



UNIVERSITATEA „ALEXANDRU IOAN CUZA”

IAȘI

FACULTATEA DE FIZICĂ

Rezumatul tezei de doctorat

# **Studii privind interacțiunea dintre radiațiile optice și lichide cu potențiale aplicații biomedicale**

**Conducător științific:**

**Prof. Dr. Dana Ortansa Dorohoi**

**Doctorand:**

**Dulcescu Mihaela Maria**

2010, Iași

În atenția

.....  
Vă facem cunoscut că în data de **4 decembrie 2010**, ora 11:00, în Amfiteatrul IV13, domnișoara **Dulcescu Mihaela – Maria** va susține, în ședință publică, teza de doctorat:

**„Studii privind interacțiunea dintre radiațiile optice și lichide cu potențiale aplicații biomedicale”**

în vederea obținerii titlului științific de doctor în domeniul fundamental **Științe Exacte**, domeniul **Fizică**.

Comisia de examinare a tezei:

Prof. Dr. Dumitru Luca

*Președinte*

Decanul Facultății de Fizică

Universitatea „Alexandru Ioan Cuza” Iași

Prof. Dr. Dana Ortansa Dorohoi

*Conducător Științific*

Facultatea de Fizică

Universitatea „Alexandru Ioan Cuza” Iași

CP-I Dr. Silvia Ioan

*Referent*

Institutul de Chimie Macromoleculară

„Petru Poni” Iași

Prof. Dr. Viorica Șimon

*Referent*

Facultatea de Fizică

Universitatea „Babeș Bolyai” Cluj

Prof. Dr. Nicoleta Dumitrașcu

*Referent*

Facultatea de Fizică

Universitatea „Alexandru Ioan Cuza” Iași

Vă invităm pe această cale să participați la ședința publică de susținere a tezei.



*Mulțumesc conducătorului științific,  
profesor dr. Dana Ortansa Dorohoi, pentru suportul logistic și moral  
susținut pe parcursul perioadei de doctorat.*



## CUPRINSUL TEZEI

<b>Introducere</b> .....	3
<b>Capitolul I Interacțiuni între radiații optice și lichide</b> .....	5
I.1. Principalele caracteristici ale radiațiilor optice .....	7
I.1.1. Propagarea undelor electromagnetice.....	7
I.1.2. Compoziția spectrală a radiațiilor optice.....	8
I.2. Lichide.....	11
I.2.1. Forțe intermoleculare în lichide.....	12
I.3. Interacțiuni intermoleculare.....	13
I.3.1. Interacțiuni nespecifice.....	13
I.3.2. Interacțiuni specifice.....	14
I.4. Teorii privind influența solvenților asupra spectrelor electronice de absorbție.....	17
<b>Capitolul II Caracterizarea compușilor cu aplicații biomedicale analizați în teză</b> .....	26
II.1. Cicloimoniu – ilide .....	26
II.1.1. Piridiniu – ilide.....	29
II.1.2. Piridaziniu – ilide.....	33
II.2. Aparatura spectrală utilizată.....	39
<b>Capitolul III Separarea interacțiunilor în soluții cu aplicații biomedicale</b> .....	41
III.1. Studiul interacțiunilor intermoleculare în soluții de apă – etanol prin metode spectrale a câtorva cicloimoniu ilide carbanion substituie.....	41
III.2. Interacțiuni intermoleculare ale unor cicloimoniu ilide carbanion substituie în soluții binare.....	70
III.3. Determinarea contribuției fiecărui tip de interacțiune intermoleculară la deplasarea spectrală totală a spectrului electronic de absorbție .....	82

<b>Capitolul IV Caracterizarea unor medicamente cu efect antiinflamator prin metodele mecanicii cuantice</b> .....	95
IV.1. Modelare moleculară .....	95
IV.2. Determinarea caracteristicilor electro – optice ale unor derivați xantinici prin calcule de orbitali moleculari (HyperChem) .....	104
IV.3. Analiza spectrelor FTIR și RMN. Corelarea datelor experimentale cu cele calculate .....	130
<b>Capitolul V Model matematic pentru optimizarea condițiilor de obținere a unor noi compuși cu aplicații biomedicale</b> .....	137
V.1. Model matematic pentru optimizarea condițiilor de obținere a unor noi tiosemicarbazide derivate ale N-(p-nitrobenzoil)-D,L-fenilalaninei .....	140
V.2. Model matematic pentru optimizarea condițiilor de obținere a unor noi derivați xantinici .....	158
<b>Concluzii generale</b> .....	166
<b>Bibliografie</b> .....	169

## Introducere

Studiul interacțiunilor intermoleculare prin metode spectrale este de un real folos în elucidarea structurii interne a lichidului, deoarece permite obținerea unor informații despre câmpurile locale de forțe care acționează în starea lichidă.

În cadrul cercetărilor spectrale moleculele spectral active devin sonde locale, care pot măsura intensitatea câmpurilor electrice prin modificările spectrelor lor electronice la trecerea acestora din starea de gaz în stare lichidă. În teoria lichidelor modificările spectrale au fost corelate cu parametrii electro - optici ai solvenților, astfel încât în prezent este posibilă atât descrierea ordinii locale din soluțiile lichide, cât și estimarea unor parametri electro - optici ai moleculelor spectral active.

În ultimii 30 – 40 de ani s-a încercat tratarea lichidelor în baza funcțiilor de corelație, utilizarea lor căpătând amploare în special în urma dezvoltării tehnicii de calcul.

Studiind literatura de specialitate în vederea realizării acestei teze am constatat o revigorare a cercetărilor experimentale din domeniul spectroscopiei soluțiilor lichide și încercări de corelare a rezultatelor experimentale cu rezultatul modelării soluției respective utilizând softuri specializate.

În lucrarea de doctorat am încercat să studiez comportarea moleculelor spectral active cu implicații biomedicale în soluții binare și ternare în vederea estimării unor parametri electro - optici (moment dipolar, polarizabilitate) ai acestor molecule, dar și pentru a evalua tăria interacțiunilor intermoleculare dintre acestea și lichidele în care sunt solvite. Am analizat o serie de compuși aromatici, ce au utilizări importante în industria farmaceutică.

Cunoașterea mecanismelor care asigură dizolvarea substanțelor în diverși solvenți prezintă o importanță practică și teoretică deosebită, în special în industria chimică și farmaceutică. Dacă o anumită moleculă este substanța activă pentru crearea unui nou medicament, atunci proprietățile sale fizico – chimice determină intervalul de timp la care trebuie administrat medicamentul respectiv, posibilitatea de dizolvare în soluție sau în suspensie.

Teza cuprinde cinci capitole, precedate de introducere și urmate de concluzii și bibliografie. Primul capitol, intitulat „Interacțiuni între radiații optice și lichide”, conține

la început o prezentare a principalelor caracteristici ale radiațiilor optice, urmată de o descriere a lichidelor și a interacțiunilor intermoleculare ce pot avea loc în acestea. Tot în acest capitol este realizată o analiză a teoriilor privind influența solvenților asupra spectrelor electronice de absorbție, elaborate de E. McRae și Bakhshiev. Aceste teorii oferă relații generale între deplasarea frecvențelor tranzițiilor electronice la trecerea substanței din starea de vapori în stare lichidă și parametrii macroscopici ai soluției.

În capitolul II, „Caracterizarea compușilor cu aplicații biomedicale analizați în teză” sunt descriși o parte din compușii studiați, și anume piridiniu și piridaziniu – ilidele și este prezentată aparatul spectrală care a fost utilizată.

În capitolul III, „Separarea interacțiunilor în soluții cu aplicații biomedicale”, au fost puse în evidență interacțiunile intermoleculare ale unor cicloimoni – ilide în soluții binare și ternare și a fost determinată contribuția fiecărui tip de interacțiune intermoleculară la deplasarea spectrală totală a spectrului electronic de absorbție.

Capitolul IV, „Caracterizarea unor medicamente cu efect antiinflamator prin metodele mecanicii cuantice” prezintă în prima parte o descriere a principalelor metodelor de modelare moleculară utilizate pentru simularea comportamentului moleculelor în diferite condiții fizice. Aplicând diverse metode ale programului HyperChem, în partea a doua sunt estimați o serie de parametri electro – optici, fizici și de structură ai unor derivați xantini, precum momentul de dipol, polarizabilitatea, lungimea legăturilor dintre atomi, sarcinile electronice de pe atomi. În ultima parte a capitolului este realizată o analiză a spectrelor FTIR și RMN ale acestor derivați, precum și o corelare a datelor experimentale cu cele calculate prin modelare moleculară.

Capitolul V, intitulat „Model matematic pentru optimizarea procesului de obținere a unor noi compuși cu aplicații biomedicale” reprezintă un model matematic realizat pentru optimizarea procesului de obținere a unor noi compuși chimici și aplicat pentru o serie de substanțe care pot fi utilizate ca medicamente: tiosemicarbazide și derivați xantini.

## Capitolul I Interacțiuni între radiații optice și lichide

### I.4. Teorii privind influența solvenților asupra spectrelor electronice de absorbție

N. G. Bakhshiev [1, 2] a elaborat o teorie clasică a influenței mediului asupra frecvenței tranzițiilor electronice ce se datorează interacțiunilor dipolare între moleculele solvite și moleculele solventului. Spre deosebire de McRae, el ține cont de modificările caracteristicilor electrice ale moleculelor unei substanțe la trecerea ei din starea gazoasă în starea lichidă. De asemenea, el consideră că momentele dipolare permanente ale moleculei în starea fundamentală și starea excitată nu sunt paralele, ceea ce corespunde mai bine realității.

Bakhshiev consideră că în lichide, interacțiunile intermoleculare pot fi clasificate în interacțiuni de orientare, interacțiuni de inducție, interacțiuni dinamice și interacțiuni de dispersie. Energiile de stabilizare corespunzătoare acestor interacțiuni sunt exprimate prin intermediul momentului dipolar al moleculei în starea respectivă și prin intensitatea câmpului local determinat de prezența moleculelor solventului.

Modificarea frecvenței tranzițiilor electronice determinată de interacțiuni este descrisă de o formulă de forma:

$$hc\Delta\nu^s = C \left[ \frac{\varepsilon - 1}{\varepsilon + 2} \left( \frac{2n_D^2 + 1}{n_D^2 + 2} \right)^2 - \left( \frac{\varepsilon - 1}{\varepsilon + 2} - \frac{n_D^2 - 1}{n_D^2 + 2} \right) \cdot \frac{2n_D^2 + 1}{n_D^2 + 2} \frac{n_D^2 - 1}{n_D^2 + 2} + P \frac{n_D^2 - 1}{n_D^2 + 2} \right] \quad (1)$$

în care  $\varepsilon$  este constanta dielectrică statică a solventului,  $n_D$  reprezintă indicele de refracție al solventului pentru linia D a sodiului, P este un parametru ce depinde de raza moleculelor solventului ( $r$ ) și de o serie de caracteristici ale moleculei solvite, iar C este dat de momentele dipolare permanente corespunzătoare stării de bază și stării excitate.



## Capitolul II Caracterizarea compuşilor cu aplicații biomedicale analizăți în teză

În teză sunt analizate atât piridiniu – ilide, cât și piridaziniu – ilide carbanion mono și disubstituite. În Tabelele 1 – 3 sunt date notațiile făcute în teză pentru ilidele studiate.

