

**Facultatea de Chimie și
Inginerie Chimică, Catedra de
Chimie Organică
Universitatea „Babeș-Bolyai”
Cluj-Napoca, 400028
ROMANIA**



SINTEZA, ANALIZA STRUCTURALĂ ȘI PROPRIETĂȚILE UNOR NOI COMPUȘI CU CICLURI HEXAATOMICE SATURATE

Rezumat teză

ALIN-GRIG MIHIȘ

Președinte comisie:	Conf. Dr. Cornelia Majdik	Univ. „Babeș-Bolyai” Cluj-Napoca
Coordonator științific:	Prof. Dr. Ion Grosu	Univ. „Babeș-Bolyai” Cluj-Napoca
Referenți:	Prof. Dr. Ing. Carol Csunderlik	Univ. „Politehnica” Timișoara
	Prof. Dr. Valentin Zaharia	Univ. de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
	Conf. Dr. Ing. Luminița David	Univ. „Babeș-Bolyai” Cluj-Napoca

Cluj-Napoca

2010

CUPRINS

Introducere	3
PARTEA I. Perhidro-diazine – date din literatură	4
I.1. Generalități	4
I.2. Derivați ai tetrahidro–1,2–diazinei și perhidro–1,2–diazinei	7
I.2.1. Sinteză	7
I.2.2. Analiza structurală și stereochemie	13
I.2.3. Reactivitate și utilizări	15
I.3. Derivați ai perhidro – 1,3 – diazinei	17
I.3.1. Sinteză	17
I.3.2. Analiza structurală și stereochemie	24
I.3.3. Reactivitate și utilizări	33
I.4. Derivați ai perhidro – 1,4 – diazinei	36
I.4.1. Sinteză	36
I.4.2. Analiza structurală și stereochemie	39
I.4.3. Reactivitate și utilizări	44
I.5. Bibliografie	48
PARTEA II. Sinteza, analiza structurală și proprietățile unor noi derivați 1,3-dioxanici substituiți în pozițiile 2, 5	52
II.1. Generalități	52
II.2. Derivați 1,3-dioxanici ai aldehydei tereftalice	57
II.2.1. Introducere	57
II.2.2. Sinteză	59
II.2.3. Analiza structurală și stereochemia	60
II.3. Derivați 5-metil-2,2-disubstituiți ai 1,3-dioxanului	70
II.3.1. Introducere	70
II.3.2. Sinteză	71
II.3.3. Analiza structurală și stereochemia	71

II.4. Derivați 5,5-Bis(bromometil) 2-substituiți ai 1,3-dioxanului	74
II.4.1. Introducere	74
II.4.2. Sinteza	74
II.4.3. Analiza structurală și stereochimia	75
PARTEA III. Compuși spiranici 1,3-dioxanici	87
III.1. Introducere	87
III.2. Sinteza	92
III.3. Analiza structurală și stereochimia	92
PARTEA IV. Compuși spiranici cu heterocicluri diferite	113
IV.1. Date din literatură	113
IV.2. Compuși țintă – strategii de obținere	115
IV.3. Intermediari	119
IV.4. Analiza structurală și stereochimia	120
PARTEA V. Partea experimentală	134
V.1. Indicații generale	134
V.2. Sinteza compușilor 1,3-dioxanici de la aldehida tereftalică	135
V.3. Sinteza 2,2-difenil-5-metil-1,3-dioxanului (24)	139
V.4. Sinteza derivaților 5,5-Bis(bromometil) 2-substituiți ai 1,3-dioxanului	140
V.5. Sinteza compușilor spiranici 1,3-dioxanici	144
V.6. Sinteza intermediarilor pentru compușii spiranici cu heterocicluri diferite	147
PARTEA VI. Concluzii	153
PARTEA VII. Bibliografie	155
Anexa I: Detalii ale analizei de difracție de raze X ale compusului 17	158
Anexa II: Lista compușilor sintetizați noi	159
Anexa III: Lista articolelor publicate	161

CUVINTE-CHEIE:

Perhidro-diazine, 1,3-dioxani, acetalizare, structuri anancomerice, spiro-1,3-dioxani, diastereotopicitate, chiralitate axială, RMN temperatură variabilă, ditioacetați 1,3-dioxanici, spirani dioxaditanici .

INTRODUCERE

Studiul compușilor heterociclici saturați este un domeniu de cercetare care a cunoscut o dezvoltare continuă în ultimii ani, compușii din această clasă având aplicații practice în industria chimică, medicină, știința materialelor, industria farmaceutică, nanotehnologie sau industria alimentară.

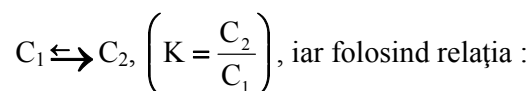
În cadrul compușilor heterociclici un loc important îl ocupă 1,3-dioxanii și perhidro-diazinele, datorită sintezei lor relativ ușoare și existenței a nenumărate metode pentru prepararea lor. În spectrele RMN ale acestor compuși semnalele sunt destul de bine separate datorită efectului dezecranant al atomilor de oxigen sau azot, dar și din cauza poziției heteroatomilor în cadrul moleculei.

Rezultatele activității de cercetare prezentate în teza de doctorat sunt structurate în patru părți principale. În prima parte sunt incluse informațiile din literatură referitoare la perhidro-diazine, denumite și diazaciclohexani, grupate după următoarele teme: sinteza, stereochemia, reactivitatea și utilizările. Partea a doua conține contribuții originale în domeniul sintezei și analizei structurale a derivaților 1,3-dioxanici ai aldehidei tereftalice, ai derivaților 1,3-dioxanici 5-metil-2,2-disubstituiți și ai unor derivați 5,5-Bis(bromometil) 2-substituiți ai 1,3-dioxanului. În partea a treia este descrisă sinteza, analiza structurală și proprietățile unor noi compuși spiranici 1,3-dioxanici, iar partea a patra cuprinde sinteza, stereochemia și proprietățile unor intermediari pentru sinteza de compuși spiranici cu heterocicluri diferite sau cu heteroatomi diferiți.

PARTEA II. SINTEZA, ANALIZA STRUCTURALĂ ȘI PROPRIETĂȚILE UNOR NOI DERIVAȚI 1,3- DIOXANICI SUBSTITUIȚI ÎN POZIȚIILE 2, 5

II.1. Generalități

Analiza conformațională ¹ urmărește determinarea stabilității relative a conformerilor și determinarea relației funcționale dintre conformații și proprietățile fizice și chimice. La studierea echilibrului dintre două conformații ale aceluiași compus, valoarea constantei de echilibru K este folosită pentru calcularea proporției conformerului majoritar.



$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

se calculează **entalpia liberă conformațională**, care reprezintă diferența de entalpie liberă dintre o anumită conformație față de conformația cu entalpia liberă minimă (conformerul de energie minimă). ^{1,2}

Spectroscopia RMN se utilizează pentru studierea ³ echilibrelor conformaționale. Un conformer trebuie să existe (fără a se transforma într-un alt conformer) o perioadă mai lungă de 0,1 secunde pentru a da semnale distincte în spectrul RMN. Dacă timpul de rezidență este mai mic de 0,1 secunde se obțin semnale la o valoare medie a deplasărilor chimice pentru conformerii care trec rapid unul în celălalt.

În cazul unor protoni vicinali (legați de atomi de carbon vecini în cadrul moleculei) constanta de cuplaj depinde de unghiul diedru format de legături. Ecuația lui Karplus ^{2,4} permite calculul acestei constante *J* pornind de la unghiul diedru θ din fragmentul CH-CH : $J = A \cdot \cos^2 \theta$

Constanta A are valoarea de 8,5 Hz pentru unghiurile mai mici decât 90° și 9,5 Hz dacă este mai mare decât 90°. Așadar, o constantă de cuplaj vicinal în orientare *trans* are o valoare mai ridicată decât în cazul unui cuplaj vicinal în *gauche*, întrucât $\theta = 180^\circ$ față de $\theta = 60^\circ$, de

¹ Mager, S. ; Grosu, I.; David, L.; *Stereochimia compușilor organici*; Editura Dacia: Cluj-Napoca, 2006; pp 12-42, 284-291, 434-447.

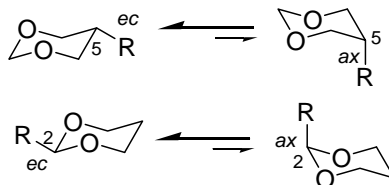
² Mager, S.; *Analiză structurală organică*; Editura Științifică și Enciclopedică: București, 1979; pp 69-71, 148-151.

³ Grosu, I.; Mager, S.; Plé, G.; Dărăbanțu, M.; *Aplicații ale RMN în analiza structurală organică*; Editura Cluj University Press: Cluj-Napoca, 1996; pp. 22-23, 67-68; 74-80.

⁴ Riddell, F. G.; *The Conformational Analysis of Heterocyclic Compounds*; Academic Press: New York, 1980; pp 34-35.

aceea cuplajele vicinale *axial-axiale* au constante de cuplaj de 8-15 Hz, iar cele *ecuatorial-ecuatoriale* sau *ecuatorial-axiale* au valori între 0-6 Hz.

1,3-Dioxanul este heterociclul care se obține ușor prin sinteză, iar spectrele RMN se pot interpreta cu ușurință ca urmare a efectului atomilor de oxigen, care separă atomii de carbon și produc și o dezecranare semnificativă.¹



Schema 4

Entalpiile libere conformaționale⁵ ale unor substituenți sunt pozitive dacă este mai stabil conformerul *ecuatorial*, respectiv negative dacă conformerul *axial* este favorizat.

II.2. Derivați 1,3-dioxanici ai aldehidei tereftalice

II.2.1. Introducere

Numeroase lucrări^{6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16} au ca subiect studiul stereochemiei 1,3-dioxanilor, realizat prin diferite metode fizice, dintre cele mai importante sunt spectroscopia RMN și difracția de raze X. Astfel s-a determinat că entalpiile libere conformaționale ale grupărilor aril din poziția 2 sunt de peste 3 kcal/mol, ceea ce determină preferința acestor grupări pentru orientarea *ecuatorială* în cadrul ciclului 1,3-dioxanic. Ca urmare acești substituenți pot fi utilizați ca grupări anancomerizante, care deplasează echilibrul conformațional spre diastereoizomerul cu

⁵ Eliel, E. L.; Willen, S. H.; *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley & Sons, Ltd.: New York, 1994; pp 740-754

⁶ Anteunis, M. J. O.; Tavernier, D.; Borremans, F.; *Heterocycles*, **1976**, *4*, 293-371.

⁷ Nader, F. W.; Eliel, E. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3050-3055.

⁸ Bailey, W. F.; Eliel, E. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1798-1806.

⁹ Mager, S.; Grosu, I.; Horn, M.; Hopârtean, I.; Dărăbanțu, M.; Pușcaș, C.; Kovacs, D.; Plé, G.; *Roumanian Chemical Quarterly Reviews*, **1995**, *3*, 201-228.

¹⁰ Grosu, I.; Camacho, B.; Toscano, A.; Plé, G.; Mager, S.; Martinez, R.; Gavino, R. R.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 775-781.

¹¹ Socaci, C.; Grosu, I.; Plé, G.; Zwanziger, H. W.; Mesaroș, E.; Mărginean, D.; Mager, S.; *Heterocyclic Commun.* **2000**, *6*, 219-224.

¹² Pop, M.; Grosu, I.; Plé, G.; Mager, S.; Muntean, L.; Mărginean, D.; Dincă, N.; *Heterocyclic Commun.* **2002**, *8*, 35-38.

¹³ Grosu, I.; Muntean, L.; Toupet, L.; Plé, G.; Pop, M.; Balog, M.; Mager, S.; Bogdan, E.; *Monatsh. Chem.* **2002**, *133*, 631-641.

¹⁴ Liu, J.; Hu, X. M.; Xu, H. S.; *Chinese Chem. Lett.* **1999**, *10*, 199-200.

¹⁵ Florian, M. C.; Circu, M.; Toupet, L.; Terec, A.; Grosu, I.; Ramondenc, Y.; Dinca, N.; Plé, G.; *Cent. Eur. J. Chem.* **2006**, *4*, 808-821.

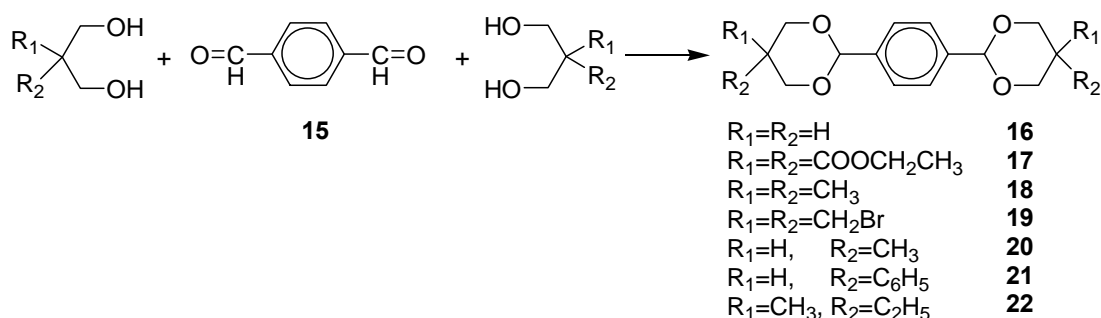
¹⁶ Balog, M.; Grosu, I.; Plé, G.; Ramondenc, Y.; Condamine, E.; Varga, R. A.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1337-1345.

gruparea respectivă *ecuatorială*.^{6-9, 17,18}

II.2.2. Sinteza

Prin reacția dintre 1,4-benzendicarbaldehidă (**15**), denumită și *para*-ftaldialdehidă sau tereftaldialdehidă, și 1,3-propandioli substituiți s-au obținut derivații 1,3-dioxanici noi **16** – **22** (Schema 9).¹⁹

Compușii **16** – **19** sunt diastereoizomeri unici,¹⁹ în timp ce compușii **20** – **22** pot prezenta mai mulți izomeri configuraționali.



Schema 9

II.2.3. Analiza structurală și stereochimia

Compușii **16-19** prezintă structuri anancomerice, conformația preferențială fiind cea cu gruparea *para*-fenilen în orientare *ecuatorială*, aceasta fiind un „holding group”, fapt confirmat de structura moleculară a compusului **17**, determinată prin difracție de raze X pe monocristal, dar și de investigațiile RMN efectuate pentru compușii **16-22**.

Diagrama ORTEP a compusului **17** (Figura 1) arată orientarea *ecuatorială* a grupării aromatice față de ambele heterocicluri și preferința nucleului benzenic pentru un aranjament apropiat de rotamerul ortogonal ideal.

¹⁷ Grosu, I.; Mager, S.; Plé, G.; Plé, N.; Toscano, A.; Mesaroș, E.; Martinez, R.; *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 2371-2377.

¹⁸ Grosu, I.; Mager, S.; Mesaroș, E.; Plé, G.; *Heterocyclic Commun.*, **1998**, 4, 53-58.

¹⁹ Grosu, I.; Mager, S.; Toupet, L.; Plé, G.; Mesaroș, E.; **Mihiș, A.**; *Acta Chem. Scand.* **1998**, 52, 366-371.

