție de tipul acestora (metil, fenil, benzil) nu a fost parametrizabilă. Ca și în cazul mercaptooxadiazolilor, tioeterii substituiți pe nucleul oxadiazolic cu grupări respingătoare de electroni (*p*-metoxifenil) au condus la randamente de cuplare mai mari. Un caz special îl reprezintă compusul de cuplare alchinil-oxadiazolic substituit cu gruparea *p*-cianofenil, care se obține cu randament ridicat pornind de la benziltioeterul corespunzător. În mod similar, derivatul benziltioeteric al bis-oxadiazolului reprezintă un substrat electrofil util pentru obținerea produsului de cuplare dialchinilat, altfel dificil de sintetizat.

Al patrulea capitol prezintă rezultatele obținute în sinteza unei serii de compuși cu conjugare extinsă, derivați alchinalizați oxadiazolici decorați cu grupări donoare și acceptoare de electroni. Structura compușilor țintă a fost proiectată în scopul obținerii unor derivați cu proprietăți optoelectronice promițătoare. Pentru configurarea proprietăților fotofizice, sintezele au urmărit: *i*) obținerea unor structuri donor-acceptor conectate printr-o punte acetilenică; *ii*) realizarea unei conjugări extinse și a unei rigidități moleculare, indusă de legăturile acetilenice. Nu în ultimul rând, s-a avut în vedere posibilitatea funcționalizării ulterioare a structurilor rezultate prin intermediul grupei acetilenice existente. Astfel, prin cuplarea Sonogashira a derivaților bromurați 1,3,4-oxadiazolici-2,5-disubstituiți cu alchine marginale divers substituite, s-au obținut, cu randamente foarte bune și excelente, compuși potențiali precursori pentru fabricarea de LED-uri organice. De remarcă, sinteza compușilor de cuplare s-a realizat și în condiții aerobe. Astfel a fost posibilă obținerea produsilor de cuplare cu randamente moderate și foarte bune, prin utilizarea unui exces de alchină. Studiul comparativ al proprietăților de absorbție și emisie ale compușilor oxadiazolici alchinalizați, au indicat că acestea acoperă un domeniu spectral larg și pot fi ajustate prin selecția adecvată a substituenților pe nucleul oxadiazolic și pe unitatea alchinică conjugată. În plus, acești compuși pot servi drept precursori în sinteza de molecule mai complexe din punct de vedere structural, cu proprietăți fotofizice îmbunătățite.

Toți compușii sintetizați au fost caracterizați prin metode fizice și spectrale (spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară, spectrometrie de masă de înaltă rezoluție, spectroscopie de absorbție în ultraviolet și vizibil și spectroscopie de fluorescență) pentru confirmarea purității, a structurii și a proprietăților fotofizice.

În concluzie, rezultatele obținute în cadrul tezei de doctorat completează studiile asupra reacției de cuplare Sonogashira, prin extinderea tipurilor de substraturi heterociclice tioorganice sau halogenate ca parteneri electrofili și deschid noi perspective de investigare a factorilor care influențează eficiența reacției de formare de legături C-C, cu aplicații, în special, în sinteza organică.

PUBLICAȚII

1. Convenient synthesis of 2-alkynylbenzazoles through Sonogashira cross-coupling reaction between thioethers and terminal alkynes, **Paun, A.**; Matache, M.; Enache, F.; Nicolau, I.; Paraschivescu, C.C.; Ionita, P.; Zarafu, I.; Parvulescu, V.I.; Guillaumet G. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 5349-5352.
2. Synthesis of new alkynyl-bridged 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles, **Paun, A.**; Paraschivescu, C.C.; Matache, M.; Parvulescu, V.I. *Synthesis* **2016**, 48, 606-614.