Tabelul 1: Notație heterociclu

Heterociclu	Notație
piridină	B <sub>1</sub>
p-fenil - piridazină	B <sub>2</sub>
p-cumil - piridazină	B <sub>3</sub>

Tabelul 2: Notație radicali

Formulă chimică radical	Denumire radical	Notație radical
H	Hidrogen	R <sup>1</sup>
-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Benzen	R <sup>2</sup>
-COCH <sub>3</sub>	Acetil	R <sup>3</sup>
-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Carbetoxi	R <sup>4</sup>
-CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Benzoil	R <sup>5</sup>
-CO-NH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Anilido	R <sup>6</sup>
-CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (NO <sub>2</sub> ) <sub>p</sub>	p-nitro-benzoil	R <sup>7</sup>
-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cumil	R <sup>8</sup>

Tabelul 3: Notație ilide studiate

Denumire ilidă	Notație ilidă	Heterociclu	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Piridiniu – carbetoxi - acetil metilidă	B <sub>1</sub> R <sup>4</sup> R <sup>3</sup>	B <sub>1</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>
Piridiniu - dicarbetoxi metilidă	B <sub>1</sub> R <sup>4</sup> R <sup>4</sup>	B <sub>1</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>4</sup>
Piridiniu – acetil - benzoil ilidă	B <sub>1</sub> R <sup>3</sup> R <sup>5</sup>	B <sub>1</sub>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
Piridiniu – anilido – carbetoxi ilidă	B <sub>1</sub> R <sup>4</sup> R <sup>6</sup>	B <sub>1</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>
Piridiniu – di – benzoil ilidă	B <sub>1</sub> R <sup>5</sup> R <sup>5</sup>	B <sub>1</sub>	R <sup>5</sup>	R <sup>5</sup>
p-fenil – piridaziniu -p-nitro - benzoil metilidă	B <sub>2</sub> R <sup>1</sup> R <sup>7</sup>	B <sub>2</sub>	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup>
p-cumil – piridaziniu -p-nitro - benzoil metilidă	B <sub>3</sub> R <sup>1</sup> R <sup>7</sup>	B <sub>3</sub>	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup>
p-fenil – piridaziniu – benzoil -p-nitro - benzoil metilidă	B <sub>2</sub> R <sup>5</sup> R <sup>7</sup>	B <sub>2</sub>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>
p-cumil – piridaziniu – benzoil -p-nitro - benzoil metilidă	B <sub>3</sub> R <sup>5</sup> R <sup>7</sup>	B <sub>3</sub>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>

### ***Capitolul III Separarea interacțiunilor în soluții cu aplicații biomedicale***

#### ***III.1. Studiul interacțiunilor intermoleculare în soluții de apă – etanol prin metode spectrale a câtorva cicloimoniu - ilide carbanion substituie***

Solvenții binari oferă posibilitatea de a varia interacțiunile solvent – solvent sau soluție – solvent și ca atare studii asupra soluțiilor ternare pot da informații despre rolul fiecărui tip de interacțiune în procesul de solvatare. Mai mult, aceasta poate fi o diferență în specificitatea interacțiunilor în soluții cu două componente.

Solvenții binari au fost realizați din apă și etanol în diferite concentrații molare, două lichide netoxice utilizate frecvent în cercetările biofizice și biochimice sau în industriile alimentară și farmaceutică.

Moleculele spectral active utilizate sunt piridiniu și piridaziniu ilidele, componente zwitterionice cu efect farmacologic. Acestea sunt capabile să formeze legături de hidrogen cu solvenți protici, precum apa, acizii și alcoolii. De asemenea, sunt substanțe ce pot fi preparate și utilizate în soluții. Deci pentru a folosi aceste soluții în scopuri farmaceutice trebuie să cunoaștem interacțiunile dintre ilide și solvenți ca apa, etanol sau amestecuri între acestea.

Cicloimoniu – ilidele studiate au fost preparate prin metode cunoscute [3 – 6, 7] și structura lor a fost confirmată prin RMN și spectre FTIR.

Permitivitatea electrică  $\epsilon$  a fost determinată utilizând o balanță Wayne Kerr Universal Bridge B-641 (300MHz) cuplată cu o celulă dielectrică pentru lichide Telmes TR – 970, termostată cu un Ultratermostat U-10 ( precizie de  $\pm 0.2^{\circ}\text{C}$  ).

Spectrele electronice de absorbție ale soluțiilor ternare de ilidă în amestec de apă și etanol au fost înregistrate cu un spectrofotometru cu sistem de achiziție al datelor Specord UV-VIS Carl Zeiss Jena. Concentrația ilidelor în soluțiile ternare a fost de  $10^{-4}$  mol/l.

Ilidele au o bandă electronică de absorbție din vizibil datorată unui transfer de sarcină intramolecular (ICT) dinspre heterociclu către carbanion [3, 8, 9, 10 – 12]. Mecanismul este sugerat în Figura 1. Banda din vizibil are o intensitate scăzută; ea dispăre în mediu acid din cauza blocării electronului nepereche al carbanionului ilidei și

este deplasată spre albastru când ilidele trec dintr-un solvent aprotic în unul protic, sau din unul nepolar în unul polar [3, 8 - 23].

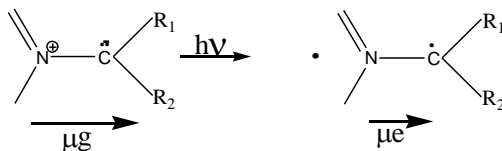
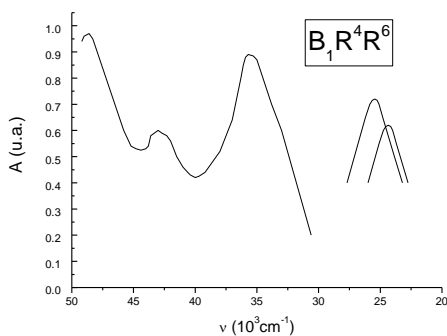
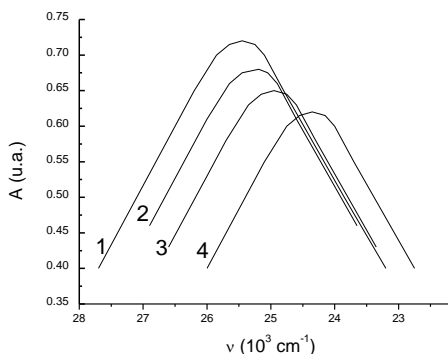


Fig. 1: Transferul intramolecular de sarcină în molecule de cicloimoniu – ilide



a)



b)

Figura 2: a) Spectrul electronic de absorbție al piridiniu – anilidă – carbetoxi – ilidei ( $B_1R^4R^6$ ) în etanol; b) Banda ICT din vizibil a piridiniu – anilidă – carbetoxi – ilidei în: 1 – apă, 2 – solvent binar apă + etanol ( $x_e = 0.32$ ), 3 - solvent binar apă + etanol ( $x_e = 0.78$ ), 4 – etanol [24]

În Figura 2a este dat spectrul electronic de absorbție al piridiniu – anilidă – carbetoxi – ilidei în etanol. În amestecuri de apă – etanol banda de absorbție din vizibil este deplasată spre albastru atunci când fracția molară a etanolului scade în solventul binar (Figura 2b) [24].

În Figurile 3 - 5 sunt prezentate dependențele între energia în maximum benzii ICT din vizibil,  $E_{max}(kcal / mol)$  și polaritățile empirice ale solventului binar protic,  $Z(kcal / mol)$ . Aceste dependențe pot fi fitate liniar, utilizând ecuația:

$$E_{max}(kcal / mol) = E_{max}^0 + mZ(kcal / mol) \quad (2)$$

Proportionalitatea între energia în maximum benzii ICT din vizibil și polaritatea empirică  $Z$  a solventului (definită de Kosower [12, 25] ca măsură a interacțiunilor intermoleculare între solvent și substanța standard iodura 1-etil-4-carbo-etoxi-piridina), demonstrează mecanismul responsabil pentru apariția benzii electronice din vizibil și că energia de solvatare a piridiniu și piridaziniu - ilidelor în starea fundamentală este mai mare decât în starea excitată. Scăderea lungimii de undă a benzii ICT cu creșterea polarității solventului indică descreșterea momentului de dipol al ilidelor cu excitarea.

În ecuația (2) panta dreptei indică sensibilitatea ilidelor la polaritatea solventului, iar  $E_{max}^0$  este un indicator al energiei în maximum benzii din vizibil a ilidei în stare izolată (în vid). O schimbare a pantei dreptei (2) se observă în Figurile 3 - 5, dovedind o schimbare în sensibilitatea moleculelor spectral active la acțiunea solventului atunci când este modificată concentrația etanolului în solventul binar protic.

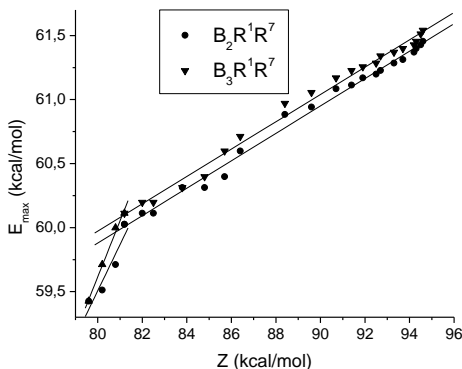


Fig. 3:  $E_{max}(kcal / mol)$  vs.  $Z(kcal / mol)$  pentru soluții ternare apă + etanol +  $B_2R^1R^7$  sau  $B_3R^1R^7$  [26]

În Figura 3 sunt redate dependențele energiei în maximul benzii de absorbție în solvenți binari [1] de polaritățile empirice [27, 28] ale solventului binar, pentru piridaziniu – ilidele carbanion monosubstituite studiate [26].

Pantele dreptelor (2) sunt mai mici pentru valori mai mici ale fracției molare a etanolului decât pentru concentrații mai mari de etanol în solventul binar, arătând că complexii piridaziniu - ilidă formați prin legături de hidrogen cu etanolul sunt mai sensibili decât cei formați cu apa.

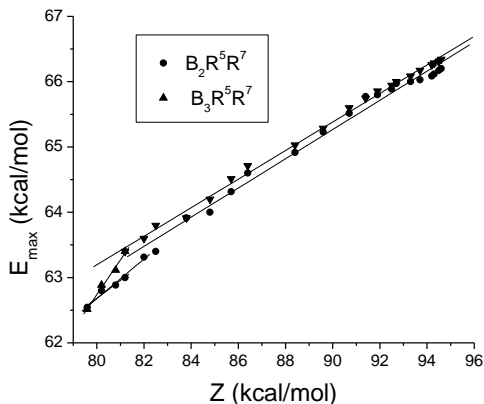


Fig. 4: Energia din maximul benzii ICT din vizibil pentru  $B_2R^5R^7$ , respectiv  $B_3R^5R^7$  vs. polaritățile empirice ale solventului binar

În Figura 4 poate fi observată, de asemenea, o schimbare în panta dreptei (2) pentru  $Z < 82 kcal/mol$  și  $Z > 82 kcal/mol$ .

Așa cum reiese din Figura 5, dependențele (2) au pante diferite și pentru piridiniu – ilide, pentru  $Z < 82 kcal/mol$  și  $Z > 82 kcal/mol$ .

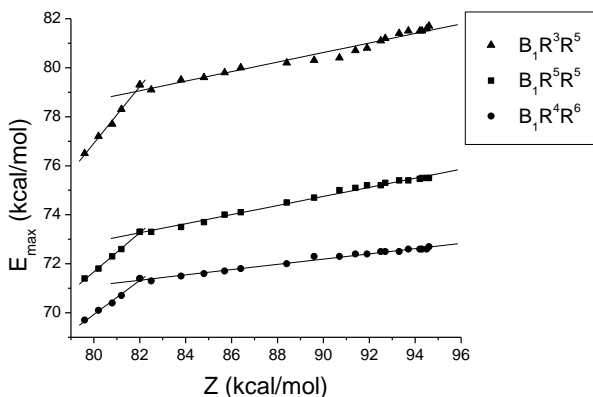
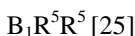


Fig. 5:  $E_{\max}$  (kcal/mol) vs.  $Z$  (kcal/mol) pentru  $B_1R^3R^5$ ,  $B_1R^4R^6$ , respectiv



Modificarea pantelor dreptelor (2) ar putea fi indusă de schimbări în compoziția sferei de solvatare sau de înlocuirea complexilor ilidă - etanol de complecși ilidă - apă, atunci când concentrația de solvent binar variază. Având în vedere aspectul benzii ICT din vizibil a soluțiilor studiate, se poate spune că schimbările pantelor dreptelor (2) sunt induse de modificări în natura complexilor formați între ilidă și moleculele de solvenți hidroxilici. În acest context, în soluții cu concentrații mari de apă, complecșii ilidă - apă ar putea fi predominanți, în timp ce în soluții cu o concentrație mică de molecule de apă, formarea complexilor de tip ilidă - etanol este mai probabilă [25, 26].