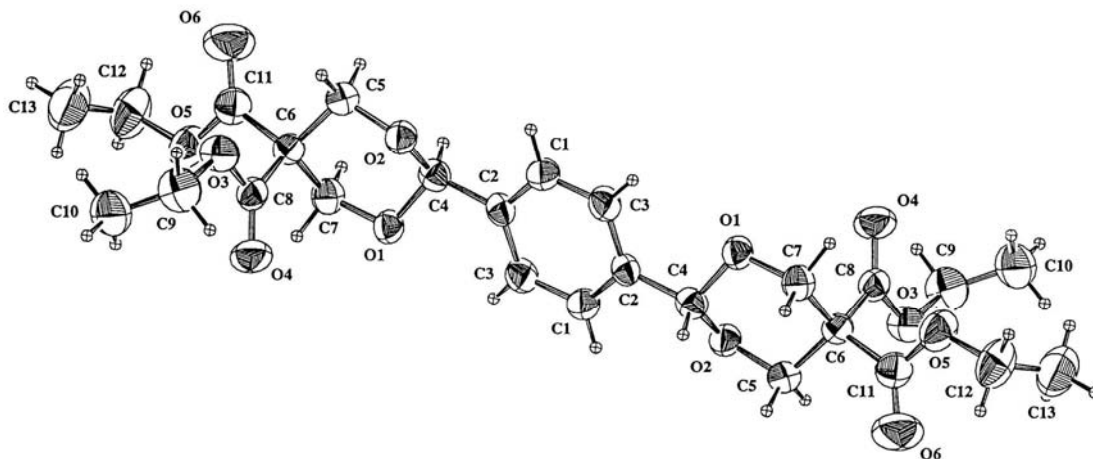


Figura 1. Diagrama ORTEP a compusului 17

Există o mică deviere a planului ciclului aromatic de la orientarea ideală ortogonală, unghiurile dintre planele de referință ale inelelor 1,3-dioxanice (P_1 : $C^4C^6C^8C^{11}$; P_2 : $C^{4a}C^{6a}C^{8a}C^{11a}$) și planul ciclului aromatic (P : $C^{1-3}C^{1a-3a}$) au fost calculate, astfel $P/P_1=99,3^\circ$; $P_2/P_1=0^\circ$. Pornind de la datele din Tabelul 3, se poate observa că structura heterociclurilor este foarte apropiată de conformația *scaun* ideală. Cele două inele 1,3-dioxanice au în stare solidă o orientare în „*anti*”, cauzată de dispunerea protonilor *axiali* din pozițiile 2 și 2', care sunt localizați pe fețele opuse ale inelului aromatic, considerat, în acest caz, ca și plan de referință.

Spectrele RMN ale compușilor 16-22 (Tabelul 4) prezintă semnale diferite pentru protonii *axiali* și *ecuatoriali* din pozițiile 4(4') și 6(6'), precum și pentru protonii și atomii de carbon ai grupărilor identice localizate în pozițiile 5 și 5' (pentru compușii 17-19).

Tabel 4. Datele RMN semnificative (δ) pentru compușii 16-22.

Compusul	Pozițiile 2(2')	Pozițiile 4(4'), 6(6')		$\Delta(ec-ax)$
		<i>Ecuatorial</i>	<i>Axial</i>	
16	5,30	3,87	3,43	0,44
17	5,18	5,04	3,95	1,09
18	5,25	3,52	3,25	0,27
19	5,41	4,24	3,84	0,4
20 (diastereoizomerul I)	5,27	3,89	3,08	0,81
21 (diastereoizomerul I)	5,41	4,15	3,68	0,47
22 (ciclurile A)	(5,259, 5,268)	3,610, 3,614	3,280	0,33
22 (ciclurile B)	(5,283, 5,292)	3,702, 3,698	3,22	0,47-0,48

Spectrul ^1H RMN al compusului **17** la 400 MHz, în benzen deuterat (Figura 2, Tabelul 4) arată semnale unice, nediferențiate pentru protonii celor două heterocicluri. Atribuirea semnalelor s-a efectuat utilizând spectrul bidimensional COSY al compusului **17**.

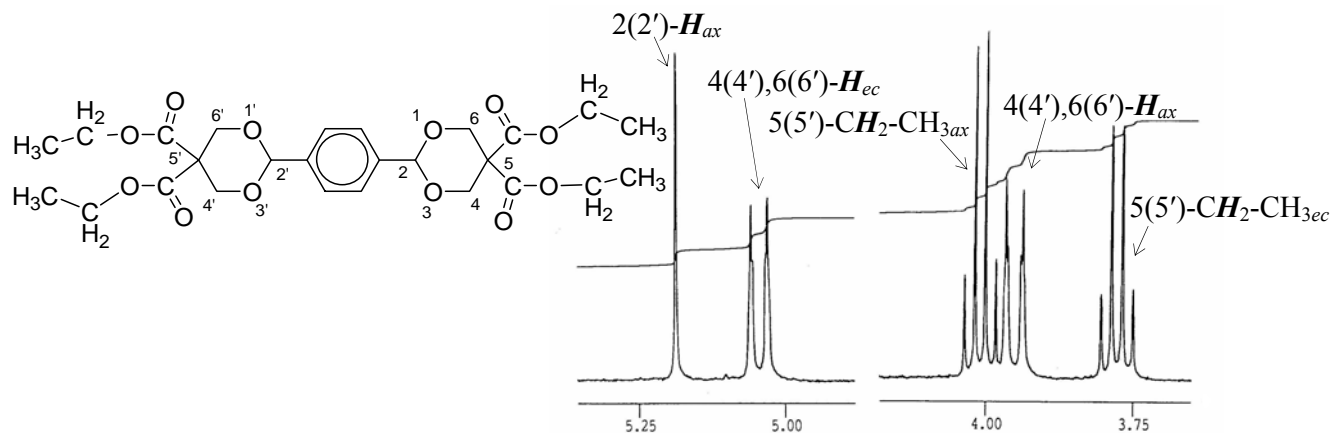


Figura 2. Spectrul ^1H RMN (C_6D_6 , 400 MHz) (fragment) al compusului **17**

Protonii *axiali* din pozițiile 2 și 2' generează un singlet ($\delta=5,18$ ppm), protonii *ecuatoriali* din pozițiile 4(4') și 6(6') prezintă un dublet dezecranat $\delta_{4(4'), 6(6')_{ec}}=5,04$ ppm, în timp ce protonii *axiali* din aceleași poziții au ca semnal un alt dublet $\delta_{4(4'), 6(6')_{ax}}=3,95$ ppm. Diferența în deplasările chimice între semnalele protonilor grupărilor etiloxicarbonil *axiale* și *ecuatoriale* este în concordanță cu datele raportate în literatură^{20,21,22} pentru compușii 1,3-dioxanici anancomerici cu grupări ester *axiale* și *ecuatoriale* în poziția 5 a ciclului 1,3-dioxanic. Astfel, pentru protonii metilenici din grupările etiloxicarbonil se înregistrează în spectrul ^1H RMN două cuartete $\delta_{\text{-CH}_2\text{-ax}}=4,01$ ppm, $\delta_{\text{-CH}_2\text{-ec}}=3,77$ ppm, deci $\Delta\delta_{ax-ec}=0,24$ ppm, conform Figurii 2.

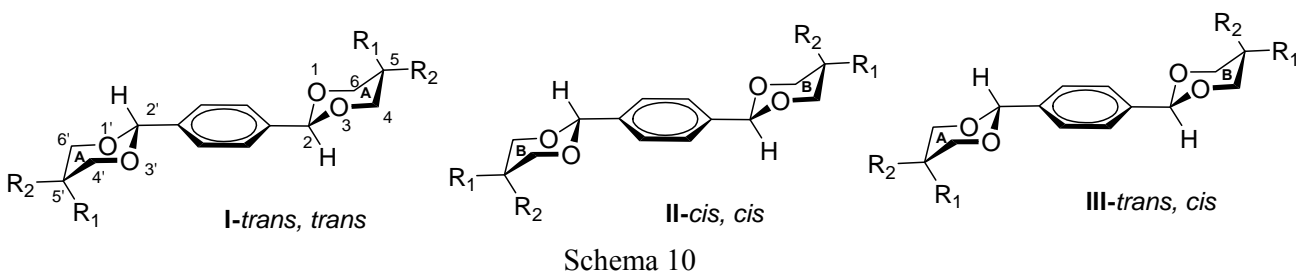
Compușii **20-22** de asemenea au structuri anancomerice, gruparea benzenică având orientare *ecuatorială* față de ambele cicluri 1,3-dioxanice. Însă substituenții din pozițiile 5 și 5' pot avea orientări *axiale* sau *ecuatoriale* fiind posibili trei diastereoizomeri (Schema 10). Acești diastereoizomeri sunt determinați de dispunerile în *trans* sau *cis* ale substituenților din pozițiile 5(5') și ale inelului aromatic din poziția 2(2'). Astfel, diastereoizomerul în care grupările de referință din poziția 5(5') notate cu R_2 și substituentul aromatic din poziția 2(2') sunt în *trans* pentru de ambele cicluri 1,3-dioxanice este notat cu **I**. Diastereoizomerul în care R_2 și gruparea fenilen sunt în *cis* față de ambele heterocicluri este notat cu **II**, iar cel cu o configurație *cis* pentru substituenții aparținând unuia din inelele 1,3-dioxanice și *trans* pentru celălalt inel 1,3-dioxanic

²⁰ Grosu, I.; Plé, G.; Mager, S.; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2659-2672.

²¹ Grosu, I.; Mager, S.; Plé, G.; Martinez, R.; Muntean, L.; Mesaroș, E.; *Heterocycles* **1995**, *41*, 2233-2244.

²² Grosu, I.; Mager, S.; Plé, G.; Muntean, L.; Schirger, I.; *Heterocyclic Commun.* **1996**, *2*, 423-430.

este notat cu **III**. Gruparea de referință este metil pentru compusul **20**, fenil pentru **21**, etil pentru **22**.



La sinteza derivaților **20** și **21** se obține un amestec de diastereoizomeri **I** și **III** al căror raport molar a fost calculat din integralele semnalelor specifice fiecărui diastereoizomer. Pentru compusul **20** se obține 85 % diastereoizomer **I**, iar pentru **21** circa 70 %, în acord cu preferința pentru orientarea *ecuatorială* determinată de entalpiile libere conformaționale (valorile „A”) care sunt $\Delta G^0_{Me}=0,80-0,89$ kcal/mol, iar $\Delta G^0_{Ph}=1,03$ kcal/mol.

Din valorile constantelor de cuplaj ⁶ ale protonului din poziția 5(5') s-a determinat orientarea *axială* sau *ecuatorială* a substituenților din această poziție. Dacă protonul din poziția 5 (5') are poziție *ecuatorială*, poate să prezinte un cuplaj mic cu protonii vicinali *ecuatoriali* și *axiali* din pozițiile 4(4') și 6(6'), iar dacă este *axial*, constanta de cuplaj cu protonul vicinal *axial* are valori ridicate.

Pentru compusul **22** (denumit 1,4-Bis(5-etil-5-metil-1,3-dioxan-2-il)benzen) diferența între entalpiile libere conformaționale ale grupărilor metil și etil aflate în pozițiile 5(5') ale ciclului 1,3-dioxanic este nesemnificativă, respectiv $\Delta G^0_{Me}=0,80-0,89$ kcal/mol, $\Delta G^0_{Et}=0,75-0,81$ kcal/mol, de aceea prin sinteză rezultă toți cei trei diastereoizomeri posibili. Raportul lor este conform unor reguli statistice : **I** : **II** : **III** = 1:1:2, întrucât probabilitatea de obținere a diastereoizomerului **III** este dublă față de ceilalți diastereoizomeri.^{6,19}

Spectrul ¹H RMN al compusului **22** în C₆D₆ la 400 MHz, (Figura 4 și Tabelul 5) relevă existența pentru protonii din poziția 2 și 2' a patru singleți cu intensități relativ similare. Protonul din poziția 2 este echivalent magnetic cu protonul din poziția 2' în cazul diastereoizomerilor **I** și **II**, dar aceștia sunt neechivalenți pentru diastereoizomerul **III**. Intensități similare pentru cele patru semnale se pot obține numai dacă populația diastereoizomerului **III** este dublă față de populația diastereoizomerului **I**, ultimul în aceeași proporție cu diastereoizomerul **II**, deoarece entalpiile lor conformaționale sunt similare. Din păcate, pentru toți diastereoizomerii semnalele în spectrul ¹H RMN sunt suprapuse, caracterizarea lor completă nefiind posibilă. Se observă totuși două seturi de semnale cu intensități apropiate, primul set de semnale aparținând inelelor

(notate cu „A”), de care sunt legate grupări etil *ecuatoriale*. Inelele „A” sunt cele două heterocicluri de la diastereoizomerul **I** și un ciclu 1,3-dioxanic al diastereoizomerului **III**. Protonii inelelor notate „B” dau al doilea set de semnale, aceste inele au grupările etil cu orientare *axială* și sunt ciclurile 1,3-dioxanice ale diastereoizomerului **II** și celălalt heterociclu aparținând diastereoizomerului **III** (Schema 10, Tabelul 5).

Atribuirea semnalelor pentru grupările din pozițiile 5(5') s-a făcut luând în considerare dezecranarea mai pronunțată a protonilor din grupările *axiale* față de cele *ecuatoriale* : pentru gruparea etil $\Delta\delta(-\text{CH}_2-)_{ax-ec}=1,01$ ppm și $\Delta\delta(-\text{CH}_3)_{ax-ec}=0,23$ ppm, iar pentru gruparea metil $\Delta\delta(-\text{CH}_3)_{ax-ec}=0,89$ ppm.¹⁹

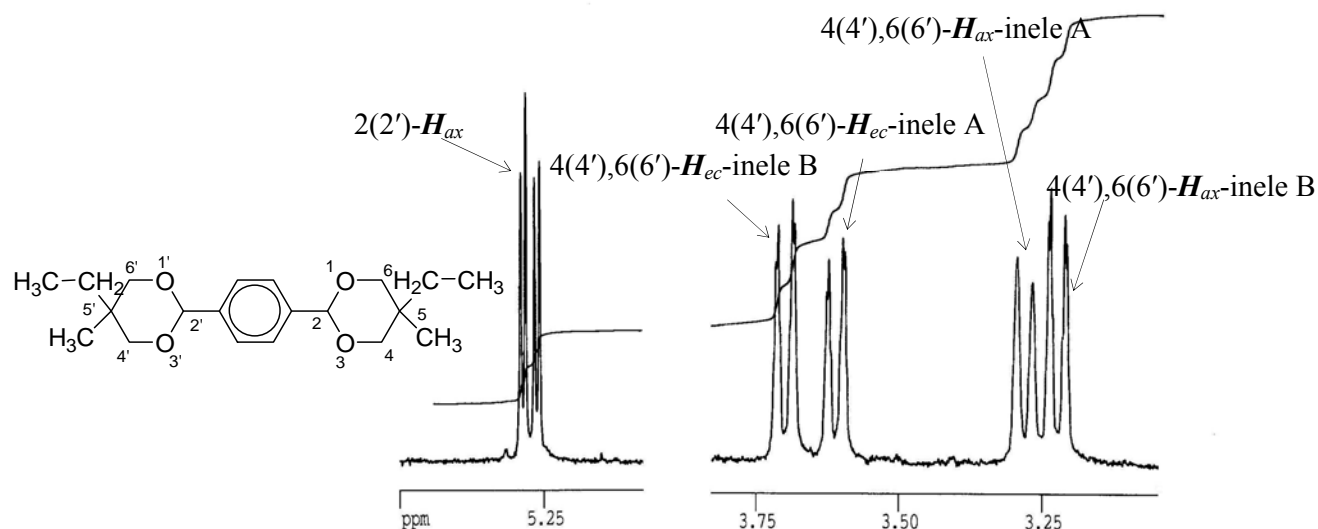


Figura 4. Fragment din spectrul ^1H RMN în C_6D_6 la 400 MHz al compusului **22**