Dependențe liniare există, de asemenea, între numărul de undă în maximumul benzii ICT din vizibil a ilidelor studiate și fracția molară de etanol, așa cum rezultă din Figurile 6 - 8. Aceste dependențe pot fi descrise de relația:

$$\bar{\nu}(cm^{-1}) = A + B \cdot x_e \quad (3)$$

În Figura 6 sunt date dependențele numărului de undă în maximumul benzii ICT de fracția molară a etanolului pentru piridaziniu – ilidele carbanion monosubstituite studiate [26].

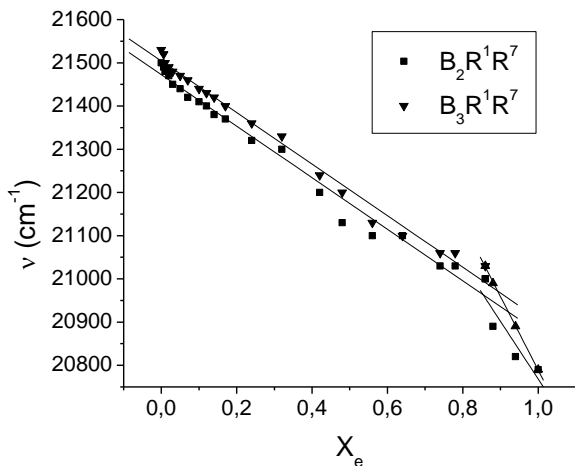


Fig. 6:  $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$  vs.  $x_e$ , fracția molară a etanolului în solvent binar apă + etanol pentru  $B_2R^1R^7$ , respectiv  $B_3R^1R^7$  [26]

Se observă o modificare a pantei pentru  $x_e=0.74$  [26].

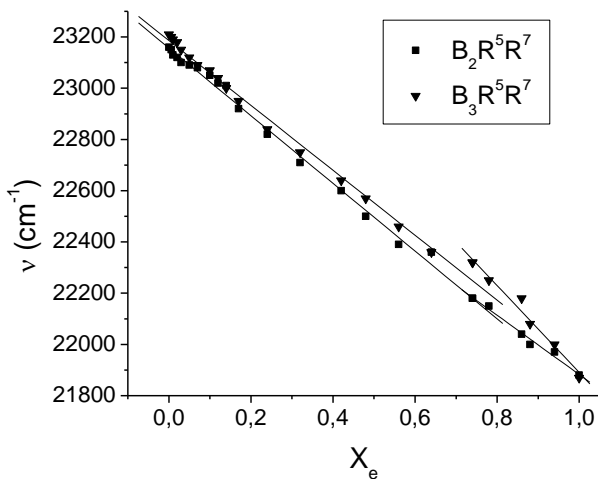


Fig.7: Numărul de undă în maximumul benzii ICT din vizibil pentru  $B_2R^5R^7$ , respectiv  $B_3R^5R^7$  vs. fracția molară a etanolului

Dependența numărului de undă în maximumul benzii ICT din vizibil de fracția molară a etanolului în soluții binari ai piridaziniu – ilidelor carbanion disubstituite studiate este ilustrată în Figura 8.

Dependențele (3) își schimbă pantele și pentru piridine – ilide pentru o fracțiune molară a etanolului  $x_e < 0.78$  și  $x_e > 0.78$ , corespunzător condițiilor  $Z < 82kcal/mol$  și  $Z > 82kcal/mol$ , respectiv.

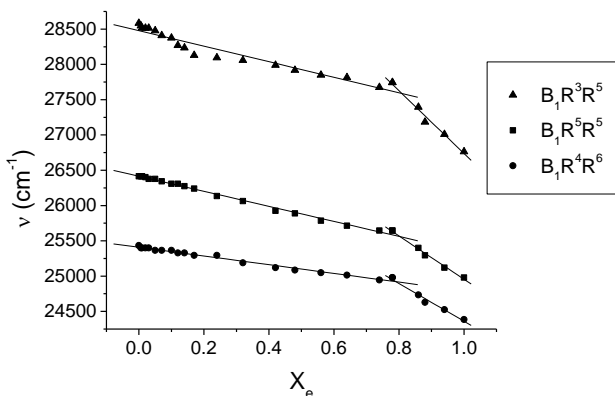


Fig. 8:  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) vs.  $x_e$  pentru  $B_1R^3R^5$ ,  $B_1R^4R^6$ , respectiv  $B_1R^5R^5$

Schimbările pantelor pentru  $x_e \approx 0.78$  indică modificări majore în tăria interacțiunilor intermoleculare ale piridiniu - ilidelor în soluții protice. Pentru concentrații mari de etanol este mai posibilă formarea cu predilecție a complexilor între etanol și piridiniu – ilide.

Se poate observa că pantele dreptelor de tip (2) și (3) sunt mai mici pentru soluții cu un conținut ridicat de apă. Această schimbare a pantei poate fi un argument care dovedește faptul că complexii ilidă - etanol sunt mai activi în interacțiunile intermoleculare de orientare decât cei ilidă – apă [7, 26]. În ambele clase de N-ilide studiate (piridiniu și piridaziniu), banda de absorbție din vizibil devine un indicator al interacțiunilor intermoleculare la care acești compuși iau parte.



Pentru a pune în evidență interacțiunile intermoleculare între moleculele spectral active și moleculele de solvent trebuie să luăm în considerare câteva teorii cu privire la interacțiunile intermoleculare în lichide simple.

Considerând teoria lui Bakhshiev [1, 2, 29] în soluții omogene considerate ca fiind medii dielectrice infinite continue, interacțiunile dispersive sunt considerate ca fiind descrise de o funcție a indicelui de refracție  $f(n)$  de forma  $f(n) = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2}$  și interacțiunile de orientare de o funcție de permitivitatea electrică  $f(\epsilon)$ ,  $f(\epsilon) = \frac{\epsilon - 1}{\epsilon + 2}$ . N-ilidele studiate sunt molecule dipolare și poate fi dedusă o funcție derivată din teoria lui Bakhshiev pentru modificări spectrale măsurate când moleculele spectral active trec din starea lor gazoasă într-o soluție lichidă. În relația (4)  $\Delta\bar{\nu}$  este deplasarea spectrală atunci când molecula spectral activă trece din starea gazoasă (notată cu indicele g) într-o soluție lichidă (notată cu indicele s), termenul  $C_1 f(\epsilon)$  relatează modificarea spectrală cauzată de interacțiunile de inducție – orientare și termenul  $C_2 f(n)$  descrie deplasarea spectrului dată de interacțiunile dispersive. Ultimul tip de interacțiuni poate fi neglijat în soluțiile polare ale N-ilidelor ( $C_2=0$ ).

Interacțiunile specifice, precum legăturile de hidrogen sau transferul de sarcină intermolecular, sunt neglijate în teoria lui Bakhshiev. Contribuția acestora în deplasările spectrale pot fi luate în considerare prin adăugarea unui termen empiric [25, 30, 31]. Acest termen trebuie să descrie modificările locale induse de interacțiunile specifice.

Numărul de undă în maximumul benzii ICT a ilidelor studiate poate fi estimat cu relația (4), dacă parametrii de regresie sunt determinați utilizând datele experimentale.

$$\Delta\bar{\nu} = C_1 f(\epsilon) + C_2 f(n) + \Delta\nu_{sp} \quad (4)$$

Dependența de tip (4) între deplasarea spectrală și parametrii macroscopici ai solventului pentru piridaziniu – ilidele carbanion monosubstituite studiate este redată în Figura 9.

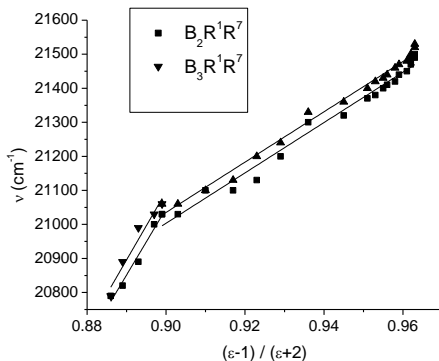


Fig. 9:  $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$  vs.  $f(\epsilon)$  în solvent binar apă + etanol pentru  $\text{B}_2\text{R}^1\text{R}^7$ , respectiv  $\text{B}_3\text{R}^1\text{R}^7$  [26]

Prelucrarea statistică prin metoda celor mai mici pătrate a datelor experimentale ne arată că în relația (4) coeficientul  $C_2$  este nul. Rezultă că în soluțiile ternare ale piridaziniu – ilidelor carbanion monosubstituite studiate interacțiunile de dispersie pot fi neglijate, pe când cele de inducție – orientare predomină [26].

Dependențele numerelor de undă în maximumul benzii ICT a piridaziniu – ilidelor carbanion disubstituite de funcția permitivității electrice a solventului sunt ilustrate în Figura 10.

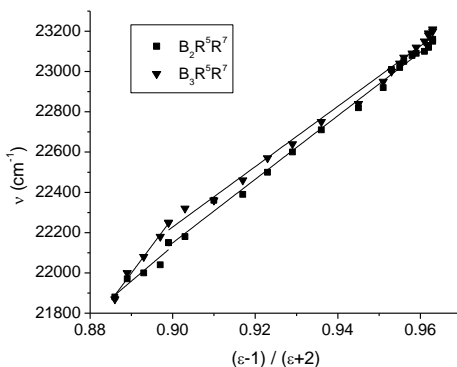


Fig. 10: Numărul de undă al benzii ICT din vizibil vs.  $f(\epsilon)$  a solventului binar apă – etanol pentru  $\text{B}_2\text{R}^5\text{R}^7$ , respectiv  $\text{B}_3\text{R}^5\text{R}^7$

Și în cazul piridiniu – ilidelor dependențelor (4) își modifică panta pentru  $f(\epsilon) = 0.903$ , așa cum reiese din Figura 11.

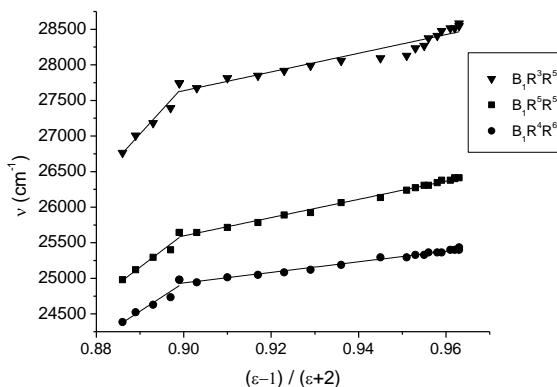


Fig. 11: Numărul de undă al benzii ICT din vizibil vs.  $f(\epsilon)$  a solventului binar apă – etanol pentru  $B_1R^3R^5$ ,  $B_1R^4R^6$ , respectiv  $B_1R^5R^6$

Interacțiunile specifice au loc în soluții ternare pentru că toate spectrele soluțiilor ternare ale ilidelor au fost înregistrate în solvenți protici sau în amestecurile acestora. În consecință, toate spectrele sunt deplasate în scala numerelor de undă comparativ cu spectrele obținute în solvenții aprotici.

Sfera de solvatare a complexului apă – ilidă conține numai molecule de apă în soluție binară apă – ilidă. Când fracția molară a etanolului crește în soluțiile ternare, moleculele de alcool penetrează primul strat de solvatare, modificând tăria interacțiunilor dintre complexul format prin legături de hidrogen și prima sferă de solvatare a sa.

Se așteaptă ca modificările fracției molare a etanolului în solventul binar să inducă deplasări spectrale ale benzilor electrice de absorbție pentru un complex ilidă – apă sau ilidă – etanol, format de legăturile de hidrogen. Cele mai multe molecule polare au tendința să penetreze stratul de solvatare și să stabilizeze energetic soluția ternară.

Complecșii de tipul ilidă – apă sunt dominați la fracții molare mici ale etanolului în solventul binar. Dacă fracția molară a etanolului este mai mare de  $x_e > 0.74$  sau  $x_e > 0.78$ , pot fi considerați ca fiind predominantii complecșii ilidă – etanol.

### III.2. Interacțiunile intermoleculare ale unor cicloimoniu – ilide carbanion substituie în soluții binare

Soluțiile studiate au o concentrație foarte scăzută a moleculei spectral active, astfel încât, fiecare moleculă de ilidă poate fi considerată ca fiind înconjurată numai de molecule de solvent. Deci, se poate presupune că moleculele spectral active nu interacționează între ele. Deplasarea spectrală a numărului de undă în maximum benzii ICT din vizibil este determinată doar de interacțiunea dintre moleculele spectral active și moleculele de solvent care o înconjoară [21].

În Figura 12 sunt date dependențele numerelor de undă în maximum benzii ICT din vizibil de o funcție de permitivitatea electrică, pentru solvenții care satisfac teoria Baur-Nicol [32, 33]. În aceste figuri solvenții sunt separați pe două curbe, una care corespunde solvenților aprotici și una celor protici.

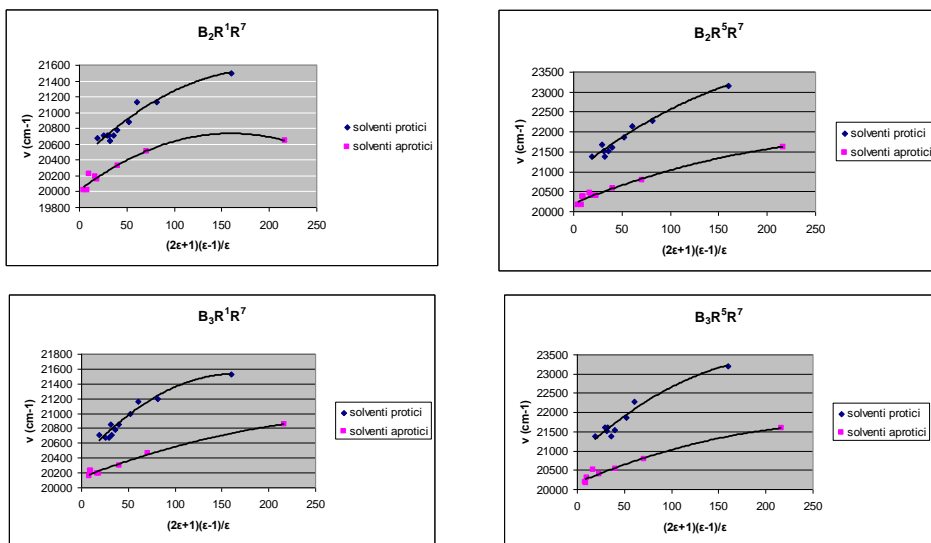


Fig. 12: - Numerele de undă în maximum benzii ICT din vizibil vs funcția Baur Nicol pentru  $B_2R^1R^7$ ,  $B_3R^1R^7$ ,  $B_2R^5R^7$  [62], respectiv  $B_3R^5R^7$  [21]

Curbele din Figura 12 au fost fitate utilizând următoarea relație:

$$\nu = \nu_0 + C_1 f(\epsilon) + C_2 f^2(\epsilon) \quad (5)$$

$$\text{unde } f(\epsilon) = \frac{(2\epsilon+1)(\epsilon-1)}{\epsilon}.$$

### III.3. Determinarea contribuției fiecărui tip de interacțiune intermoleculară la deplasarea spectrală totală a spectrului electronic de absorbție

Să considerăm o soluție în care moleculele de solvent și solut sunt notate cu 1, respectiv 2. Să presupunem că interacțiunile specifice de tip legături de hidrogen determină o deplasare spectrală notată  $\Delta\bar{\nu}_{sp}$ . În aceste condiții, acțiunea globală a solventului asupra spectrului electronic de absorbție este determinată de interacțiuni specifice și universale,  $\Delta\bar{\nu}_{univ}$ . Deplasarea totală spectrală cauzată de interacțiunile universale poate fi scrisă ca o sumă a contribuției interacțiunilor de orientare - inducție ( $\Delta\bar{\nu}_{or.ind}$ ), de polarizare ( $\Delta\bar{\nu}_{pol.}$ ) și dispersie ( $\Delta\bar{\nu}_{disp.}$ ) [23, 33]. Acțiunea globală a solventului poate fi scrisă sub forma [23, 33]:

$$\Delta\bar{\nu} = \Delta\bar{\nu}_{univ.} + \Delta\bar{\nu}_{sp.} = (\Delta\bar{\nu}_{or.ind.} + \Delta\bar{\nu}_{pol.} + \Delta\bar{\nu}_{disp.}) + \Delta\bar{\nu}_{sp.} \quad (6)$$

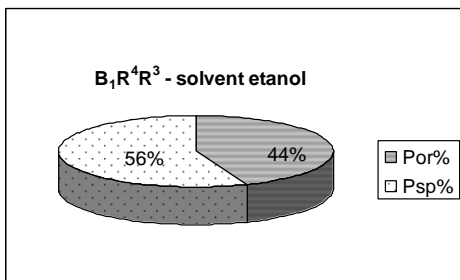
Pentru a ilustra separarea interacțiunilor de orientare din deplasarea spectrală totală măsurată au fost studiate șase N-ilide: două piridiniu - ilide [34] și patru piridaziniu – ilide carbanion mono și disubstituite, când aceste substanțe sunt în soluții diluate în solvenți protici și aprotici. Structura chimică a N – ilidelor studiate este dată în Tabelul 4.

Tabel 4: Structura chimică a N-ilidelor studiate

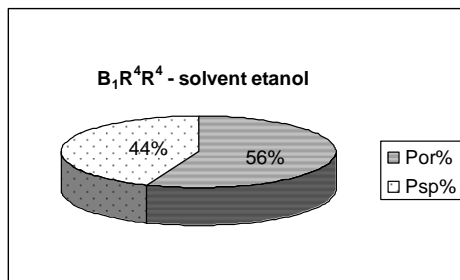
Heterociclu	$R_1$	$R_2$	N - ilidă	Heterociclu	$R_1$	$R_2$	N - ilidă
B <sub>1</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	B <sub>1</sub> R <sup>4</sup> R <sup>3</sup>	B <sub>3</sub>	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup>	B <sub>3</sub> R <sup>1</sup> R <sup>7</sup>
B <sub>1</sub>	R <sup>4</sup>	R <sup>4</sup>	B <sub>1</sub> R <sup>4</sup> R <sup>4</sup>	B <sub>2</sub>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	B <sub>2</sub> R <sup>5</sup> R <sup>7</sup>
B <sub>2</sub>	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup>	B <sub>2</sub> R <sup>1</sup> R <sup>7</sup>	B <sub>3</sub>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	B <sub>3</sub> R <sup>5</sup> R <sup>7</sup>

Interacțiunile specifice a piridiniu - ilidelor cu acidul propionic sunt mai mari decât cele universale; aportul interacțiunilor specifice este deci mai mare în cazul piridiniu - ilidelor carbanion - substituie asimetric, comparativ cu cele simetrice.

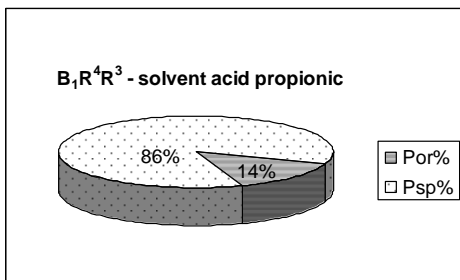
În soluții de etanol contribuția interacțiunilor specifice este mai mare doar pentru piridiniu - ilidele carbanion substituie asimetric. Aportul interacțiunilor universale în etanol este predominant în cazul piridiniu - ilidelor carbanion disubstituie simetric.



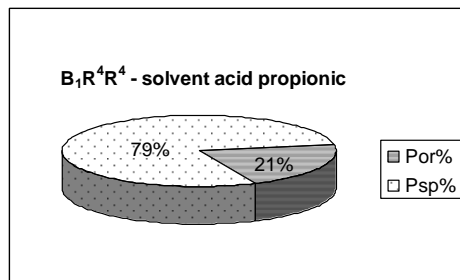
a)



b)

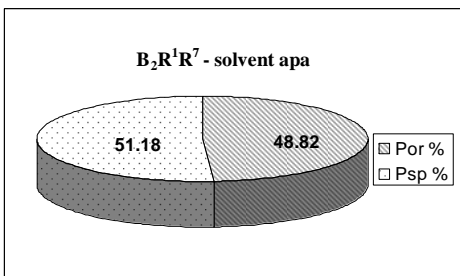


c)

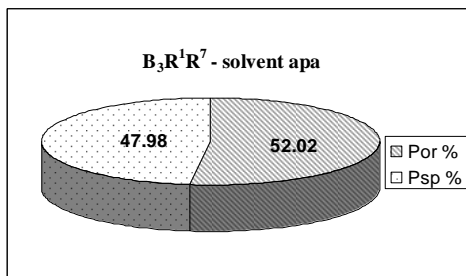


d)

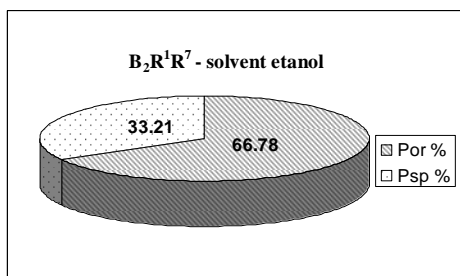
Fig. 13: Aportul interacțiunilor universale și specifice în soluții de acid propionic și a)  $B_1R^4R^3$ , b)  $B_1R^4R^4$  și în soluții de etanol și c)  $B_1R^4R^3$ , d)  $B_1R^4R^4$



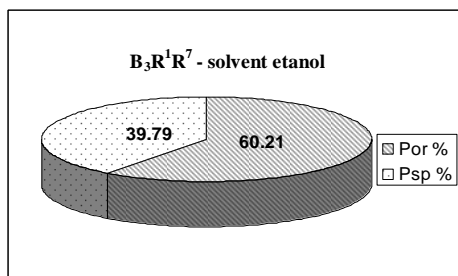
a)



b)



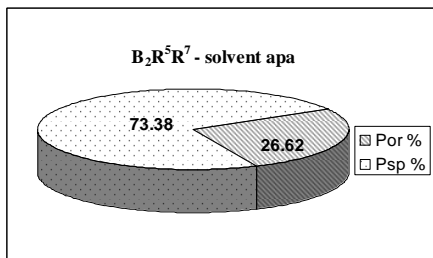
c)



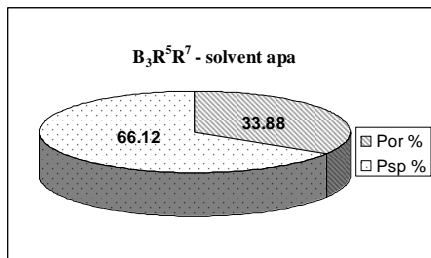
d)

Fig. 14: Aportul interacțiunilor universale și specifice în soluții de apă și a) B<sub>2</sub>R<sup>1</sup>R<sup>7</sup>, b) B<sub>3</sub>R<sup>1</sup>R<sup>7</sup> și în soluții de etanol și c) B<sub>2</sub>R<sup>1</sup>R<sup>7</sup>, d) B<sub>3</sub>R<sup>1</sup>R<sup>7</sup>

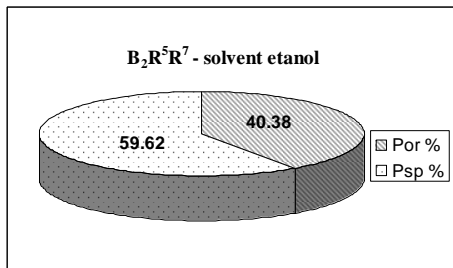
Aportul interacțiunilor universale și specifice în soluții de apă și etanol și piridaziniu – ilidele carbanion disubstituite studiate este reprezentat în Figura 15.