Tabel 5 Deplasările chimice δ (ppm) pentru grupările din pozițiile 5(5') ale inelelor 1,3-dioxanice pentru compusul **22**

Inelele	Etil				Metil	
	$-\text{CH}_2-(ec)$	$-\text{CH}_2-(ax)$	$-\text{CH}_3(ec)$	$-\text{CH}_3(ax)$	<i>ecuatorial</i>	<i>axial</i>
A	0,71	-	0,529, 0,532	-	-	1,17
B	-	1,72	-	0,757, 0,762	0,276, 0,280	-

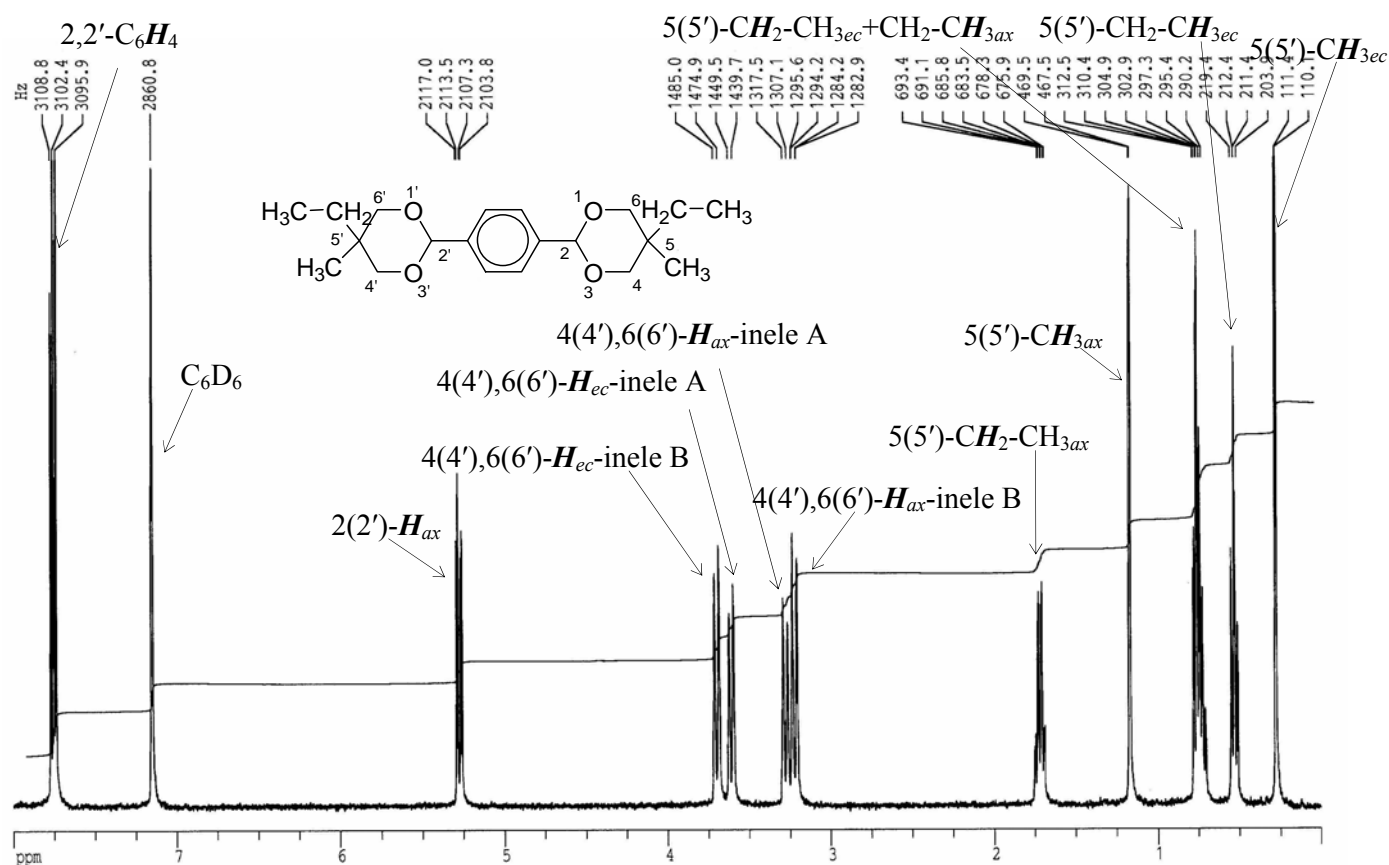


Figura 5. Spectrul ^1H RMN în C_6D_6 la 400 MHz al compusului **22**

Atribuirea semnalelor generate prin rezonanța protonilor din pozițiile 4(4') și 6(6') pentru cele două tipuri de inele (inelele A și B) s-a realizat folosind experimentele bazate pe efectul Overhauser nuclear. Iradierea singletului protonilor grupării metil *axiale* ($\delta=1,17$ ppm) a arătat în spectrul de diferență bazat pe efectul Overhauser nuclear (NOEDiff.) o influență semnificativă asupra dubletului de la $\delta=3,61$ ppm (protonii din pozițiile 4(4') și 6(6') *ecuatoriali* ai inelelor A), în timp ce iradierea singletului generat de protonii grupării metil *ecuatoriali* ($\delta=0,28$ ppm) a arătat în spectrul NOEDiff. o influență asupra dubleților protonilor din pozițiile 4(4') și 6(6') *ecuatoriali* și *axiali* ai inelelor B ($\delta_{ec}=3,70$ ppm, $\delta_{ax}=3,22$ ppm) (Tabelul 5). Influența mai ridicată a efectului Overhauser nuclear asupra dubletului mai ecranat confirmă orientarea *axială* a protonilor asociați acestui semnal. Poziția *ecuatorială* a protonilor din dubletul mai dezecranat, aparținând inelelor B ($\delta=3,70$ ppm) a fost confirmată prin iradierea cuartetului aparținând protonilor metilenici ($\delta=1,72$ ppm) ai grupării etil *axiale* (inelele B). Când s-a înregistrat spectrul NOEDiff. s-a observat o influență semnificativă numai asupra dubletului protonilor *ecuatoriali* ($\delta=3,70$ ppm) din pozițiile 4(4') și 6(6') ale inelelor B.

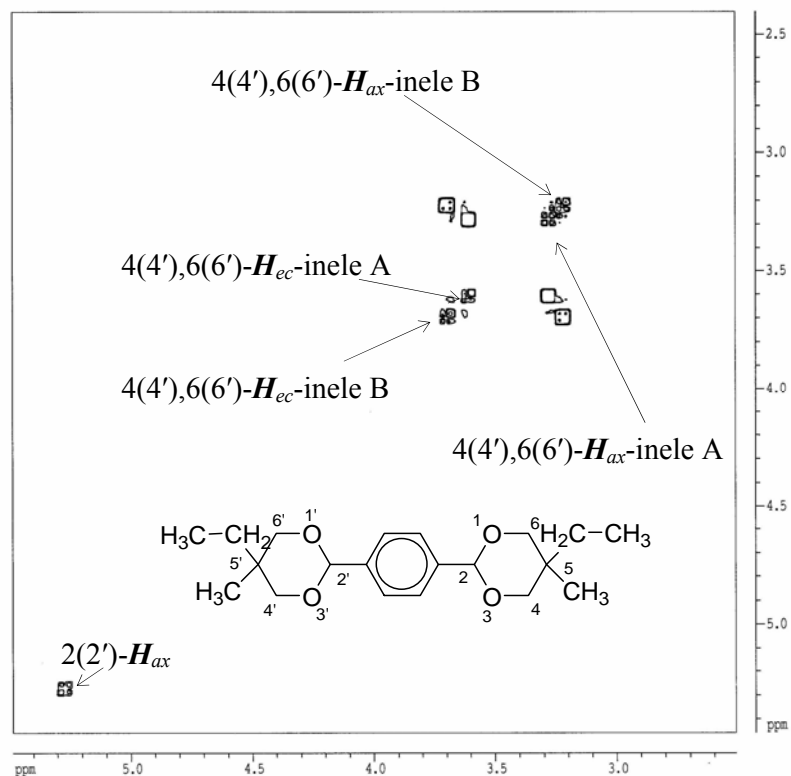
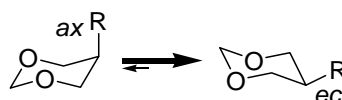


Figura 8. Spectrul COSY al compusului **22** în C_6D_6 la 400 MHz, detaliu pentru protonii *axiali* și *ecuatoriali* din pozițiile 4(4'), 6(6')

II.3. Derivați 5-metil-2,2-disubstituiți ai 1,3-dioxanului

II.3.1. Introducere

Compușii 5-alkil-1,3-dioxanici (monosubstituiți în poziția 5) au structuri anancomerice, deși entalpia liberă conformațională pentru gruparea din poziția 5 este mult mai mică decât în cazul în care substituentul ar fi în poziția 2, spre exemplu pentru gruparea metil $\Delta G^0_{Me(\text{poziția } 2)} = 3,98$ kcal/mol, iar $\Delta G^0_{Me(\text{poziția } 5)} = 0,83$ kcal/mol. Cu toate acestea echilibrele conformaționale sunt deplasate predominant spre conformerul în care substituentul din poziția 5 prezintă orientare *ecuatorială* (Schema 11).²³

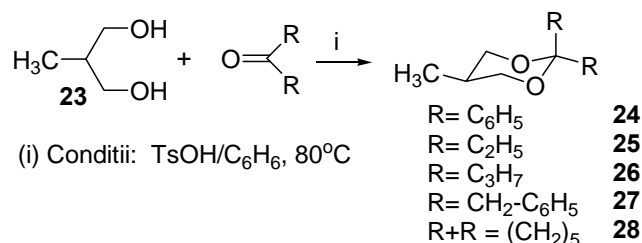


Schema 11

²³ Muntean, L.; Turos, G.; Socaci, C.; Grosu, I.; Mager, S.; **Mihiș, A.**; *Stud. Univ. "Babeș-Bolyai", Chemia* **2000**, 45, 55-60.

II.3.2. Sinteza

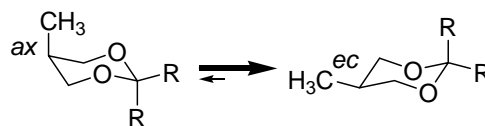
S-a sintetizat un nou compus 1,3-dioxanic (**24**) care face parte din seria compușilor 1,3-dioxanici **25-28** prin reacția de cetalizare (condensare) dintre 2-metil-1,3-propandiol (**23**) și cetone simetrice (Schema 12).²³



Schema 12

II.3.3. Analiza structurală și stereochimia

Compușii analizați au structură anancomerică, echilibrul conformațional fiind deplasat spre conformația în care gruparea metil din poziția 5 are orientare *ecuatorială* (Schema 13).



Schema 13

Spectrele acestor compuși (**24-28**) prezintă semnale diferite pentru protonii *axiali* și *ecuatoriali* din pozițiile 4 și 6, dar și pentru grupările alchil din poziția 2, identice constitutiv, dar neechivalente din punct de vedere magnetic (Tabelul 6).

Tabel 6. Deplasările chimice δ (ppm) semnificative din spectrele ¹H RMN și ¹³C RMN ale compușilor **24-28**.

Compus	¹ H RMN				¹³ C RMN		
	4,6-H(ax)	4,6-H(ec)	5-CH ₃	C2	C4,6	C5	5-CH ₃
24	3,42	3,77	0,31	-	67,72	29,57	13,01
25	3,22	3,59	0,44	100,59	65,56	23,18	13,28
26	3,28	3,60	0,47	100,16	65,61	29,43	13,35
27	3,69	3,95	0,78	100,17	66,01	28,94	13,27
28	3,59	3,25	0,44	97,12	64,96	29,32	12,88

În spectrul ¹H RMN în C₆D₆ la 300 MHz al 2,2-difenil-5-metil-1,3-dioxanului (**24**) există un dublet la $\delta=0,31$ ppm pentru gruparea metil *ecuatorială* din poziția 5, având constanta de

cuplaj vicinală $^3J_{(5\text{CH}_3\text{ec}-5\text{Hax})} = 6,6$ Hz (Figura 10). Protonul *axial* din poziția 5 are ca semnal un multiplu la $\delta = 1,81$ ppm, iar protonii din pozițiile 4 și 6 dau un pseudotriplet (dublet de dublete suprapus) la $\delta_{4(6)\text{ax}} = 3,42$ ppm, cu constantele de cuplaj geminală și vicinală egale, $^2J_{4(6)\text{ax}-4(6)\text{ec}} = ^3J_{4(6)\text{ax}-5\text{Hax}} = 11,3$ Hz pentru protonii *axiali*, și respectiv un dublet de dublete la $\delta_{4(6)\text{ec}} = 3,77$ ppm pentru protonii *ecuatoriali*, cu constantele de cuplaj $^2J_{4(6)\text{ec}-4(6)\text{ax}} = 11,3$ Hz și $^3J_{4(6)\text{ec}-5\text{Hax}} = 4,2$ Hz.

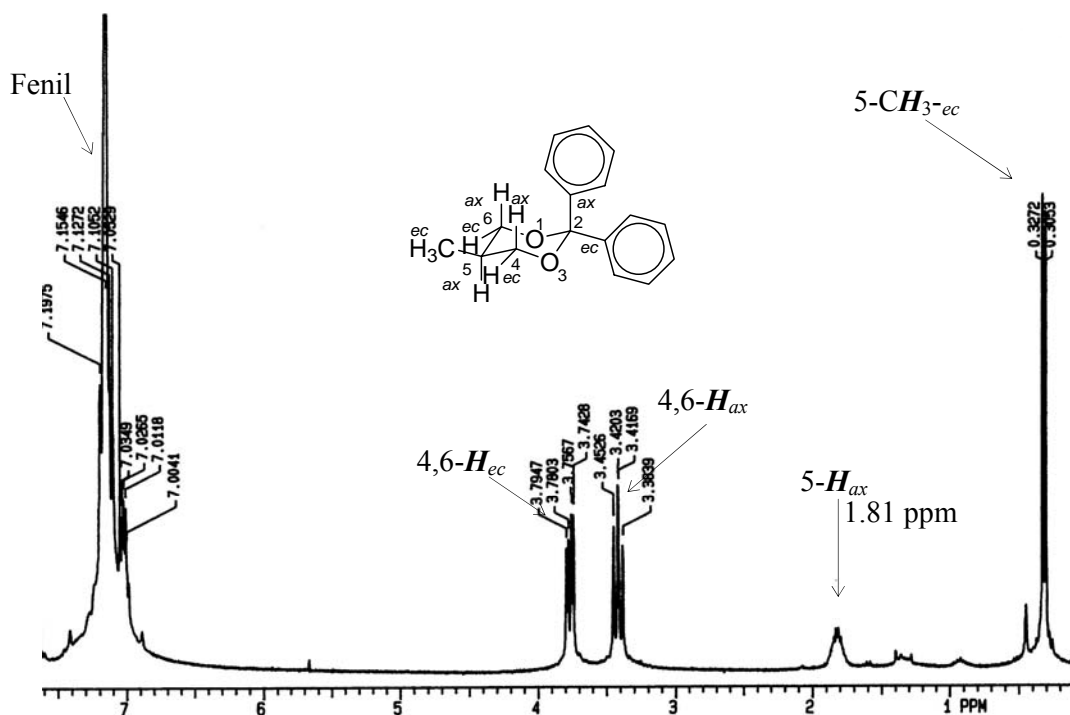


Figura 10. Spectrul ^1H RMN al compusului **24** în C_6D_6 la 300 MHz

II.4. Derivați 5,5-Bis(bromometil) 2-substituiți ai 1,3-dioxanului

II.4.1. Introducere

Compușii 1,3-dioxanici cu grupări bromometil se utilizează la sinteza de sulfuri ciclice care au aplicații în nanotehnologii ca și adsorbenți pe suprafețe de aur sau pe aur coloidal^{24,25}. Derivații 5,5-Bis(bromometil) 2-substituiți ai 1,3-dioxanului sunt sintetizați prin reacția de acetalizare (cetalizare) catalizată de acidul *para*-toluensulfonic dintre compuși carbonilici și 2,2-bis(bromometil)-1,3-propandiol.²⁶