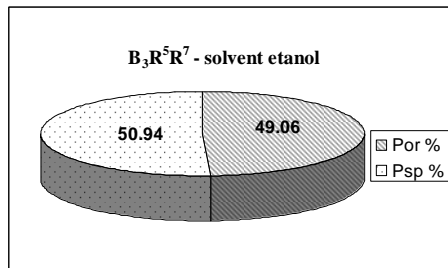
a)



b)



c)



d)

Fig. 15: Aportul interacțiunilor universale și specifice în soluții de apă și a) B<sub>2</sub>R<sup>5</sup>R<sup>7</sup>, b) B<sub>3</sub>R<sup>5</sup>R<sup>7</sup> și în soluții de etanol și c) B<sub>2</sub>R<sup>5</sup>R<sup>7</sup>, d) B<sub>3</sub>R<sup>5</sup>R<sup>7</sup>

Interacțiunile specifice ale piridaziniu - ilidelor carbanion disubstituite cu etanolul sunt mai mari decât cele universale, în timp ce în cazul piridaziniu - ilidelor carbanion monosubstituite aportul interacțiunilor specifice este mai mic decât al celor universale.

În soluții de apă contribuția interacțiunilor specifice este mai mare doar pentru piridaziniu - ilidele carbanion disubstituite.

Acest studiu ilustrează influența heterociclului și a structurilor carbanion în deplasările spectrale măsurate în spectrul electronic, cauzate de interacțiunile universale și specifice în soluții protice a N-ilidelor.

#### *Capitolul IV Caracterizarea unor medicamente cu efect antiinflamator prin metodele mecanicii cuantice*

##### *IV.2. Determinarea caracteristicilor electro – optice a unor derivați xantiniци prin calcule de orbitali moleculari (HyperChem)*

Xantina (3,7-dihidro-purina-2,6-diona) este o bază purinică, din multe țesuturi și lichide ale organismului uman și a altor organisme.

Formula chimică și radicalii xantinelor sunt date în Figura 16.

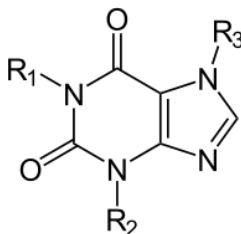


Fig. 16: Formula chimică a xantinelor

Compușii cu structură xantinică prezintă, pe lângă proprietăți bronhodilatatoare, și însușiri antiinflamatoare. În scopul îmbunătățirii profilului lor farmacologic și pentru a reduce serioasele efecte secundare ce apar la doze mari, au fost sintetizați noi derivați de



teofilină. Noii compuși au fost obținuți în trei etape, prin reacția derivaților de teofilină substituită în poziția 8 cu diferiți radicali cu epoxi-propil-paracetamol.

Paracetamolul (4-acetamidofenol) este un medicament analgezic și antipiretic care se absoarbe imediat după administrare, dar care are și o mică toxicitate hepatică dacă este utilizat în doze mai mari decât cele recomandate [35 - 37]. Formula lui chimică este dată în Figura 17.

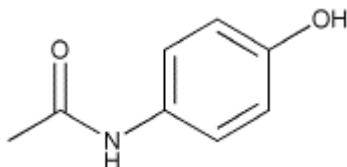


Fig. 17: Formula chimică a paracetamolului

Sinteza 4-(2,3-epoxi-propil)-acetaminofenului a fost realizată astfel [38]: într-o soluție de hidroxid de sodiu (1.5 g, 0.0375 mol) în apă s-au adăugat 4.5 g de acetaminofen (0.0298 mol) și 3.5 ml (0.0447 mol) de epiclorhidrină picătură cu picătură. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. S-a obținut un precipitat alb care a fost separat prin filtrare în vid și apoi a fost spălat în apă. Recristalizarea din etanol a dat un compus pur solid alb, mp 116 – 117 °C.

Procedeele generale de sinteză a derivaților 7-[2-hidroxi-3-(4-acetil-amino)-fenoxi]-propil]-teofilină este descris mai jos. 2.07 g (0.01 mol) de 4-(2,3-epoxi-propil)-acetaminofen au fost solvate în etanol sub acțiune termică și apoi a fost adăugată în alcool o soluție a teofilinei sau a substituenților ei. Amestecul de reacție a fost încălzit în reflux timp de 10 ore și apoi solventul a fost eliminat prin distilare, la presiune redusă, până la ¼ din volumul inițial. Produsele fiale au fost separate prin filtrare în vid, uscate și recristalizate din etanol.

Așa cum am menționat mai sus, compușii studiați au fost obținuți în trei etape (Figura 18). În prima etapă paracetamolul (I) a fost transformat în forma sa fenoxi (III) în mediu alcalin. A doua etapă o reprezintă formarea unui derivat al paracetamolului, 7-(2,3-epoxi-propil-oxi-acetanilidă) (V), prin reacția formei fenoxi (III) cu epiclorhidrina (IV). În ultima etapă 7-(2,3-epoxi-propil-oxi-acetanilidă) acționează cu substituenții

teofilinei în poziția 8 (VI-XI) în condiții ușoare la temperatura de fierbere a alcoolului etilic, rezultând derivații xantinici (XII-XVII).

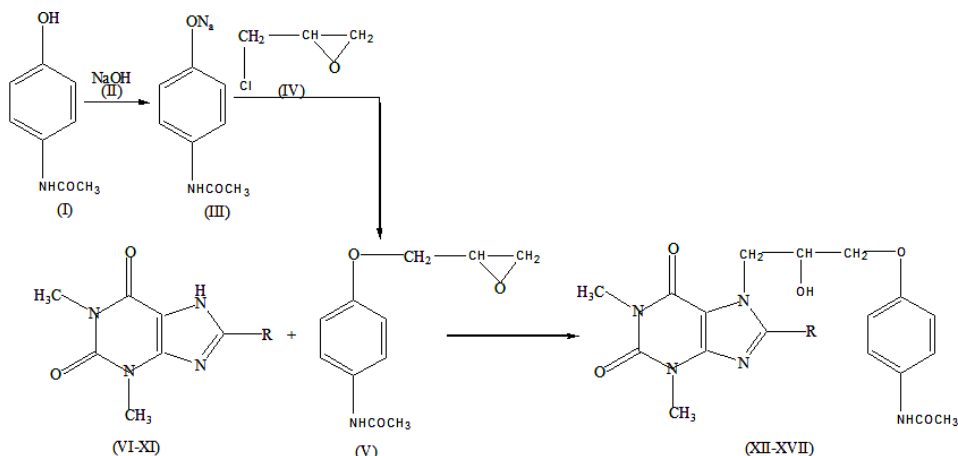
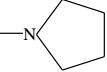
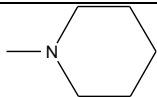
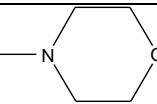


Fig. 18: Mecanismul chimic de obținere al derivaților xantینici

S-au obținut șase derivați xantینici cu diferiți substituenți în poziția 8 (Tabelul 5). Noii compuși sunt solizi, cristalizați, având culoarea alb sau galben deschis, solubili la temperatura camerei în dimetilformamidă, dimetilsulfoxid și prin încălzire în alcooli inferiori, acetone, dioxane, insolubili în apă, cloroform, benzen.

Tabelul 5: Substituineții derivaților xantینici

R	Notație compus	Denumire compus
-H	XII	7-[2-hidroxi-3-(4-acetil-amino)-fenoxi-propil]-1,3-dimetil-xantină
-Br	XIII	7-[2-hidroxi-3-(4-acetil-amino)-fenoxi-propil]-8-bromo-1,3-dimetil-xantină
-NO <sub>2</sub>	XIV	7-[2-hidroxi-3-(4-acetil-amino)-fenoxi-propil]-8-nitro-1,3-dimetil-xantină
	XV	7-[2-hidroxi-3-(4-acetil-amino)-fenoxi-propil]-8-(pirolidin-1-il)-1,3-dimetil-xantină

	XVI	7-[2-hidroxi-3-(4-acetil-amino)-fenoxi-propil]-8-(piperidin-1-il)-1,3-dimetil-xantină
	XVII	7-[2-hidroxi-3-(4-acetil-amino)-fenoxi-propil]-8-(morfolin-4-il)-1,3-dimetil-xantină

Compușii inițiali și finali au fost caracterizați în acest studiu din punct de vedere al proprietăților lor electro – optice. Geometria lor moleculară a fost optimizată cu softul HyperChem8.0.6 prin metodele semiempirice AM1 și PM3.

S-a realizat optimizarea geometriei compușilor XII – XVII și s-a observat că heterociclul teofilinei este perpendicular pe planul figurii, pe când planul ciclului benzenic al paracetamolului este înclinat față de acesta. În cazul compușilor care au ca radical substituent un heterociclu (vezi Tabelul 5) (XV – XVII), acesta este situat într-un al treilea plan, înclinat față de cele două amintite mai sus.

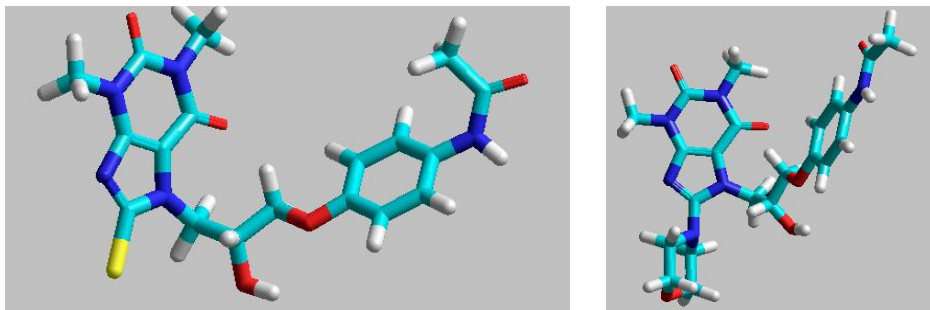


Fig. 19: Aranjarea spațială a compușilor XIII și XVII (C – bleu, N- albastru, H – alb, O – roșu, Br - galben)

Alți parametri calculați pentru cei șase compuși cu metodele AM1 și PM3 sunt energia totală și energiile nivelurilor HOMO și LUMO.

Diferența dintre cele două energii poate servi ca o măsură a excitabilității moleculei: cu cât energia este mai mică, cu atât molecula poate fi excitată mai ușor. Mai mult, cu ajutorul acestor energii poate fi calculat indicele de electrofilicitate al moleculei ( $\omega$ ) [39 -

42]: 
$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$$
, în care  $\mu$  este potențialul chimic și  $\eta$  durtitatea.

Acestea sunt date de relațiile (7) și (8), respectiv.

$$\mu = \frac{\varepsilon_{HOMO} + \varepsilon_{LUMO}}{2} \quad (7)$$

$$\eta = \varepsilon_{HOMO} - \varepsilon_{LUMO} \quad (8)$$

Tabelul 6: Valorile energie totale, nivelurilor energetice HOMO și LUMO și diferența acestora calculate cu AM1 și PM3, pentru compușii XII - XVII

Denumire compus Proprietăți	Metodă utilizată	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII
Energia totală (kcal/mol)	PM3	-109218	-117008	-126081	-126392	-129843	-133154
	AM1	-120579	-128408	-139725	-139384	-142983	-146771
HOMO (eV)	PM3	-9.218	-9.091	-9.030	-9.042	-8.852	-8.672
	AM1	-9.068	-8.970	-8.580	-8.932	-8.745	-8.530
LUMO (eV)	PM3	-0.656	-1.146	-1.369	-0.636	-0.493	-0.662
	AM1	-0.487	-0.837	-1.618	-0.420	-0.269	-0.469
HOMO – LUMO (eV)	PM3	-8.55	-7.94	-7.66	-8.40	-8.36	-8.01
	AM1	-8.58	-8.13	-6.96	-8.51	-8.48	-8.06

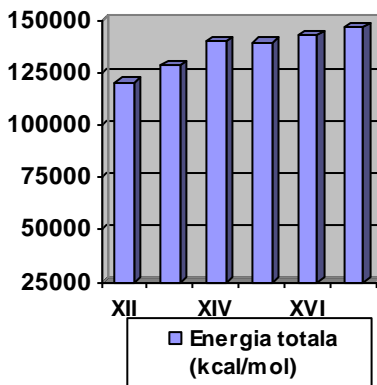
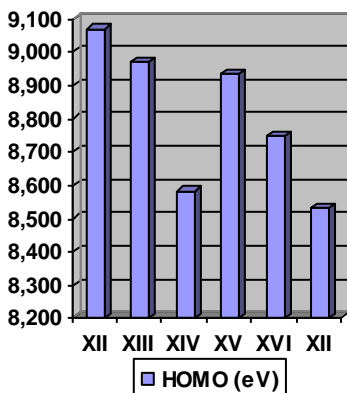


Fig. 20: Valorile absolute calculate cu metoda AM1 pentru energia HOMO și energia totală pentru compușii studiați

Din Tabelul 6 se observă că cea mai mare valoare absolută a energiei HOMO o are compusul XII, în timp ce compusul XVII are cea mai mică valoare HOMO (Figura 20). Energia totală a compusului XII este cea mai mică în valoare absolută, deci putem afirma că acesta este mai instabil din punct de vedere energetic față de ceilalți compuși.

Au fost calculați, de asemenea, utilizând aplicația QSAR (Quantitative Structure – Activity Relationships) implementată în programul HyperChem, indicii de hidrofobicitate, refractivitatea și polarizabilitatea moleculelor studiate.

Cu ajutorul programului HyperChem s-au determinat lungimile legăturilor chimice și sarcinile atomilor, atât pentru compușii de plecare (teofilină și paracetamol), cât și pentru compușii XII – XVII. Structurile chimice ale teofilinei și paracetamolului nu sunt afectate de reacția chimică prin care se obține compusul XII. Mai mult, sarcinile atomilor corespunzători sunt similare în compușii studiați

### IV.3. Analiza spectrelor FTIR și RMN. Corelarea datelor experimentale cu cele calculate

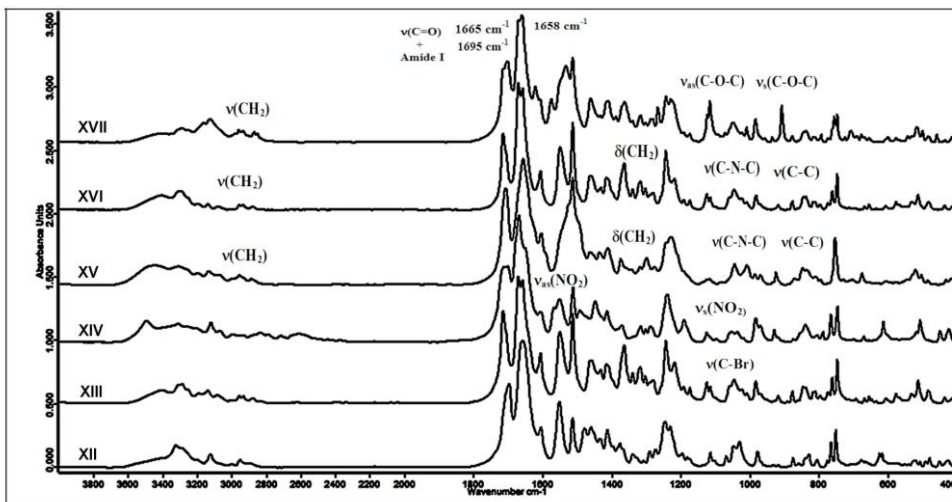


Fig. 21: Spectrele FTIR ale compușilor studiați

Tabelul 7: Numerele de undă experimentale și calculate ale benzilor IR

Legătura chimică	Numărul de undă IR (cm <sup>-1</sup> )	Numărul de undă calculat (cm <sup>-1</sup> )
O-H	3400	3434
N-H	3320	3448
C-H	3160-3020	3192-2969
-CH <sub>3</sub>	2949	2969.8
>C=C< <sub>N</sub>	1603	1626
>C=N	1510	1576
-NH-CO-	1610	1645
-C-CH <sub>3</sub>	1368	1377.6
-CH <sub>2</sub>	2900	2969.8
-CO-CH <sub>3</sub>	1350	1365
-NO <sub>2</sub>	1566	1569

Numerele de undă ale spectrelor IR înregistrate sunt comparabile cu cele calculate prin HyperChem8.0.6 (Tabelul 7). Eventualele deplasări pot fi datorate faptului că spectrele au fost înregistrate în pastile de MgO, în timp ce spectrele calculate corespund unei singure molecule (moleculii izolate).

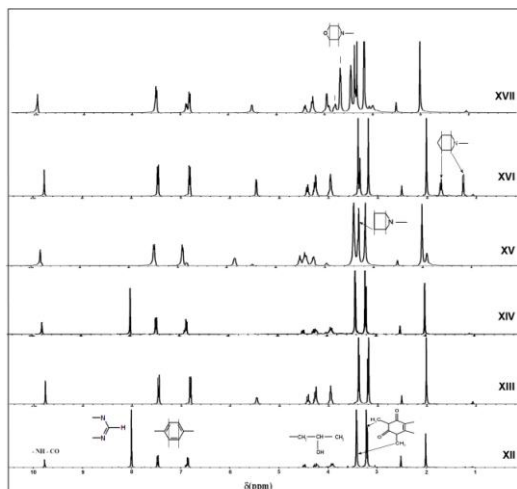


Fig. 22: Spectrele NMR ale compușilor studiați

În Figura 22 sunt redate spectrele  $^1\text{H-NMR}$  ale compusului nesubstituit XII și ale derivaților substituiți în poziția 8, XIII – XVII. Spectrul compusului XII (Figura 22 (XII)) etalează un multiplet în regiunea 3.9 – 4.5 ppm dat de prezența protonilor în fragmentul epiloridrin din jumătatea 2-hidroxi-3-(4-acetil-amino)-fenoxi-propil. Fragmentul acetanilid prezintă rezonanțele protonului din gruparea metil la 2.02 ppm (singlet) și din amidă la 9.806 ppm (singlet), în afară de cei doi dubleți observați la 6.9 și 7.48 ppm, care sunt atribuiți protonilor din inelul aromatic. Cele două deplasări chimice de la 3.40 și 3.169 ppm aparțin protonilor grupărilor 1- respectiv 3-metil din inelul purinic. Picul singlet de la 7.99 ppm dat de protonul  $\text{H}_{36}$  din imidazol din compusul XII este absent în derivații săi XIII – XVII, ceea ce indică substituția.

În spectrele  $^1\text{H-NMR}$  ale derivaților xantiniци sunt prezente toate picurile date de jumătatea 2-hidroxi-3-(4-acetil-amino)-fenoxi-propil și inelul pirimidinic în aproape aceleași poziții. În spectrul compusului XV (Figura 22 (XV)) protonii metilen din pozițiile 3 și 4 ale piperidinei dau un singlet la 3.3 ppm, în timp ce protonii legați de atomii de azot rezonază la 1.91 ppm. În fracțiunea piperidin (Figura 22 (XVI)) rezonanțele apar ca un multiplet cu deplasare chimică la 1.45 ppm (pentru cei doi protoni din gruparea  $-\text{CH}_2$ ) și la 1.61 ppm pentru cei patru protoni din două grupări adiacente  $-\text{CH}_2$ . În spectrul compusului XVII (Figura 22 (XVII)) putem nota quasi-tripleții de la 3.45 și 3.67 ppm, atribuiți protonilor din două grupări metilen legate prin atomul de azot, respectiv prin atomul de oxigen.

### ***Capitolul V Model matematic pentru optimizarea condițiilor de obținere a unor noi compuși cu aplicații biomedicale***

Dacă  $X_{min}^i$  și  $X_{max}^i$  sunt valorile extreme ale variabilei reale  $X^i$ , se definește valoarea centrală  $X_0^i$  a domeniului de variație prin relația (9).

$$X_0^i = \frac{X_{max}^i + X_{min}^i}{2} \quad (9)$$

Lungimea jumătății segmentului  $\Delta X^i$  care determină domeniul de variație al variabilei  $X^i$  este dată de relația (10).

$$\Delta X^i = \frac{X_{max}^i - X_{min}^i}{2} \quad (10)$$

Se pot defini acum valorile adimensionale pentru extremele domeniului de variație:

$$x_{max}^i = \frac{X_{max}^i - X_0^i}{\Delta X^i} \quad (11) \quad \text{și} \quad x_{min}^i = \frac{X_{min}^i - X_0^i}{\Delta X^i} \quad (12)$$

Folosind relațiile (9) - (12), se obține:

$$\begin{cases} x_{max}^i = 1 \\ x_{min}^i = -1 \\ x_0^i = 0 \end{cases} \quad (13)$$

Orice valoare reală a variabilei  $X^i$  poate fi transformată într-o variabilă adimensională echivalentă,  $x^i$ , folosind relația (14).

$$x^i = \frac{X^i - X_0^i}{\Delta X^i} \quad (14)$$

Au fost luate în considerație atât influența separată a variabilelor adimensionale  $x^1$  și  $x^2$ , cât și efectul lor conjugat, propunând o dependență a randamentului de parametrii aleși, de forma (15).

$$\eta = a_0 + a_1 x^1 + a_2 x^2 + a_{12} x^1 x^2 + a_{11} x^1 x^1 + a_{22} x^2 x^2 \quad (15)$$

## V.2. Model matematic pentru optimizarea condițiilor de obținere a unor noi derivați xantینici

În Tabelele 8 și 9 sunt datele experimentale corespunzătoare experimentelor factoriale pentru cei doi compuși xantینici (XII și XIII). Valorile reale ale valorilor adimensionale  $x^1$  - durata reacției și  $x^2$  - temperatura reacției sunt consemnate între paranteze. Ca indicator al optimizării procesului a fost considerat randamentul reacției.



Tabelul 8: Durata, temperatura și randamentul reacției de obținere ale compusului XII

	$x^1$	$x^2$	$\eta_{XII}$
1	-1 (t=1h)	-1 (T=75 <sup>0</sup> C)	65.085
2	-1 (t=1h)	0 (T=80 <sup>0</sup> C)	66.21
3	-1 (t=1h)	1 (T=85 <sup>0</sup> C)	65.301
4	0 (t=1.5h)	-1 (T=75 <sup>0</sup> C)	65.11
5	0 (t=1.5h)	0 (T=80 <sup>0</sup> C)	66.31
6	0 (t=1.5h)	1 (T=85 <sup>0</sup> C)	65.476
7	1 (t=2h)	-1 (T=75 <sup>0</sup> C)	64.903
8	1 (t=2h)	0 (T=80 <sup>0</sup> C)	66.178
9	1 (t=2h)	1 (T=85 <sup>0</sup> C)	65.419
$\Sigma$	0	0	589.992

Tabelul 9: Durata, temperatura și randamentul reacției de obținere ale compusului XIII

	$x^1$	$x^2$	$\eta_{XIII}$
1	-1 (t=1h)	-1 (T=75 <sup>0</sup> C)	75.94
2	-1 (t=1h)	0 (T=80 <sup>0</sup> C)	77.00
3	-1 (t=1h)	1 (T=85 <sup>0</sup> C)	76.32
4	0 (t=1.5h)	-1 (T=75 <sup>0</sup> C)	75.87
5	0 (t=1.5h)	0 (T=80 <sup>0</sup> C)	76.83
6	0 (t=1.5h)	1 (T=85 <sup>0</sup> C)	76.10
7	1 (t=2h)	-1 (T=75 <sup>0</sup> C)	76.05
8	1 (t=2h)	0 (T=80 <sup>0</sup> C)	76.97
9	1 (t=2h)	1 (T=85 <sup>0</sup> C)	76.18
$\Sigma$	0	0	687.26

Coefficienții de regresie  $a_0; a_1; a_2; \dots; a_{22}$  din ecuația (15) (listați în tabelul 10) se obțin punând condiții de ortogonalitate și de normare vectorilor variabilelor reale și sunt dați de ecuațiile (16) – (18), în care  $i$  și  $j=1, 2$  și  $N$  este numărul total de date experimentale ( $N=9$ ).

$$a_i = \frac{\sum_{k=1}^N x_k^i \eta_k}{\sum_{k=1}^N (x_k^i)^2} \quad (16)$$

$$a_{i,j} = \frac{\sum_{k=1}^N x_k^i x_k^j \eta_k}{\sum_{k=1}^N (x_k^i x_k^j)^2} \quad (17)$$

$$a_{ii} = \frac{\sum_{k=1}^N ((x_k^i)^2 - \frac{2}{3})\eta_k}{\sum_{k=1}^N ((x_k^i)^2 - \frac{2}{3})^2} \quad (18)$$

Tabel 10: Coeficienții de regresie ai ecuației (15)

Compus	$a_0$	$a_1$	$a_2$	$a_{12}$	$a_{11}$	$a_{22}$
XII	66.31	-0.016	0.183	0.075	-0.116	-1.017
XIII	76.834	-0.0167	0.1167	-0.05	0.15	-0.85

Cu acești coeficienți obținem ecuațiile (19) pentru randamentul reacției în cazul celor doi compuși.

$$\eta = 66.31 - 0.016x^1 + 0.183x^2 + 0.075x^1x^2 - 0.116x^1x^1 - 1.017x^2x^2 \quad (19 - \text{XII})$$

$$\eta = 76.834 - 0.0167x^1 + 0.1167x^2 - 0.05x^1x^2 + 0.15x^1x^1 - 0.85x^2x^2 \quad (19 - \text{XIII})$$

Coordonatele adimensionale care determină valorile extreme ale randamentului au fost determinate din derivatele funcțiilor (19) în raport cu cele două variabile considerate  $x^1$  și  $x^2$  ale procesului și din condițiile de extremum pentru aceste funcții. Ele sunt listate în Tabelul 11, care conține valorile maxime ale randamentului și coordonatele corespunzătoare acestora.