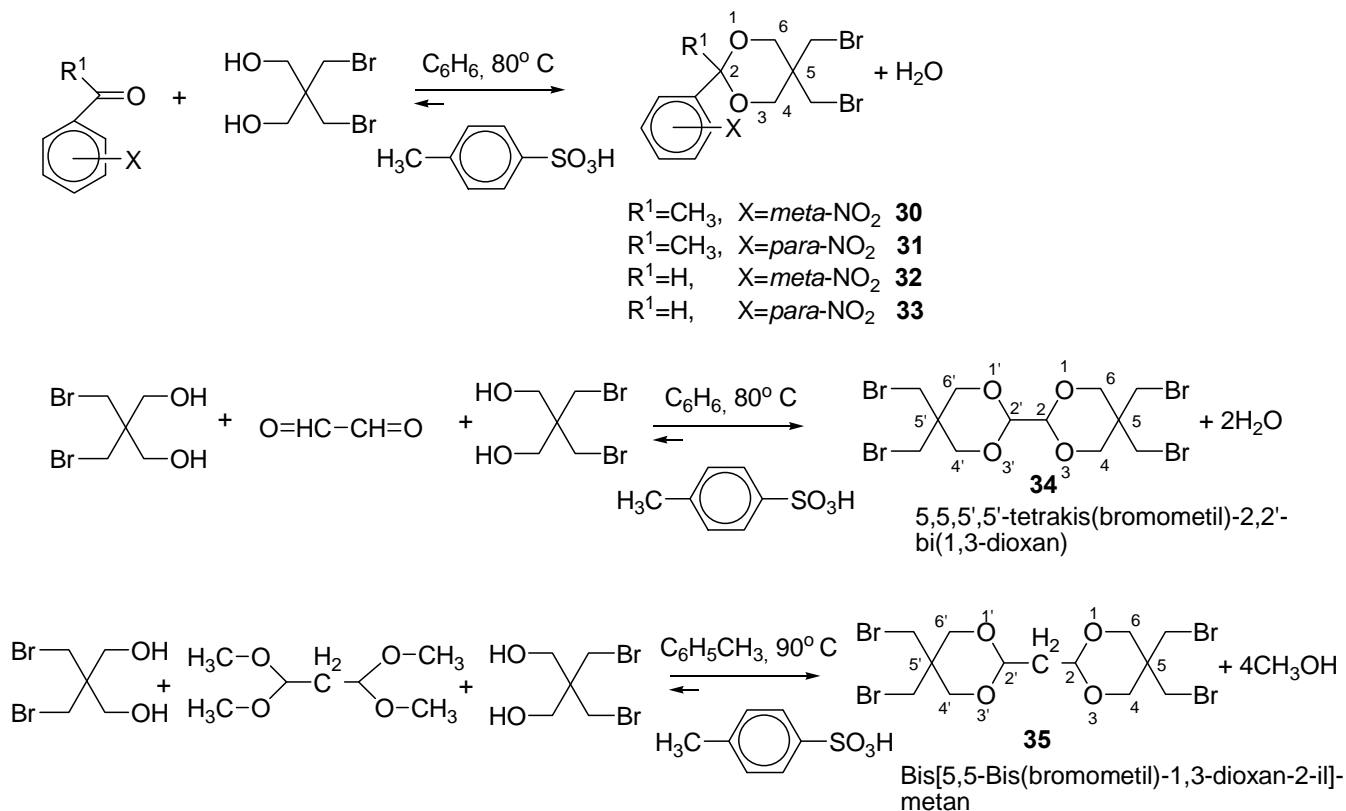
²⁴ Nuzzo, R. G.; Allara, D. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4481-4483.

²⁵ Herranz, M. A.; Yu, L.; Martin, N.; Echegoyen, L.; *J. Org. Chem.*, **2001**, *68*, 8379-8385.

²⁶ Gropeanu, R.; Woiczehowski-Pop, A.; Țințaș, M.; Turdean, R.; Grosu, I. *Stud. Univ. Babeș-Bolyai, Chem.* **2005**, *50*, 247-252.

II.4.2. Sinteza

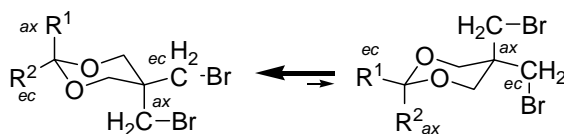
Au fost sintetizați noi compuși 1,3-dioxanici substituiți cu grupări bromometil (**30-35**) prin reacția dintre compuși carbonilici și 2,2-bis(bromometil)-1,3-propandiol (Schema 15), care au fost purificați prin recristalizare din metanol sau etanol.



Schema 15

II.4.3. Analiza structurală și stereochimia

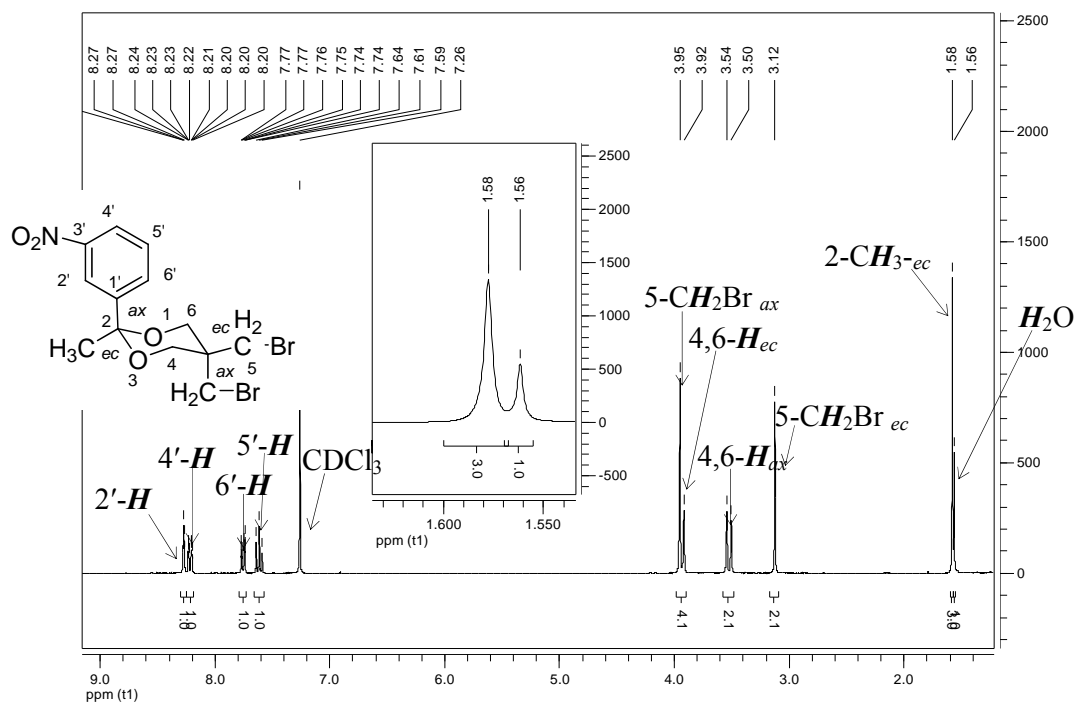
Compușii analizați **30 – 35** sunt anancomerici, echilibrul conformațional fiind deplasat spre conformerul în care substituentul voluminos R^2 este în poziție *ecuatorială*, din cele două grupări bromometil una are orientare *ecuatorială*, iar cealaltă *axială* (Schema 16).



Schema 16

Spectrul ^1H RMN în CDCl_3 la 300 MHz, al compusului **30** la temperatura camerei conține următoarele semnale: la $\delta=1,58$ ppm singletul grupării metil din poziția 2, cu orientare *ecuatorială*, la $\delta=3,12$ ppm singletul protonilor metilenici ai grupării bromometil *ecuatorială*, din

poziția 5. La $\delta=3,52$ ppm sunt protonii *axiali* din pozițiile 4(6) care dau un dublet, cu constanta de cuplaj geminală $^2J_{4(6)ax-4(6)ec} = 11,8$ Hz, iar la $\delta=3,93$ ppm dubletul protonilor *ecuatoriali* (mai dezecrațați) suprapus peste singletul grupării bromometil *axiale* din poziția 5 la $\delta=3,95$ ppm (Figura 12). Protonii aromatici au semnale între $\delta=7,58-8,27$ ppm, iar atribuirea semnalelor s-a efectuat după înregistrarea spectrului COSY (Figura 13).



12. Spectrul ^1H RMN în CDCl_3 la 300 MHz al compusului **30**

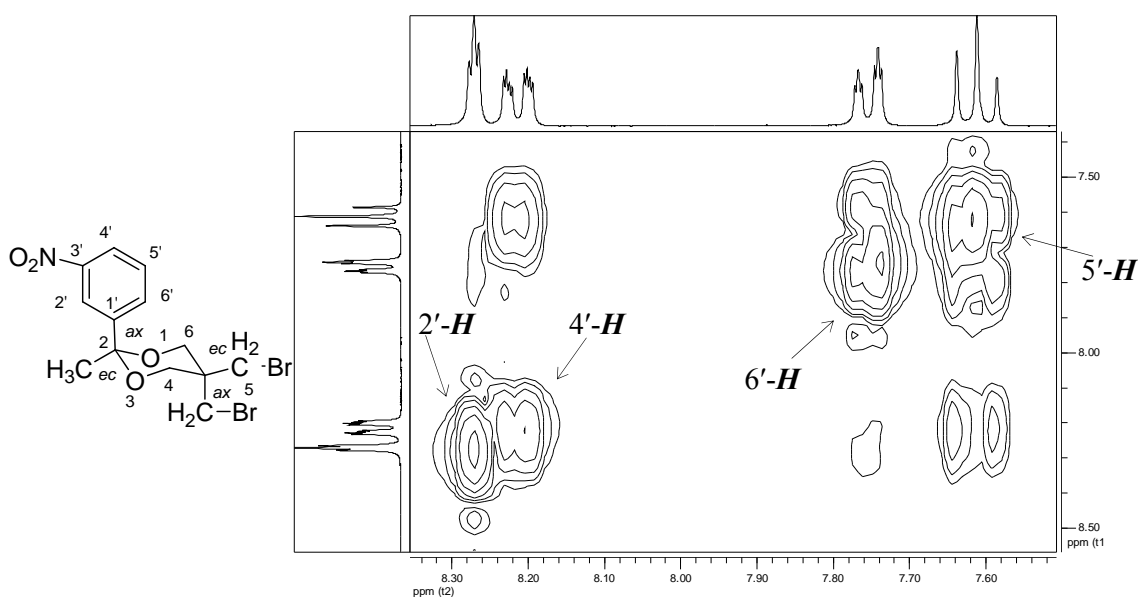


Figura 13. Spectrul ^1H RMN COSY în CDCl_3 la 300 MHz al compusului **30** – detaliu pentru protonii aromatici