Tabelul 11: Valorile extreme rezultate din optimizare

Compus	$x_{extr}^1$	$x_{extr}^2$	$\eta_{extr.}$
XII	-0.0404 (t=1h 28.79min)	0.0885 (T=80.44°C)	66.28
XIII	0.0662 (t=1h 31.99min)	0.0668 (T=80.33°C)	76.84

Ecuațiile (19) sunt reprezentate grafic tridimensional în Figurile 23 și 24 în domeniul de variație al variabilelor adimensionale  $x^1$  (durata reacției) și  $x^2$  (temperatura reacției). Din aceste grafice rezultă valorile variabilelor pentru care randamentul reacției este maxim.

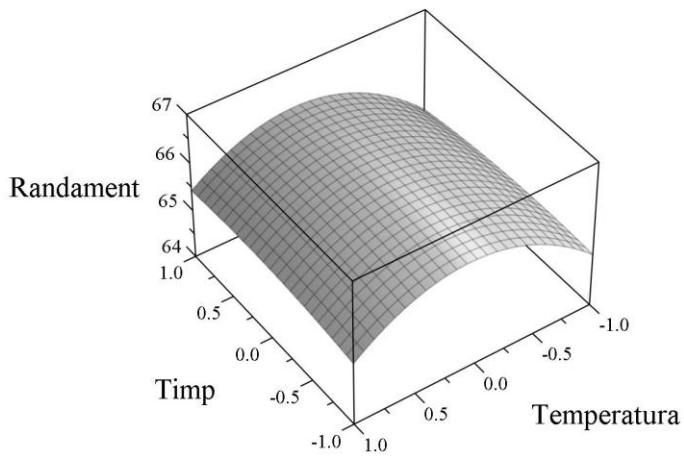


Fig. 23: Randamentul reacției vs. temperatură și timp pentru compusul XII

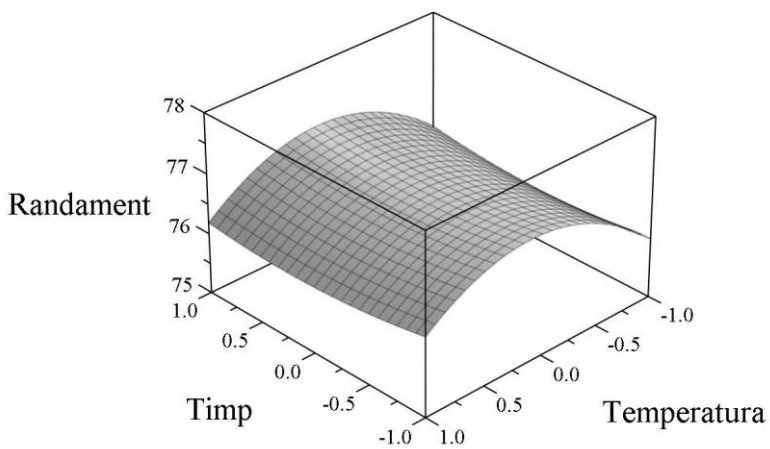


Fig. 24: Randamentul reacției vs. temperatură și timp pentru compusul XIII

## Concluzii generale

Cercetările care au constituit obiectul acestei lucrări au avut ca scop comportarea moleculelor spectral active cu implicații biomedicale în soluții binare și ternare, în vederea estimării unor parametri electro – optici ai acestor molecule, dar și pentru a evalua tăria interacțiunilor intermoleculare dintre acestea și lichidele în care sunt solvite.

Rezultatele obținute permit să se desprindă următoarele concluzii generale:

1. S-a studiat comportarea moleculelor spectral active cu implicații biomedicale (piridiniu și piridaziniu – ilide carbanion mono și disubstituite) în soluții binare și ternare.

➤ Proporționalitatea între energia în maximul benzii de absorbție din vizibil a cicloimoniu – ilidelor și polaritatea empirică,  $Z$ , a solventului, definită de Kosower, demonstrează mecanismul responsabil pentru apariția benzii electronice (datorată transferului intramolecular de sarcină de la carbanion la heterociclu).

➤ Ca și caracteristică empirică a solventului, parametrul  $Z$  definit de Kosower ne oferă informații despre acțiunea globală a solventului binar asupra norului electronic de valență a moleculei solvite, dar nu ne permite aprecierea contribuției fiecărui tip de interacțiune la deplasarea totală a benzii electronice de absorbție a unui solvent dat, comparativ cu poziția sa în faza gazoasă.

➤ Cu ajutorul datelor prezentate este dovedită o formulă ce permite estimarea contribuției fiecărui tip de interacțiune la deplasarea totală a benzii electronice de absorbție măsurată în soluții binare și ternare.

➤ Pentru a obține informații despre interacțiunile specifice dintre molecule, s-au realizat studii comparative ale caracteristicilor spectrale în solvenți protici și aprotici. În soluții aprotice ale cicloimoniu – ilidelor predomină interacțiunile de orientare – inducție, perturbate de mișcarea termică. În soluțiile protice acționează în plus și interacțiuni specifice.

➤ Deplasările spectrale în soluțiile ilidelor pot fi reprezentate prin funcția Baur-Nicol. Contribuția interacțiunilor specifice în spectrele electronice este dată de deplasarea celor două curbe obținute în graficele numerelor de undă ca funcție de permitivitatea electrică a solventului și, de asemenea, de deplasarea spectrală a punctelor corespunzătoare solvenților hidroxilici către numere de undă mai mari.

➤ Interacțiunile specifice între N – ilide și solvenți protici determină o valoare mai mare a deplasării spectrale în spectrul electronic de absorbție din vizibil a acestor substanțe spectral active.

➤ Teoria despre influența de solvent în spectre electronice de absorbție permite estimarea aportului fiecărui tip de interacțiune la deplasarea totală spectrală.

2. S-a realizat modelarea moleculară a unor derivați xantینici, obținuți prin reacții chimice dintre teofilină și paracetamol, doi compuși cu importante aplicații farmacologice.

➤ Compușii inițiali și finali au fost caracterizați în acest studiu din punct de vedere al proprietăților lor electro – optice. Geometria lor moleculară a fost optimizată cu softul HyperChem8.0.6 prin metoda semiempirică AM1. Se poate observa că heterociclul teofilinei este perpendicular pe planul figurii, pe când planul ciclului benzenic al paracetamolului este înclinat față de acesta. În cazul compușilor care au radicalul substituent un heterociclu, acesta este situat într-un al treilea plan, înclinat față de cele două amintite mai sus.

➤ Structurile chimice ale teofilinei și paracetamolului nu sunt afectate de reacțiile chimice ce duc la formarea compusului 7-[2-hidroxi-3-(4-acetil-amino)-fenoxi-propil]-1,3-dimetil-xantină.

➤ Densitățile de sarcină ale atomilor corespunzători în compușii studiați sunt similare.

➤ S-a calculat diferența energetică HOMO – LUMO, aceasta fiind proporțională cu indicele de electrofilicitate al compușilor și cu activitatea lor biologică.

➤ Substituțiile realizate au fost confirmate prin spectrometrie FTIR și RMN. Numerele de undă ale bezilor IR experimentale sunt comparabile cu cele calculate de HyperChem8.6. Eventualele deplasări pot fi induse de faptul că spectrele au fost înregistrate în pastile de MgO, în timp ce spectrele calculate corespund unei singure molecule (moleculă izolată).

3. A fost propus un model matematic pentru optimizarea procesului de obținere al derivaților xantinici și a unor tiosemicarbazide, compuși cu acțiune hepatoprotectoare.

➤ În cadrul experimentelor s-a constatat faptul că randamentul reacțiilor de obținere a compușilor depinde de durata reacției și de temperatura la care are loc aceasta. Pentru a facilita calculele s-a lucrat cu variabile adimensionale.

➤ S-a propus o dependență a randamentului reacției de variabilele adimensionale.

➤ S-au trasat graficele tridimensionale ale randamentului în funcție de cei doi parametri semnificativi: durata reacției și temperatura la care are loc.

➤ Experimentele factoriale permit optimizarea reacțiilor de obținere ale compușilor studiați.

➤ Au fost stabilite dependențele randamentului reacțiilor studiate ca funcție de durata și temperatura reacțiilor. Stabilirea condițiilor optime pentru reacțiile analizate permite economisirea timpului și substanțelor atunci când se realizează o reacție chimică.

### Bibliografie selectivă

[30] N. Bayliss, E. Mc Rae – J. Phys. Chem 58, 1002, 1954.

[1] N. G. Bakhshiev, *Opt. Spektrosk.*, 10, 1961, p. 717.

[2] N. G. Bakhshiev, *Opt. Spektrosk.*, 16, 1964, p. 821.

[8] D. Dorohoi, *Journal of Molecular Structure*, 704, 2004, p. 31 – 43.

[3] I. Zugravescu, M. Petrovanu, *N-Ylid Chemistry*, Pergamon Press, New-York, London, 1976.

[4] C.A. Henrick, E. Ritchie, W.C. Taylor, *Austr. J. Chem.*, 1967, 20, p. 2467 - 2477.

[5] W. G. Philips, K.W. Ratt, *J. Org. Chem.* 1970, 35, 6, p. 3144 - 3149.

[6] D. Dorohoi, M. Cotlet, I. Mangalagiu, *Int. J. Chem. Kinetics*, 2002, 34(11), p. 613 - 619.

[9] D. Dorohoi, G. Surpateanu, C. Mihul, *An. St. Univ. Al. I. Cuza, Iasi*, 1974, XX(1), p. 59 - 65.

[13] I. Zugrăvescu, M. Petrovanu, *Chimia N-ilidelor*, Ed. Acad. Rep. Soc. Rom., Buc., 1974.

[14] F. Krohnke, *Chem. Ber.*, 68, 1177, 1935.

[15] F. Bohlman, F. Krohnke, *Naturwissenschaften*, 39, 1952, p. 43.

[16] G. V. Boyd, *Tetrahedron Letters*, 3369, 1966.

[17] Scott M. E., Bethuel Y., Lauten s M., *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129 (6), p. 1482-1484.

[18] V. Melnig, I. Humelnicu, D.O. Dorohoi, *Intern. J. Chem. Kinetics*, 2008, 40(5), p. 230 -239.

[19] A.Gelain, *J. Heterocyclic Chem.*, 2005, 42(3), p. 395-400.

[20] Meier H., Lifka T., Sens P. et al, *Tetrahedron*, 2008, 64(7), p. 10754-10760.