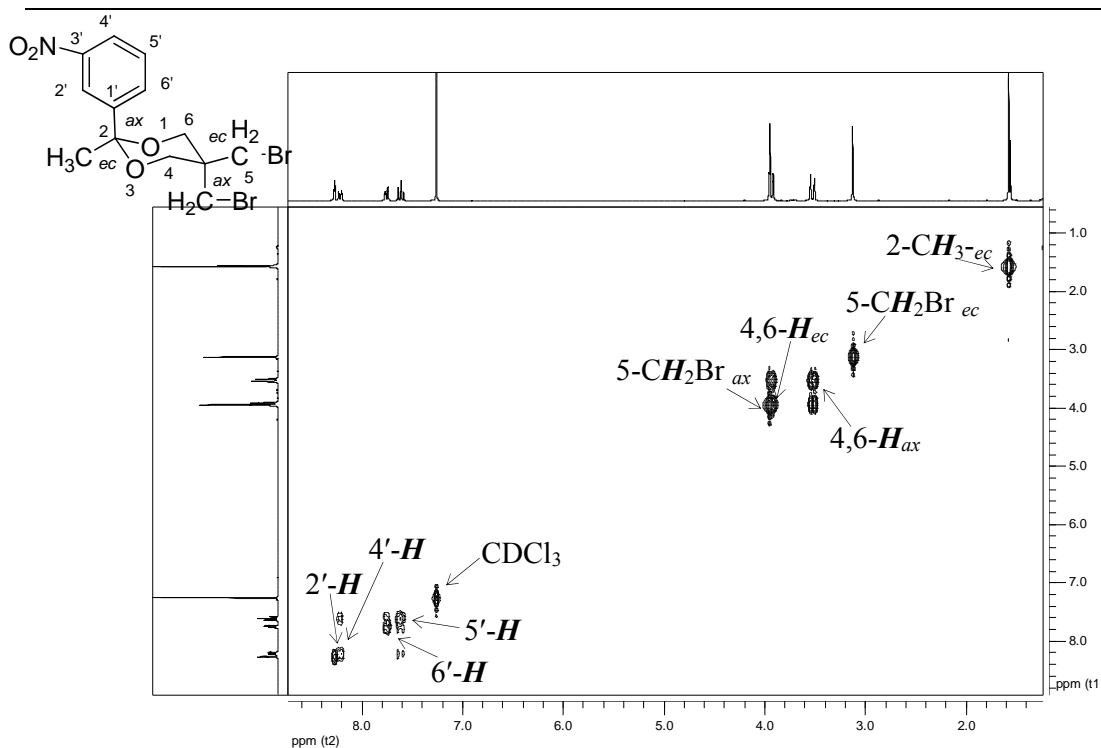


Figura 14. Spectrul ^1H RMN COSY în CDCl_3 la 300 MHz al compusului **30**

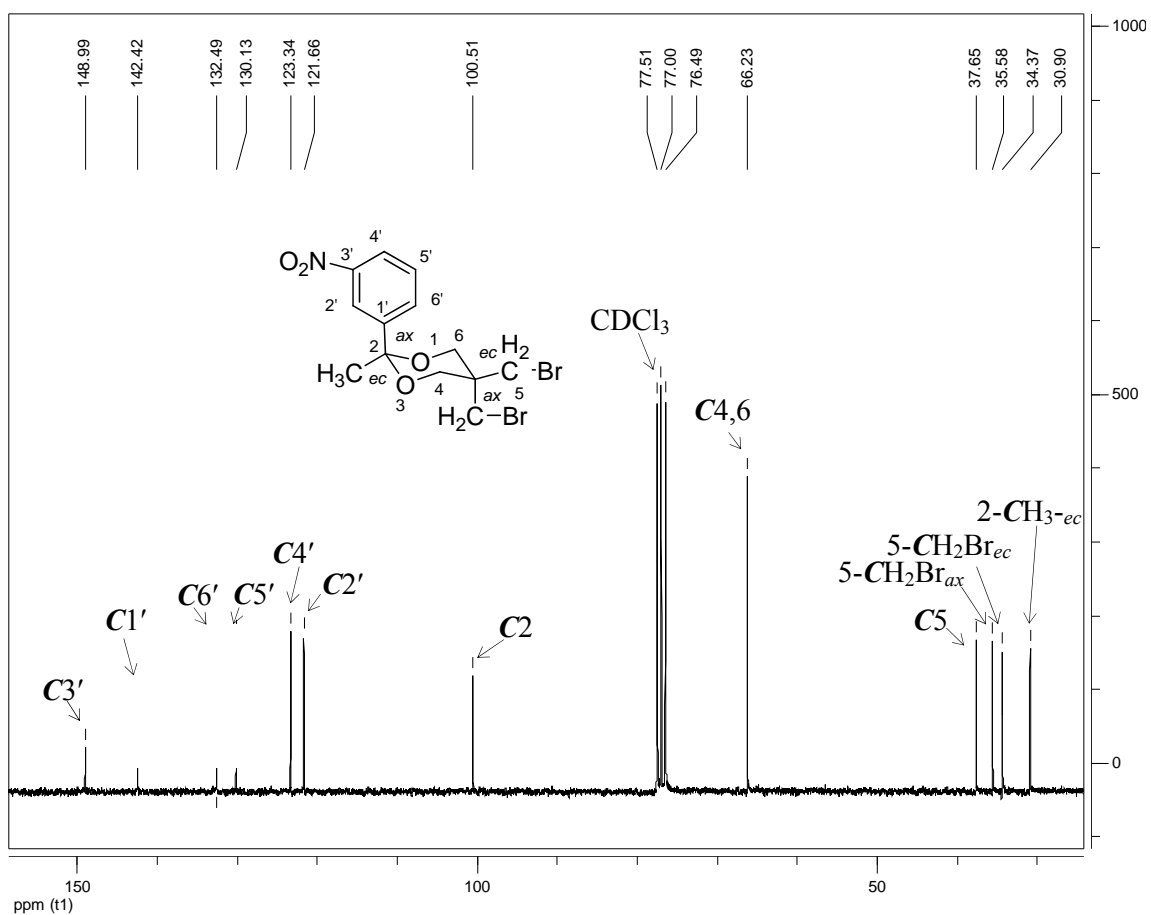


Figura 15. Spectrul ^{13}C RMN în CDCl_3 la 62,9 MHz al compusului **30**

Spectrul HMQC (denumit și HETCOR bazat pe detecția protonului) (Figura 16) confirmă atribuirile efectuate anterior, astfel se observă că protonii grupării metil din poziția 2 de la $\delta=1,58$ ppm sunt legați de carbonul primar de la $\delta=30,90$ ppm, protonii grupării bromometil din poziția 5 *ecuatorială*, de la $\delta=3,13$ ppm, respectiv *axiale* de la $\delta=3,96$ ppm sunt legați de atomii de carbon de la $\delta=34,37$ ppm, respectiv $\delta=35,58$ ppm. De asemenea atomii de carbon C4 și C6 de la $\delta=66,23$ ppm sunt legați de protonii din pozițiile 4,6 *axiali* ($\delta=3,52$ ppm), respectiv *ecuatoriali* ($\delta=3,93$ ppm).

Pentru protonii aromatici ²⁷ se observă că protonul din poziția 5' de la $\delta=7,51$ ppm este legat de atomul C5' de la $\delta=130,13$ ppm, protonul din poziția 6' de la $\delta=7,75$ ppm corespunde atomului C6' de la $\delta=132,49$ ppm, protonul din poziția 4' de la $\delta=8,20$ ppm corespunde atomului C4' de la $\delta=123,34$ ppm, iar protonul din poziția 2' de la $\delta=8,27$ ppm corespunde C2' de la $\delta=121,66$ ppm (Figura 17).

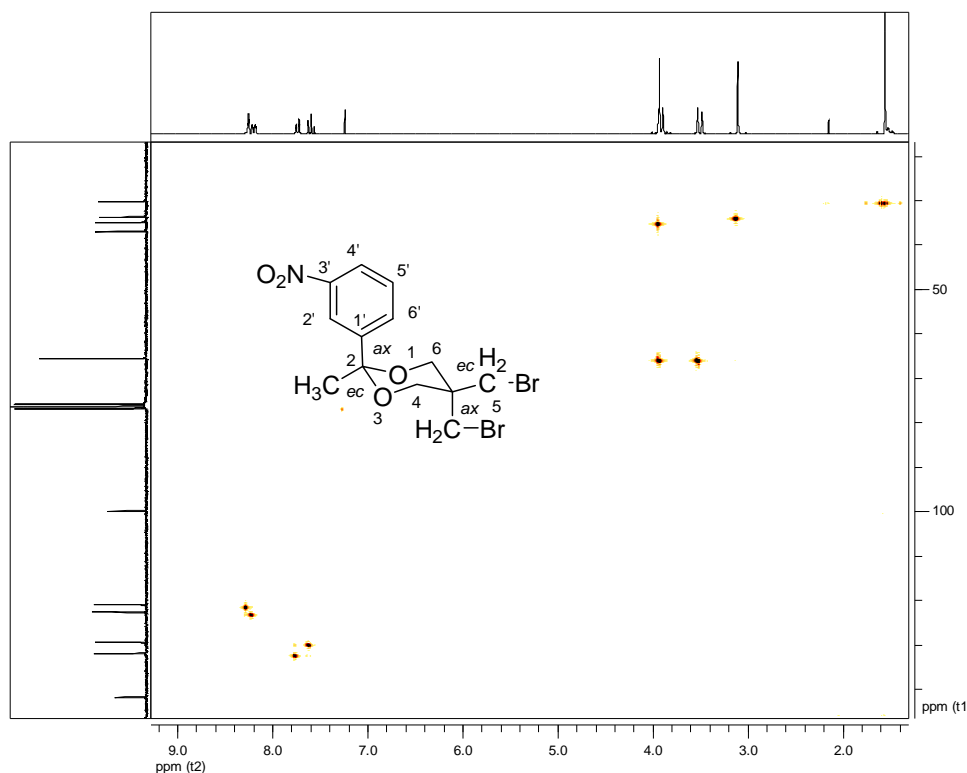


Figura 16. Spectrul HMQC în CDCl_3 la 125 MHz-C și la 500 MHz-H al compusului **30**

²⁷ Lambert, J. B.; Mazzola, E. P.; *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy- An Introduction to Principles, Applications, and Experimental Methods*, Prentice Hall, 2003; pp. 74-75, 87-88.

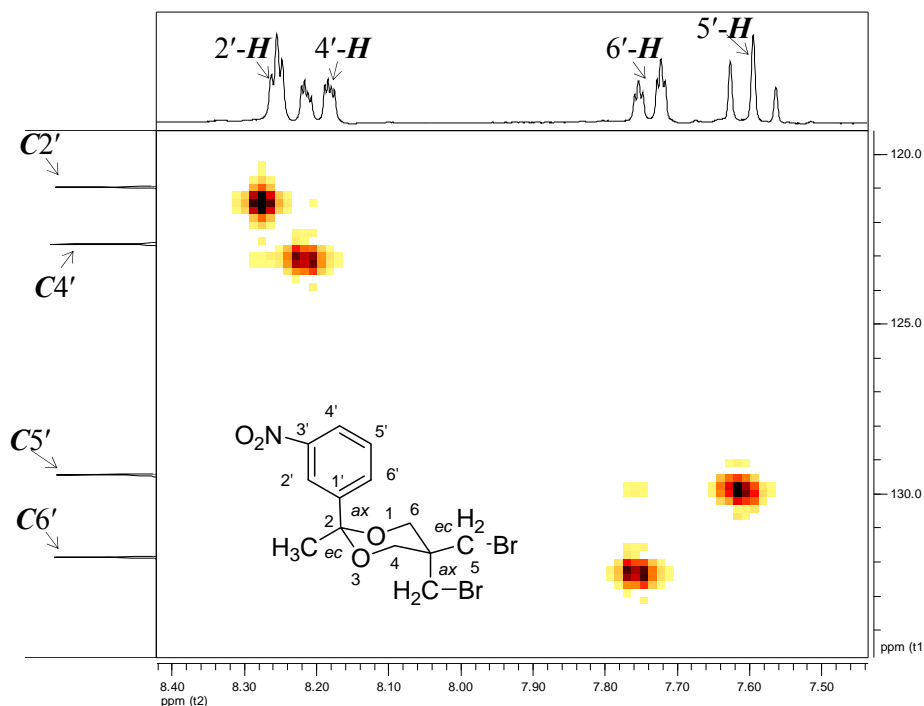


Figura 17. Spectrul HMQC al compusului 30-detaliu pentru zona aromatică

 Tabel 7. Date ^1H RMN comparative pentru compușii 30-35

Deplasare chimică/grupare	CH_2 -4,6 axiali (ppm)	CH_2 -4,6 ecuatoriali (ppm)	CH_2Br axială poz. 5 (ppm)	CH_2Br ecuatorială poz. 5 (ppm)	R^1 –poz. 2 (ppm)
Compusul 30	3,52	3,93	3,95	3,12	1,58
Compusul 31	3,52	3,92	3,95	3,11	1,56
Compusul 32	3,90	4,29	3,94	3,33	5,49
Compusul 33	3,90	4,29	3,94	3,32	5,49
Compusul 34	3,70	4,20	3,88	3,25	4,53
Compusul 35	3,62	4,08	3,88	3,23	CH_{2ec} -2,03 H_{ax} -4,59

Compusul 35 are spectrul ^1H RMN în CDCl_3 la 300 MHz diferit de celelalte spectre, apare semnalul punții metilenice din poziția 2 și 2' cu cuplaje între protonii din punte, dar și alte cuplaje între protonii din pozițiile 4(4'), 6(6'). Este prezent un triplet la $\delta=2,03$ ppm pentru puntea metilenică dintre cele două inele 1,3-dioxanice, cu orientare *ecuatorială* față de ambele inele heterociclice. În spectru este și un singlet la $\delta=3,23$ ppm corespunzător protonilor grupării

bromometil din pozițiile 5(5') cu orientare *ecuatorială* și un singlet la $\delta=3,88$ ppm pentru protonii grupării bromometil *axiale* din pozițiile 5(5').

Protonii *axiali* din pozițiile 4(4'), 6(6') dau un dublet de triplete (de fapt un dublet de dublete de dublete suprapus) la $\delta=3,62$ ppm care se datorează cuplajului geminal 4(6)-*axial*-4(6)-*ecuatorial* cu constanta de cuplaj $^2J_{4(6)ax-4(6)ec}=11,8$ Hz și cuplajului la distanță a protonilor *axiali* din poziția 4(6), 4'(6') cu protonul *axial* din poziția 6(4), 6'(4') și cu protonul *ecuatorial* din poziția 6(4), 6'(4'), cele două constante de cuplaj având valori apropiate. Protonii *ecuatoriali* din pozițiile 4(4'), 6(6') au ca semnal tot un dublet de triplete la $\delta=4,08$ ppm, datorită cuplajului geminal cu protonul *axial* din 4(6), 4'(6') și cuplajului la distanță cu protonul *axial* și *ecuatorial* din 6(4), 6'(4'). Constanta de cuplaj $^2J_{4(6)ax-4(6)ec}=11,8$ Hz, iar constantele de cuplaj $^4J_{4(6)ec-6(4)ax}=^4J_{4(6)ec-6(4)ec}=1,5$ Hz și $^4J_{4(6)ax-6(4)ax}=^4J_{4(6)ax-6(4)ec}=1,6$ Hz.

În spectru mai apare un triplet corespunzător protonilor *axiali* din pozițiile 2(2') la $\delta=4,59$ ppm. Constanta de cuplaj între protonii punții metilenice și protonii *axiali* din pozițiile 2(2') este $^3J=5,4$ Hz (Figura 24).

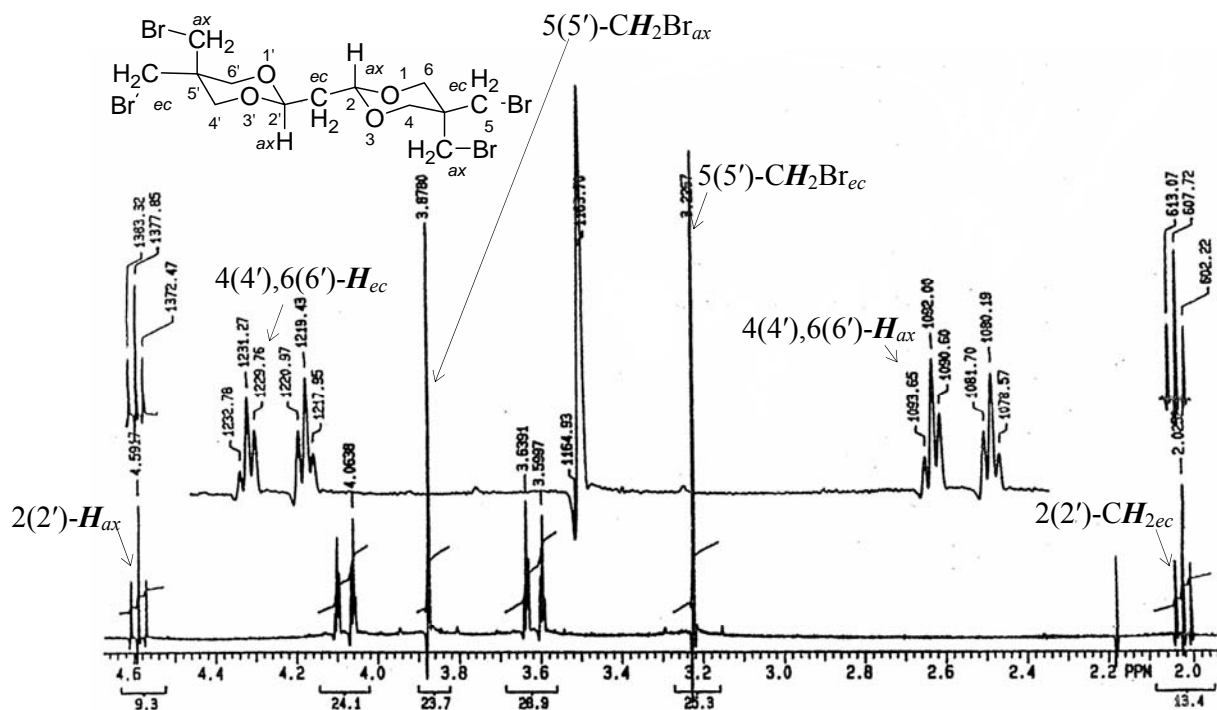
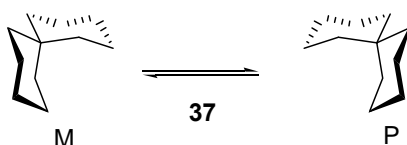


Figura 24. Spectrul ^1H RMN în CDCl_3 la 300 MHz al compusului 35

PARTEA III. COMPUȘI SPIRANICI 1,3-DIOXANICI

III.1. Introducere

Stereochimia spiranilor cu cicluri hexaatomice a fost studiată extensiv ²⁸, iar mulți compuși investigați conțineau unități 1,3-dioxanice ^{29,30,31,32,33}. S-a determinat că spiro-1,3-dioxanii au chiralitate elicoidală ^{1,Error! Bookmark not defined.}, deoarece compușii polispiranici cu cicluri hexaatomice prezintă o structură elicoidală similară cu helixul proteinelor sau a compușilor organici denumiți heliceni. Elicea poate fi configurată P sau M (fiind orientată în acest mod prin sinteză) și se continuă identic cu ea însăși, având o structură de câte patru cicluri hexaatomice care se repetă continuu (Schema 17).



Schema 17

Compușii spiranici pot să aibă concomitent sau separat pe lângă chiralitatea elicoidală, chiralitate centrală sau axială. De exemplu, pentru derivatul semiflexibil al 1,5-dioxaspiro[5.5]undecanului (**38**) (Schema 18) care are chiralitate elicoidală (determinată de aranjamentul specific al scheletului spiranic al moleculei), există și chiralitate axială, cu toate că substituenții din poziția 3 ai sistemului spiranic sunt identici ^{30,31,34}.

Axa C⁶-C⁹ este un element de chiralitate, iar grupările diferite de la capetele acestei axe de simetrie sunt R și H la atomul de carbon C⁹ și inelul 1,3-dioxanic pe o parte, respectiv ligandul lipsă pe cealaltă parte la C⁶. Pentru acest tip de compuși (**38**) carbociclul este anancomeric, iar heterociclul este flexibil. Acest echilibru conformațional (inversia heterociclului) este o inversie enantiomerică (Schema 18).

²⁸ Cismaș, C.; Terec, A.; Mager, S.; Grosu, I. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1287-1314.

²⁹ Mursakulov, I.G.; Ramazanov, E. A.; Guseinov, M. M.; Zefirov, N. S.; Samoshin, V. V.; Eliel, E. L. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1885-1890.

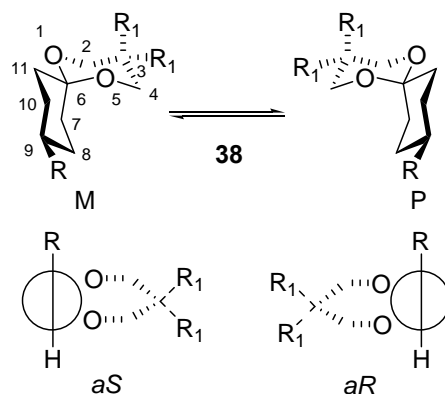
³⁰ Grosu, I.; Mager, S.; Plé, G.; Horn, M.J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 167-168.

³¹ Grosu, I.; Mager, S.; Plé, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 1351-1357.

³² Terec, A.; Grosu, I.; Condamine, E.; Breau, L.; Plé, G.; Ramondenc, Y.; Rochon, F. D.; Peulon-Agasse, V.; Opriș, D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3173-3189.

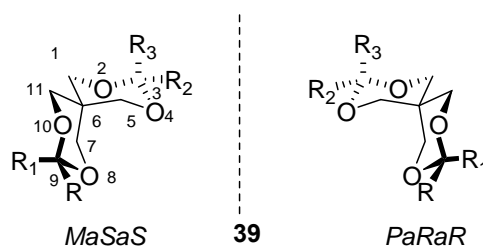
³³ Grosu, I.; Plé, G.; Mager, S.; Martinez, R.; Mesaroș, C.; Camacho, B. C.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6215-6232.

³⁴ Mihîș, A.; Condamine, E.; Bogdan, E.; Terec, A.; Kurtán, T.; Grosu, I. *Molecules* **2008**, *13*, 2848-2858.



Schema 18

Au fost studiați compușii care au schelet de tip 2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan (**39**, Schema 19) având substituenți diferiți la ambele capete ale sistemului spiranic. În acești compuși, pe lângă chiralitatea elicoidală, există două axe de chiralitate (C^3-C^6 și C^6-C^9) și sunt posibili 6 stereoisomeri (Tabelul 8)^{31,34,35, 36}.



Schema 19

Tabel 8. Stereoizomerii posibili pentru monospiran care prezintă două axe de chiralitate și chiralitate elicoidală

Izomer	Configurație			Orientare substituenți de referință la	
	Axa C^3-C^6	Axa C^6-C^9	Elice de tip	C^3 (R)	C^9 (R_2)
I	<i>aS</i>	<i>aS</i>	<i>M</i>	<i>ec</i>	<i>ec</i>
II	<i>aR</i>	<i>aS</i>	<i>P</i>	<i>ax</i>	<i>ec</i>
II' *	<i>aS</i>	<i>aR</i>	<i>P</i>	<i>ec</i>	<i>ax</i>
III	<i>aR</i>	<i>aR</i>	<i>M</i>	<i>ax</i>	<i>ax</i>
IV	<i>aR</i>	<i>aR</i>	<i>P</i>	<i>ec</i>	<i>ec</i>
V	<i>aS</i>	<i>aR</i>	<i>M</i>	<i>ax</i>	<i>ec</i>
V'*	<i>aR</i>	<i>aS</i>	<i>M</i>	<i>ec</i>	<i>ax</i>
VI	<i>aS</i>	<i>aS</i>	<i>P</i>	<i>ax</i>	<i>ax</i>

³⁵ Grosu, I.; Mager, S.; Plé, G.; Martinez, R.; Horn, M.; Gavino, R. R. *Monatsh. Chem.* **1995**, *126*, 1021-1030.

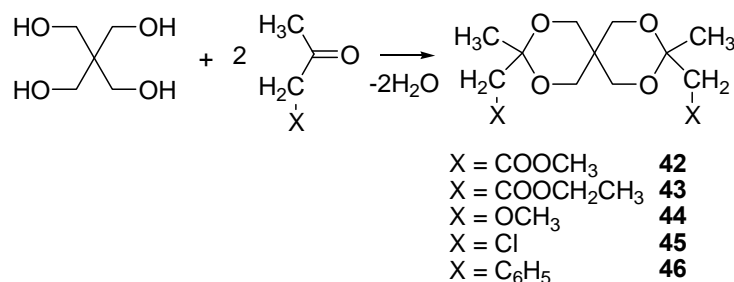
³⁶ Mager, S.; Horn, M.; Grosu, I.; Bogdan, M. *Monatsh. Chem.* **1989**, *120*, 735-742.

* datorită substituirii similare la C³ și C⁹, structurile II și II'; V și V' sunt echivalente

În compușii analizați **39** diferența de entalpie liberă conformațională între substituenții din aceeași poziție este mare, compușii prezentând structuri anancomerice. Dacă substituenții R și R₂ au entalpii libere conformaționale mai ridicate decât ceilalți substituenți localizați în aceeași poziție (R₁ și R₃), structurile preferate (majoritare) I și IV au aceste grupări în orientare *ecuatorială*. Astfel structurile I și IV sunt considerate reprezentative pentru compușii **39**, ele nu se pot transforma una în cealaltă prin procese conformaționale, și în acest mod reprezintă enantiomeri separabili.

III.2. Sinteza

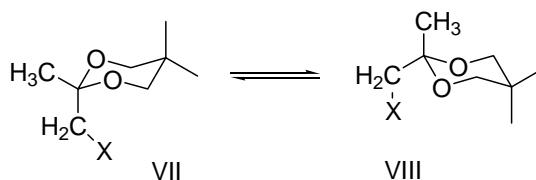
Au fost sintetizați compușii spiranici **42-46** cu schelet de 2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan prin condensarea pentaeritritolului cu cetone nesimetrice în cataliză acidă (acid *para*-toluensulfonic) la reflux în benzen sau toluen (Schema 21).³⁴



Schema 21

III.3. Analiza structurală și stereochimia

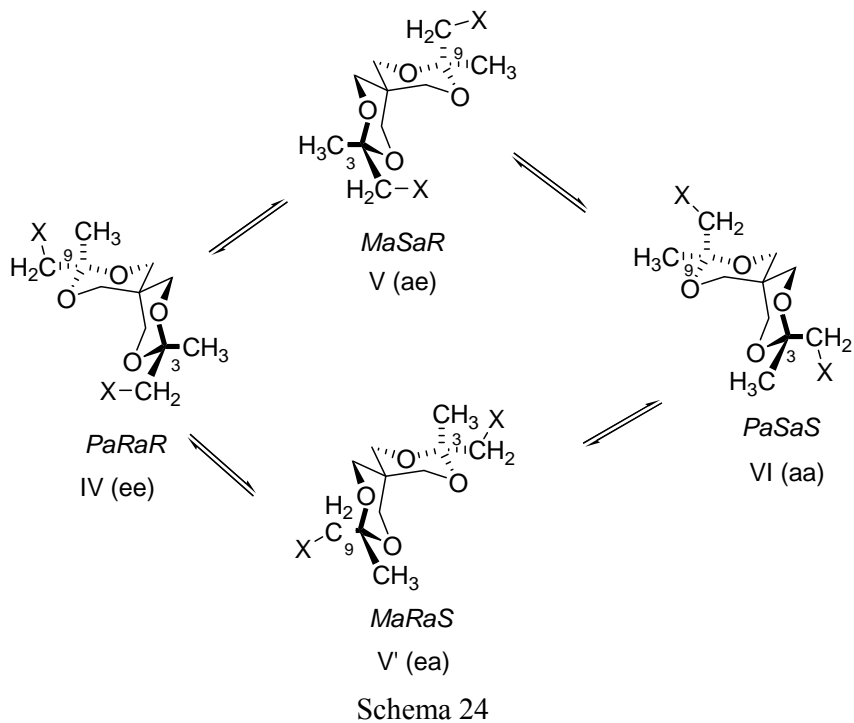
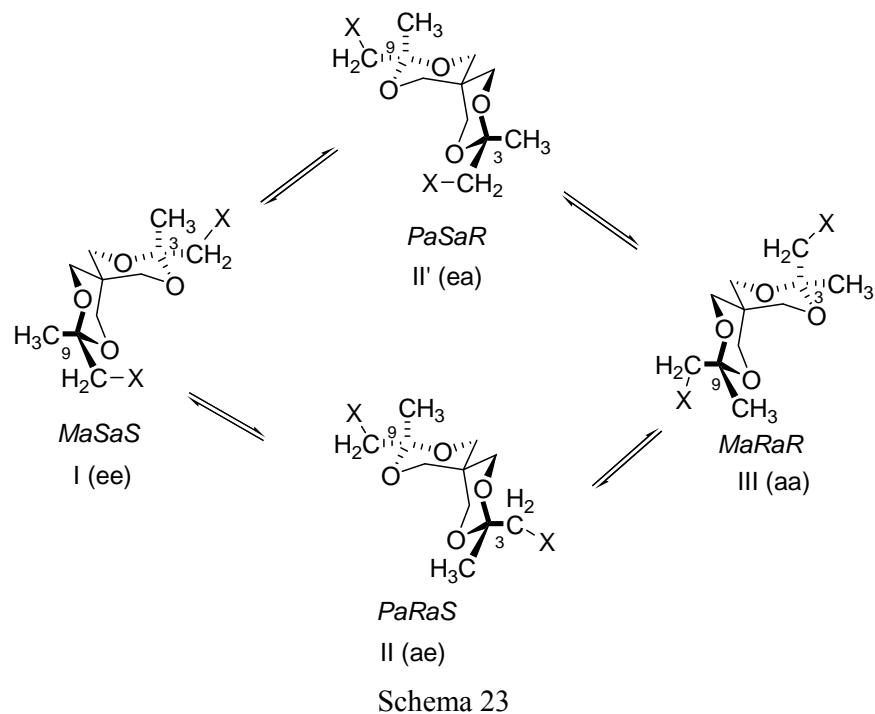
S-a determinat că grupările CH₃ și CH₂X localizate în partea cetalică a inelului 1,3-dioxanic (poziția 2) au entalpii libere conformaționale foarte apropiate, iar derivații 1,3-dioxanici care conțin în poziția 2 grupările CH₃ și CH₂X sunt compuși flexibili (Schema 22)^{6,37}. Conformerii VII și VIII au contribuții similare la structura obținută prin medierea conformațiilor posibile.



Schema 22

³⁷ Mesaroș, E.; Grosu, I.; Mager, S.; Plé, G.; Farcas, I.; *Monatsh. Chem.* **1998**, *129*, 723-733.

Pornind de la aceste premise se pot considera flexibili compușii **42-46**. Asemănător cu compușii de tipul **39**, acești derivați se găsesc sub forma a șase conformeri (Tabelul 8). Cei șase conformeri se împart în două grupuri [I, II (II'), III și IV, V (V'), VI] având loc echilibrele conformaționale I \rightleftharpoons II(II') \rightleftharpoons III și IV \rightleftharpoons V(V') \rightleftharpoons VI (Schemele 23 și 24).³⁴



Conformerii fiecărui grup sunt diastereoizomeri între ei [ee, ae(ea), aa; CH₂X este grupare de referință] și au un enantiomer (antipod optic) în celălalt grup. Pentru a transforma o structură aparținând unui grup într-o structură din celălalt grup trebuie efectuate scindări de legături și formare de noi legături între atomi. Compușii **42-46** au, în ciuda structurii lor flexibile, enantiomeri separabili. Pentru a face distincție între enantiomeri, s-au efectuat experimente HPLC pe coloană chirală, utilizând o coloană CHIRALCEL OD cu detecție normală și detecție chirală (OR) pentru compușii **43** și **46**. Picurile enantiomerilor sunt separate față de valoarea inițială (t_r pentru compusul **43** : 27,34 min, respectiv 33,05 min, iar pentru **46**: 11,6 min, 13,9 min; Figura 29), însă semnalele la detecția chirală sunt slabe, datorită faptului că acestea sunt media contribuțiilor similare aparținând diastereoizomerilor cu activități optice contrare (Schemele 23 și 24).

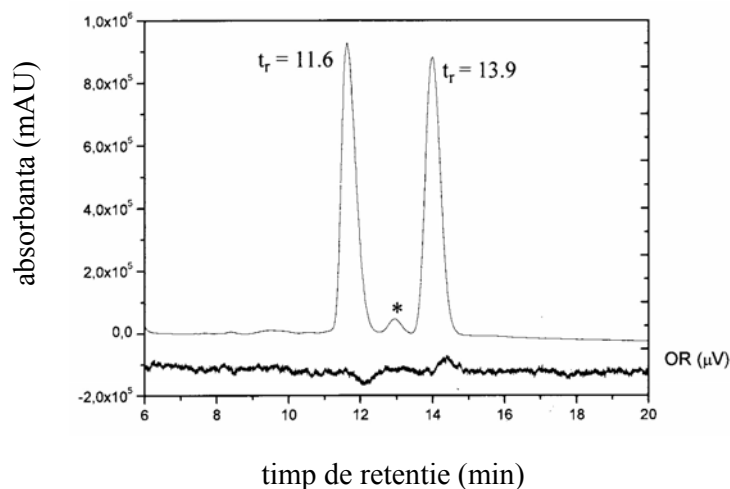


Figura 29. Cromatogramele HPLC ale derivatului **43** pe coloană Chiralcel OD utilizând detecție UV (211 nm) și detector chiral OR.

Structura flexibilă a compușilor a fost analizată utilizând experimentele ¹H RMN și ¹³C RMN dinamice. Spectrul la temperatura camerei ¹H RMN arată pentru cei trei diastereoizomeri ai compușilor **42-46** un singur set de semnale la o valoare mediată a deplasărilor chimice, ca urmare a echilibrelor conformaționale rapide.

Astfel pentru compusul 3,9-dimetil-3,9-Bis(metiloxycarbonilmetil)-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan (**42**) spectrul ¹H RMN înregistrat la 283 K în (C₂D₅)₂O (Figura 30) indică existența unei structuri flexibile, datorită faptului că substituenții din pozițiile 3 și 9 au entalpii libere conformaționale cu valori apropiate. Datorită chiralității elicoidale și axiale pozițiile 1(11) și 5(7) sunt diastereotopice, dând semnale diferite pentru protonii heterociclici. La $\delta=1,49$ ppm este singletul aparținând protonilor grupării metil din pozițiile 3(9) legați direct de ciclul 1,3-dioxanic, la $\delta=2,72$ ppm este singletul protonilor metilenici ai grupării

metiloxicarbonilmetil din pozițiile 3(9), iar la $\delta=3,59$ ppm singletul grupării metoxi esterice din pozițiile 3(9). La $\delta=3,68$ ppm apare un singlet cu modelul unei despicări sistem „AB” pentru protonii heterociclici din pozițiile 1(11), iar la $\delta=3,75$ ppm este semnalul protonilor ciclului 1,3-dioxanic din pozițiile 5(7) (Figura 30). La $\delta=3,33$ ppm este semnalul eterului dietilic deuterat rezidual, iar semnalul de la 2,30 ppm sunt urmele de apă din eterul dietilic.