- [10] G. Surpăteanu, D. O. Dorohoi, I. Zugrăvescu, An. St. Univ. Al. I. Cuza, Iasi, 1975, XXI, p. 89-96.
- [11] L.V. Gheorghies, D.O. Dorohoi, Rom. J. Phys., 2008, 53, p. 71-77.
- [12] R.M. Kosower, B.G. Ramsey, J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, p. 856 - 859.
- [26] **M. Dulcescu**, D. Dorohoi, U.P.B. Sci. Bull., Series A, Vol. 71, Iss. 1, 2009, p. 87 – 96.
- [21] **M. Dulcescu**, D. Dorohoi, Bul. Inst. Pol. Iași., Secția Matematică, Mecanică teoretică, Fizică, **2010**, 56(60), p.167 - 173.
- [34] D. O. Dorohoi, D. E. Creangă, **M. Dulcescu**, C. Nădejde, Bul. Inst. Pol. Iași., Secția Matematică, Mecanică teoretică, Fizică, 2009, 55(59), p.79-88.
- [22] Ungureanu, M., Mangalagiu, I., Grosu, G., Petrovanu, M., Ann. Pharm. Fr., 1997, 55(2), p. 69 - 72.
- [23] Dorohoi, D.O., J. Mol. Struct., 2006 (792 – 793), p. 86 – 92.
- [27] T. Abe, Bull. Chem. Soc. Japan, 38, 1965, p. 1314.
- [28] Atamas, A.A., Atamas, N.A., Bulavin, L.A., Ukr. J. Phys., 2004, 49 (6), p. 552 - 555.
- [7] Groenenboom, G.C., Mas, E.M., Bukowski, R., Szalewicz, K., Wormer, P.E.S., Van Der Avoird, A. Physical Review Letters, 2000, 84 (18), p. 4072-4086.
- [24] Kosower, E.M., J. Am. Chem. Soc., 80, 13, 1958, p. 3253; *Introduction to Physical Organic Chemistry*, Wiley, New York, Sidney, 1986.
- [25] **Mihaela Dulcescu**, Cristina Stan, Dana Ortansa Dorohoi, Revue Roumaine de Chimie, 2010, 55(7), p. 403 – 408.
- [29] Bakhshiev, N.G. Spectroscopia Mejmoleculiarn'h Vzaimodeistvii, Izd. Nauka, Leningrad, 1972.
- [31] Dorohoi, D.O., Rotariuc, M., Mai van Tri, Analele Univ. Al.I.Cuza, Iași, s. I.b, Fizica, 1976, 22, p. 45 - 50.
- [32] Baur, M. E., Nicol M., J. Chem. Phys., 1966, 44, p. 3337.
- [33] Nicol, M., Swain J., Shun, Y. Y., Merin, R., Chen, R. H. H., J. Chem. Phys, 1968, 48, p. 3587.
- [35] Sratthaphut L., Ruangwises N., Yakugaku Zasshi 127(10), 2007, p. 1723-1729, The Pharmaceutical Society of Japan.
- [36] El-Shahawy A.S., Ahmed S.M., Sayed N. Kh., Spectrochimica Acta Part A 66, 2007, p. 143 - 152.
- [37] Huq F, Journal of Pharmacology and Toxicology 2(2), 2007, p. 142-150, Academic Journals.
- [38] L. Profire, V. Șunel, D. Lupașcu, M. C. Baican, N. Bibire, C. Vasile, Farmacia, 2010, Vol. 58, 2, p.170.
- [39] Tsipis A. C., Chaviara A. Th., Inorg. Chem., 2004, 43, p. 1273 - 1286
- [40] Parr, R. G., Szentpály L. v., Liu S., J. Am. Chem. Soc., **1999**, 121 (9), p. 1922 – 1924.
- [41] Yun-qiao Ding, Qing-an Qiao, Peng Wang, Guo-wen Chen, Jian-jun Han, Qiang Xu, Sheng-yu Feng, Chemical Physics, Volume 367, Issues 2-3, 8 February 2010, p. 167 - 174.
- [42] **Mihaela Dulcescu**, Lenuța Profire, D. Dorohoi, Buletinul Institutului Politehnic Iași, Secția Matematică, Mecanică teoretică, Fizică, 56(60), 2010, p. 151 - 158.

## Lista de publicații

### Articole indexate ISI:

1. **Mihaela Dulcescu**, Dana - Ortansa Dorohoi, *Ternary solutions of the carbanion monosubstituted pyridazinium ylids in binary protic solvents*, **University Politehnica of Bucharest, Scientific Bulletin Series A – Applied Mathematics and Physics**, 71 (1), **2009**, 87 – 96.
2. **Mihaela Dulcescu**, Cristina Stan, Dana Ortansa Dorohoi, *Spectral study of intermolecular interactions in water-ethanol solutions of some carbanion disubstituted pyridinium ylids*, **Revue Roumaine de Chimie**, 55(7), **2010**, 403 – 408.
3. Mihaela Moise, Valeriu Șunel, **Mihaela-Maria Dulcescu**, Dana Ortansa Dorohoi, *Model matematic pentru optimizarea procesului de obținere a unor noi tiosemicarbazide derivate ale N-(p-nitrobenzoi)-D,L-fenilalaninei*, **Revista Română de Chimie**, 61(8), **2010**, 799 – 804.
4. **Mihaela Dulcescu**, Cristina Stan, Dana Ortansa Dorohoi, *Intermolecular interactions in some pyridinium ylid ternary protic solutions*, **Revista Română de Chimie** (accepted).
5. Mihaela Avadanei, Virgil Barboiu, **Mihaela Dulcescu**, Lenuta Profire, Dana Ortansa Dorohoi, *7-[2-Hydroxy-3(-4-Acetyl-Amino)-Phenoxy-Propyl]-1,3 Dimethylxantine derivatives characterized by HyperChem 8.0.6 and spectral means*, (submitted).

### Articole indexate în baze de date recunoscute CNCIS:

1. Dana Ortansa Dorohoi, Dorina Emilia Creangă, **Mihaela Dulcescu**, Claudia Nădejde, *Contribuția fiecărui tip de interacțiune intermoleculară la deplasarea spectrală totală măsurată în soluțiile lichide ale unor N-ilide*, **Buletinul Institutului Politehnic Iași, Secția Matematică, Mecanică teoretică, Fizică**, 55(59), **2009**, 79 - 88.
2. **Mihaela Maria Dulcescu**, Lenuța Profire, Dana Ortansa Dorohoi, *Molecular geometry optimization and electro-optical parameters of some drugs with antiinflammatory action*, **The Annals of the “DUNAREA DE JOS” University of Galati, Fascicle II – Mathematics, Physics, Chemistry, Informatics (CD-ROM)**, **2009**, YEAR III (XXXII), p. 244.
3. **Mihaela Dulcescu**, Lenuța Profire, D. Dorohoi, *Energetic and electro – optical parameters of 7-[2-hydroxy-3-(4-acetyl-amino)-phenoxy-propyl]-1,3-dimethyl-*



4. **Mihaela Dulcescu**, Dana Dorohoi, *Intermolecular interactions in binary solutions of p-nitro-benzoyl carbanion monosubstituted pyridazinium ylids*, **Buletinul Institutului Politehnic Iași, Secția Matematică, Mecanică teoretică, Fizică**, 56(60), 2010, 167 -173.
5. Mihaela Avădanei, **Mihaela Dulcescu**, Mihaela Moise, Valeriu Șunel, Lenuța Profire, D. Dorohoi, *Mathematic Modeling to Optimize the Obtaining Process of New Xanthine Derivatives*, **Buletinul Institutului Politehnic Iași, Secția Matematică, Mecanică teoretică, Fizică**, 2010.

### Participări conferințe naționale și internaționale

1. **Mihaela Dulcescu**, Dana - Ortansa Dorohoi, *Ternary solutions of the carbanion monosubstituted pyridazinium ylids in binary protic solvents*, Conferința de Fizică organizată cu prilejul a celei de-a 70-a aniversare a d-lui prof. Cristescu, Universitatea Tehnică București, Facultatea de Științe Aplicate, Catedra de Fizică, iunie 2008, București.
2. Dana Ortansa Dorohoi, **Mihaela Dulcescu**, *Hydrogen Bonds in aqueous solutions of some pyridazinium ylids, studied by spectral means*, 4th International Conference Physics of Liquids Matter: Modern Problems, mai 2008, Kiev.
3. Dana Ortansa Dorohoi, Dorina Emilia Creangă, **Mihaela Dulcescu**, Claudia Nădejde, *Contribution of each type of intermolecular interaction to the total shift measured in the visible electronic absorption bands of liquids*, The 3-rd National Conference of Applied Physics 21-22 November 2008, Iași
4. **Mihaela Dulcescu**, Dana Ortansa – Dorohoi, *Hydrogen bonds in protic ternary solutions of pyridazinium ylids*, The 3-rd National Conference of Applied Physics 21-22 November 2008, Iași
5. **Mihaela Dulcescu**, Dana Ortansa – Dorohoi, *Intermolecular interactions in protic solutions of some carbanion disubstituted pyridinium ylids, studied by spectral means*, 10th International Balkan Workshop on Applied Physics, 5 – 8 iulie 2009, Constanța.
6. **Mihaela Dulcescu**, Lenuța Profire, Dana - Ortansa Dorohoi, *Quantum – mechanical characterization of some xanthine derivatives*, PhD Students Workshop on Fundamental and Applied Research in Physics – FARPhys, octombrie 2009, Iași.
7. **Mihaela-Maria Dulcescu**, Dana-Ortansa Dorohoi, *Hydrogen bonds in water – ethanol solutions of some cycloimmonium ylids, studied by ultrasound and spectral techniques*, Zilele Academice Ieșene a XXII-a sesiune de comunicări științifice a Institutului de Chimie Macromoleculară ”Petru Poni” – Progrese în știința compușilor organici și macromoleculari, 8 - 10 octombrie 2009, Iași.

8. **Mihaela Maria Dulcescu**, Lenuța Profire, Dana Ortansa Dorohoi, *Molecular geometry optimization and electro-optical parameters of some drugs with antiinflammatory action*, 1<sup>st</sup> International Symposium on Applied Physics – Materials Science, Environment and Health (ISAP1), 28 – 29 Noiembrie, **2009**, Galați.
9. **Mihaela-Maria Dulcescu**, Dana-Ortansa Dorohoi, *Intermolecular interactions in water-ethanol solutions*, 1<sup>st</sup> International Symposium on Applied Physics – Materials Science, Environment and Health (ISAP1), 28 – 29 Noiembrie, **2009**, Galați.
10. **Mihaela Dulcescu**, Lenuța Profire, Dana - Ortansa Dorohoi, *Energetic and electro – optical parameters of 7-[2-hydroxy-3-(4-acetyl-amino)-phenoxy-propyl]-1,3-dimethyl-xantine derivatives*, Scientific Conference Design, Technology & Management in Manufacturing, 14 – 16 mai **2010**, Iași.
11. **Mihaela Dulcescu**, Dana - Ortansa Dorohoi, *Intermolecular interactions in binary solutions of p-nitro-benzoyl carbanion monosubstituted pyridazinium ylids*, Scientific Conference Design, Technology & Management in Manufacturing, 14 – 16 mai **2010**, Iași.
12. **Mihaela Dulcescu**, Lenuța Profire, Dana - Ortansa Dorohoi, *Study of some anti-inflammatory drugs with quantum chemical methods*, a XXXIX-a Conferința Fizica și tehnologiile educaționale moderne, 15 mai **2010**, Iași.
13. Elena Filip, **Mihaela Dulcescu**, Dana Ortansa Dorohoi, *Intermolecular interactions in pyridinium ylid ternary protic solutions. Theoretical and spectral study*, 30<sup>TH</sup> European Congress of Molecular Spectroscopy, 29 august – 3 septembrie **2010**, Florence (Italy).
14. Mihaela Avadanei, Virgil Barboiu, **Mihaela Dulcescu**, Lenuta Profire, Dana Ortansa Dorohoi, *7-[2-Hydroxy-3(-4-Acetyl-Amino)-Phenoxy-Propyl]-1,3 Dimethylxantine derivatives characterized by HyperChem 8.0.6 and spectral means*, 30<sup>TH</sup> European Congress of Molecular Spectroscopy, 29 august – 3 septembrie **2010**, Florence (Italy).
15. Mihaela Avădanei, **Mihaela Dulcescu**, Mihaela Moise, Valeriu Șunel, Lenuța Profire, D. Dorohoi, *Mathematic Modeling to Optimize the Obtaining Process of New Xanthine Derivatives*, The 4-rd National Conference of Applied Physics 19-20 November **2010**, Iași.