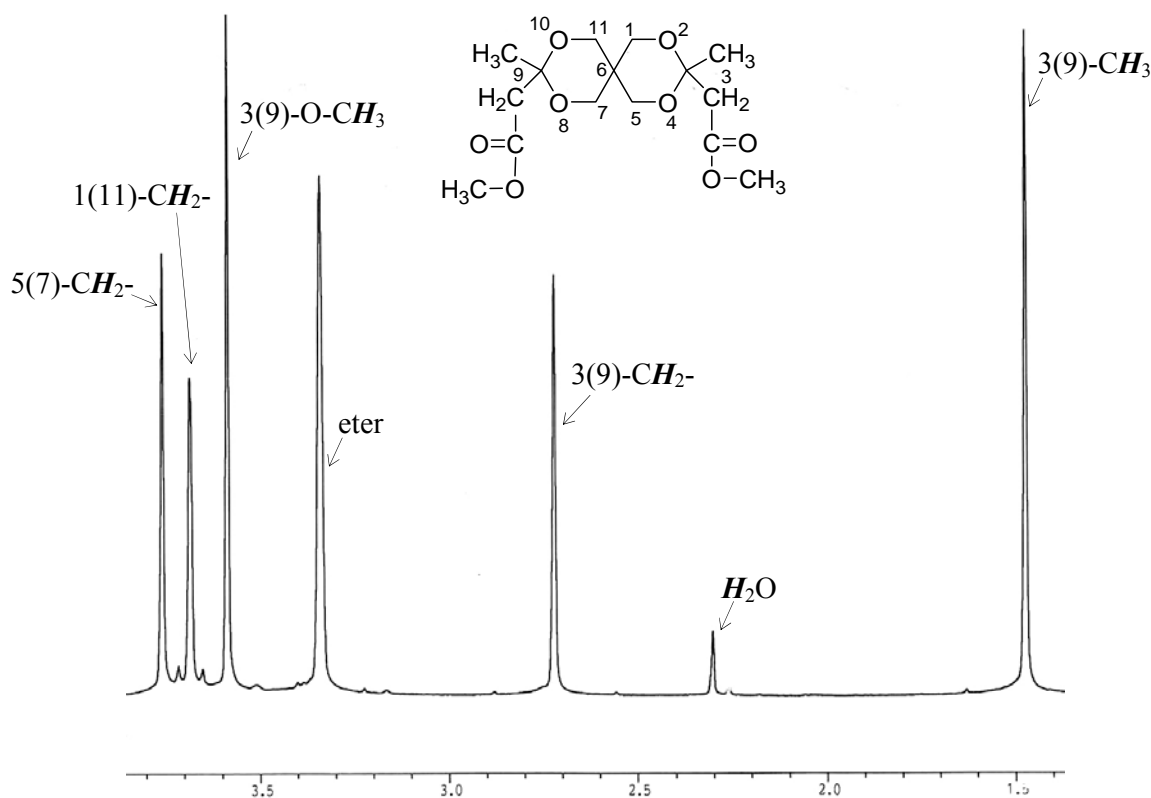


Figura 30. Spectrul ^1H RMN al compusului **42** la 283 K, 400 MHz în $(\text{C}_2\text{D}_5)_2\text{O}$

Spectrul înregistrat la temperatura camerei în C_6D_6 arată diastereotopicitatea protonilor localizați la aceeași poziție (unul este *procis*, iar celălalt *protrans* față de substituentul cu prioritate mai mare situat la capătul cel mai apropiat al scheletului spiranic). Modelul spectrului pentru protonii heterociclici este alcătuit din două sisteme AB (Figura 31).

Spectrele ^1H RMN la temperatură variabilă au arătat coalescența semnalelor la temperatura de 203 K, iar la scăderea ulterioară a temperaturii se observă trei grupuri de semnale care corespund la cei trei diastereoizomeri, în care protonii spiranici și grupările din pozițiile 3(9) au orientări *axiale* sau *ecuatoriale* (Figurile 32 și 33). Atribuirea completă a semnalelor în spectrul înregistrat la temperatura cea mai joasă nu a fost posibilă, dar evoluția modelului de despicare al spectrului prin scăderea temperaturii arată încetinirea echilibrelor conformaționale. Așadar se obțin la temperatură scăzută semnalele celor trei diastereoizomeri în acord cu structurile propuse în Schemele 23 și 24.

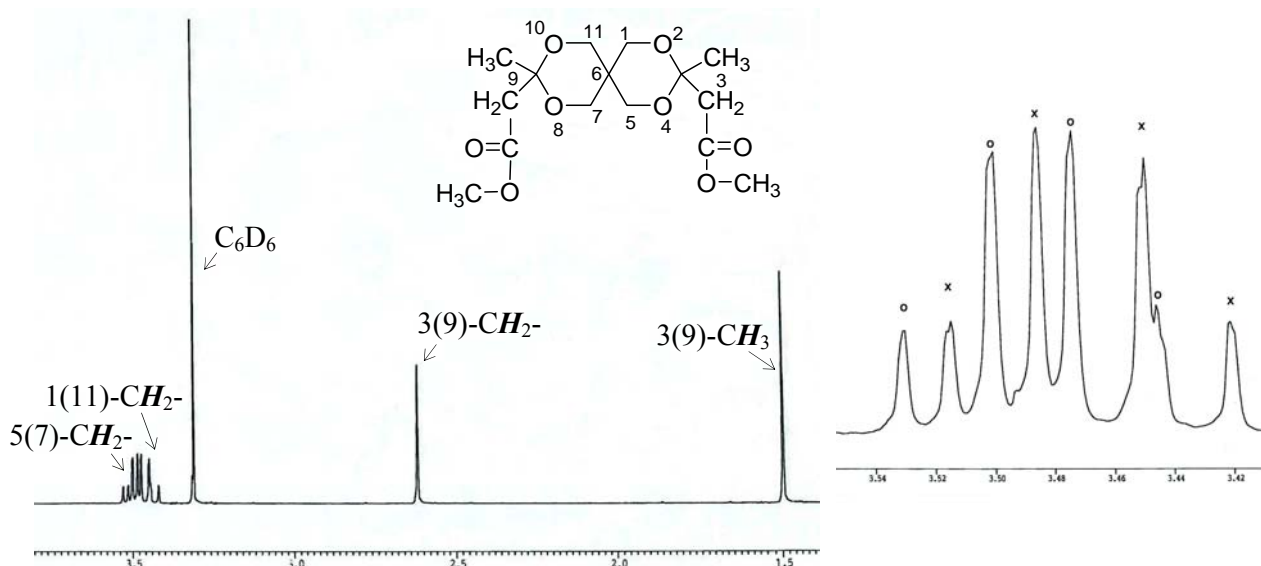


Figura 31. Spectrul ^1H RMN al compusului **42** la temperatura camerei în C_6D_6 la 400 MHz

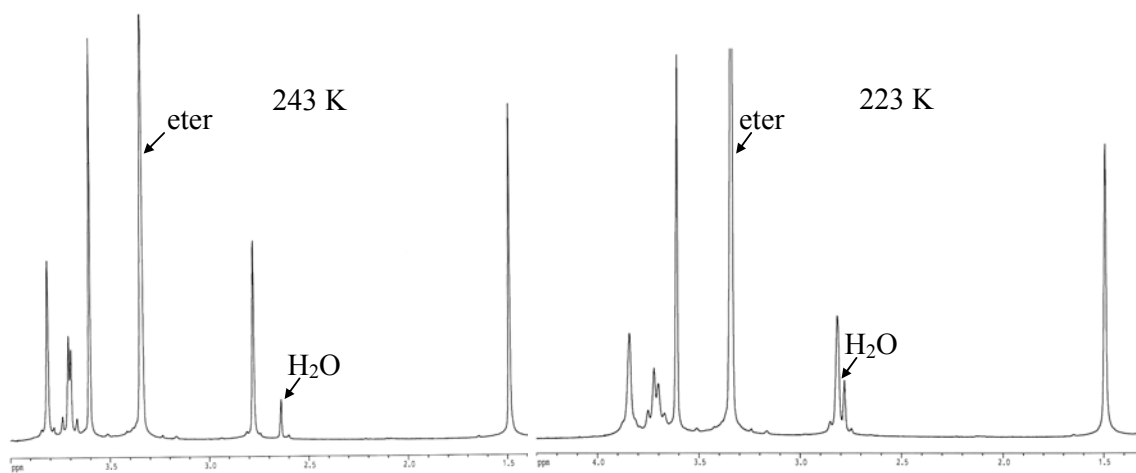


Figura 32. Spectrele ^1H RMN ale compusului **42** la temperatura variabilă la 400 MHz în $(\text{C}_2\text{D}_5)_2\text{O}$

Datorită scăderii temperaturii semnalul apei din eterul deuterat se deplasează spre valori mai ridicate ale deplasării chimice. Rezultatele experimentelor ^1H RMN la temperatură variabilă efectuate pentru ceilalți compuși **43-46** sunt similare cu cele prezentate pentru compusul **42**.

S-au efectuat experimente ^{13}C RMN la temperatură variabilă în domeniul 300 K – 164 K pentru compușii **42**, **44** și **46** în $\text{THF-}d_8$ (Tabelul 9, Figurile 34, 35, 36, 37 și 38). Pentru compusul **44** coalescența semnalelor are loc la temperatură mai joasă ($T_c=170$ K) față de coalescența semnalelor observată în spectrul ^1H RMN al compusului **44**, în $\text{THF-}d_8$. Semnalul $\text{THF-}d_8$ apare în spectru sub forma unor cvinteți la $\delta=67,4$ ppm și $\delta=25,2$ ppm, conform datelor din literatură.³⁸

³⁸ Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; *Spectrometric Identification of Organic Compounds*; 6th Edition, John Wiley & Sons, Inc.: Canada, 1997; pp. 214, 245.

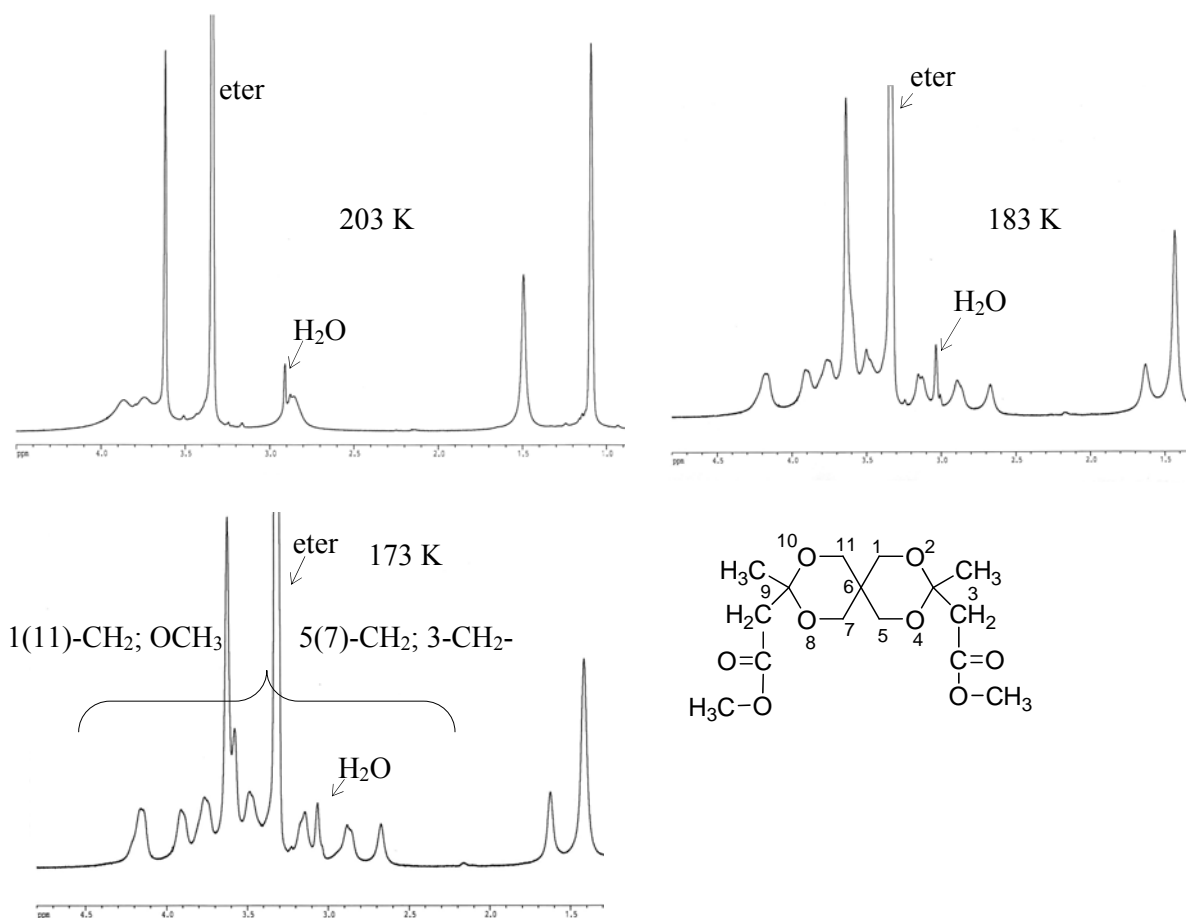


Figura 33. Spectrele ¹H RMN ale compusului **42** la temperatura variabilă la 400 MHz în (C₂D₅)₂O

Tabel 9. Rezultatele (δ, ppm) ale experimentelor ¹³C RMN la temperatură variabilă pentru compușii **42** și **46**

Compus	C ³ , C ⁹		C ¹ , C ¹¹ , C ⁵ , C ⁷		C ⁶		C=O/C _{aromatic}	
	Temp.	Temp.	Temp.	Temp. *	Temp.	Temp.	Temp.	Temp.
42	298 K	164 K	298 K	164 K *	298 K	164 K	298 K	164 K
	98,92	99,15	64,47	63,22	32,93	31,99	170,03	170,43
		98,59	64,42	63,60		32,20		170,72
				63,87				
46	100,39	100,09	64,49	63,55	33,28	-	a) 128,40	a) 128,51
		100,37	64,54	63,81			b) 138,13	a) 128,87
								b) 137,70
								b) 138,89

* Aceste semnale corespund atomilor C¹, C¹¹, celălalt grup de semnale, care aparțin atomilor C⁵, C⁷ sunt suprapuse la 164 K cu semnalele solventului. Unele semnale sunt în coalescență la 164 K.

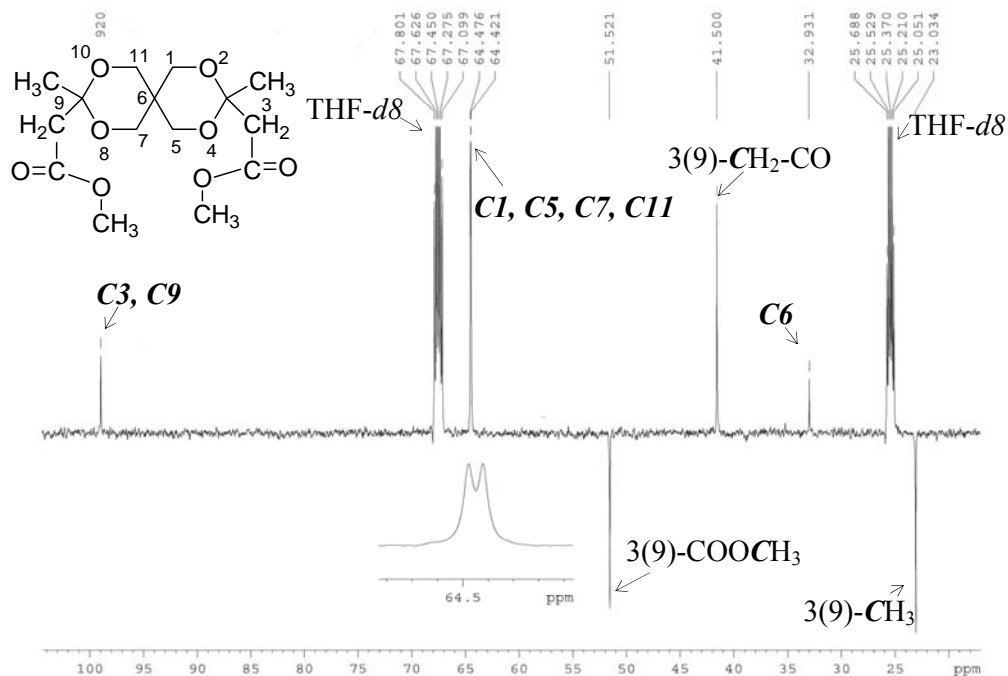


Figura 34. Spectrul ¹³C RMN al compusului 42 la 298 K la 500 MHz în THF-d₈

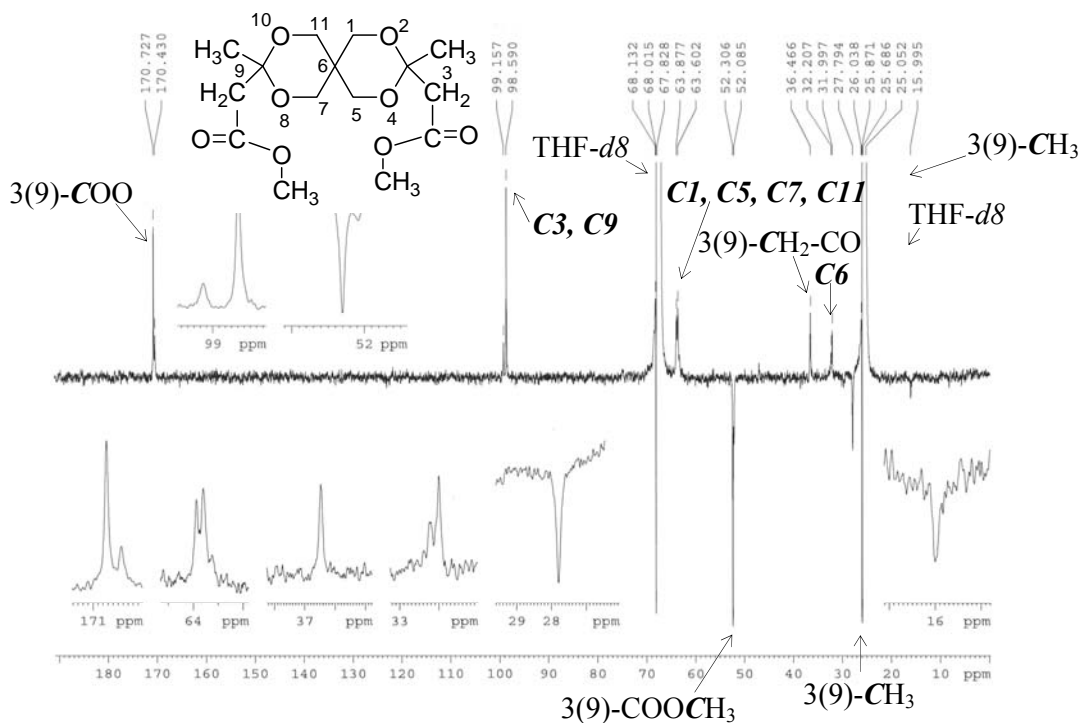


Figura 35. Spectrul ¹³C RMN al compusului 42 la 164 K la 500 MHz în THF-d₈

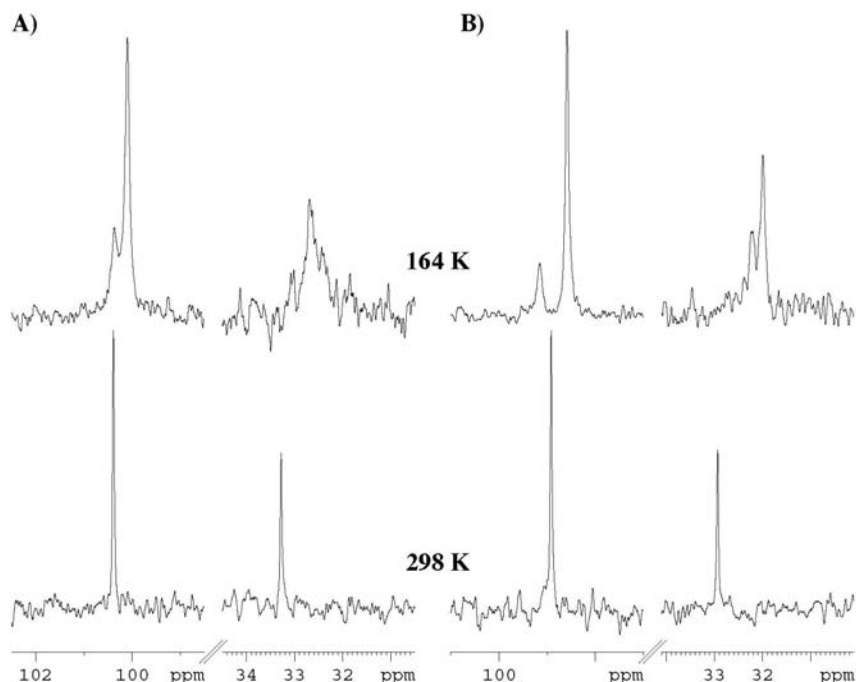


Figura 38. Fragmente corespunzătoare pentru C3, C9, respectiv C6 din spectrele ^{13}C RMN ale compușilor **46** (A) și **42** (B) înregistrate la 298 K și 164 K la 500 MHz în THF-*d*8

Coalescența semnalelor pentru spectrele ^{13}C RMN pentru ceilalți compuși are loc la temperaturi similare sau mai ridicate decât în cazul spectrelor ^1H RMN. La temperatura de 164 K spectrele ^{13}C RMN sunt mai complicate și prezintă multe semnale, datorită încetinerii echilibrelor conformaționale. Astfel, în locul fiecărui semnal din spectrul înregistrat la temperatura camerei apar două sau mai multe semnale (cu intensități diferite) corespunzătoare diastereoizomerilor existenți.

Totuși atribuirea semnalelor pentru fiecare diastereoizomer „înghețat” atât pentru compusul **42**, cât și pentru **46**, nu a fost posibilă, dar rezultatele înregistrate demonstrează existența echilibrelor conformaționale dintre diastereoizomeri, conform Schemelor 23 și 24.

S-a încercat determinarea structurilor prin difracție de raze X pe monocristal pentru compușii **45** și **46**, dar fără rezultat, datorită faptului că în stare solidă compușii se găsesc sub forma unui amestec al tuturor diastereoizomerilor, iar rezoluția acestora nu a fost posibilă. Structurile de raze X pentru compuși spiranici similari ³⁹ au arătat preferința ciclurilor hexaatomice pentru conformația *scaun*.

³⁹ Khusainov, M. A.; Makarevich, S. S.; Odovskaya, A.E.; Starikova, Z. A.; Musavirov, R. S. *Zh. Strukt. Khim.*, **1988**, 29, 154-161.

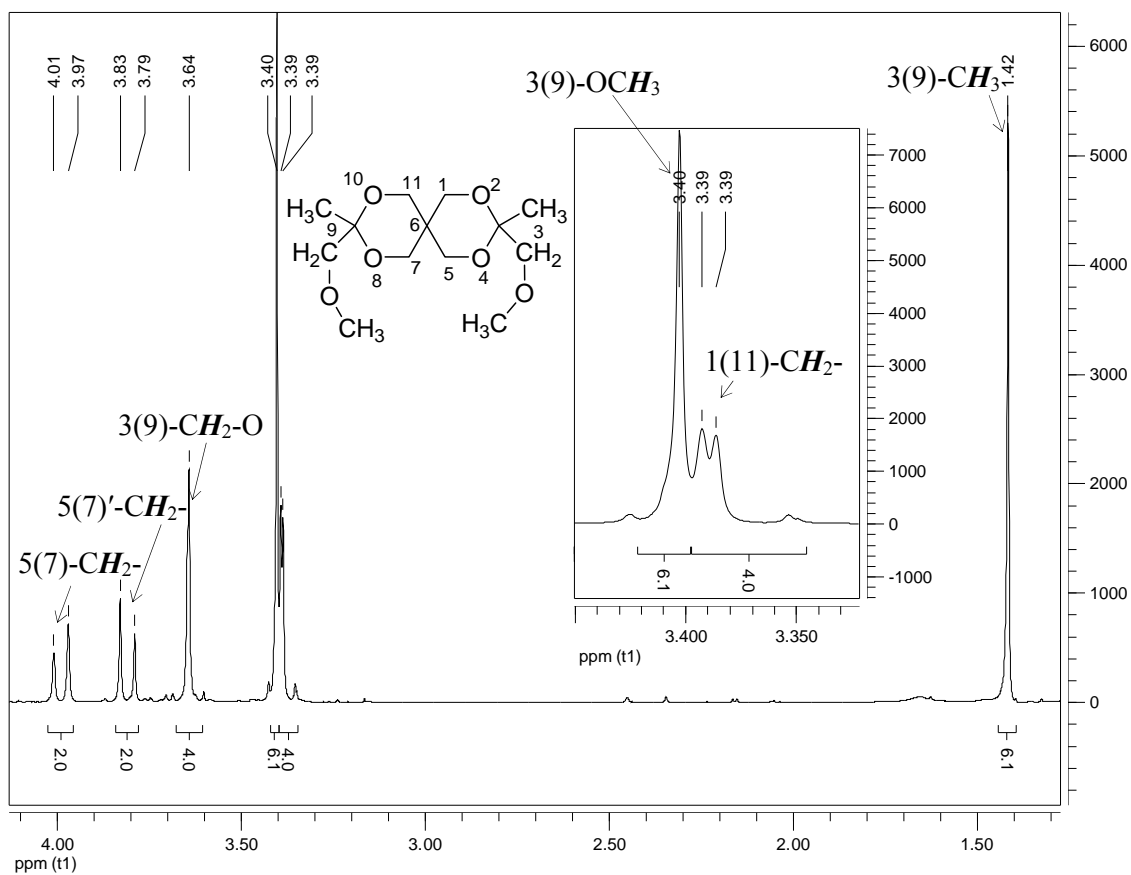


Figura 43. Spectrul ^1H RMN al compusului **44** la 300 MHz în CDCl_3

Compusul 3,9-bis(metoximetil)-3,9-dimetil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan (**44**) prezintă în spectrul ^1H RMN înregistrat la 300 MHz în CDCl_3 un singlet la $\delta=1,42$ ppm pentru gruparea metil din poziția 3(9), semnale suprapuse între 3,37-3,39 ppm pentru protonii din pozițiile 1(11) care au model de desplicare „AB” (observându-se desplicarea parțială în doi dubleți), la $\delta=3,40$ ppm singletul protonilor metilici din gruparea eterică metoxi, la $\delta=3,64$ ppm singletul protonilor metilenici din gruparea metoximetil din pozițiile 3(9), la $\delta=3,80$ ppm dubletul protonilor pro-*cis* din pozițiile 5(7) cu constanta de cuplaj $^2J=11,8$ Hz, la $\delta=3,99$ ppm dubletul protonilor pro-*trans* din pozițiile 5(7) cu constanta de cuplaj $^2J=11,8$ Hz (Figura 43).

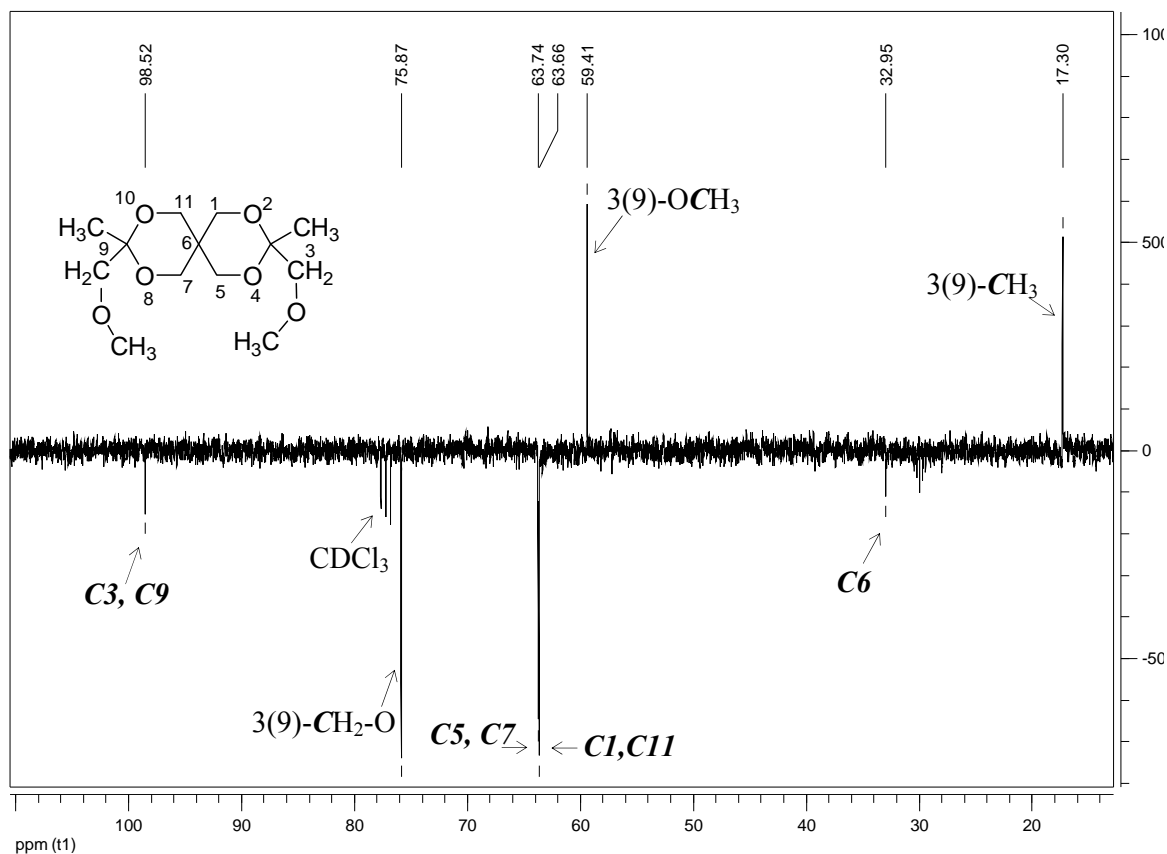


Figura 44. Spectrul ^{13}C RMN APT al compusului **44** la 75 MHz în CDCl_3

Compusul 3,9-dibenzil-3,9-dimetil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan (**46**) are de asemenea o structură flexibilă, așa cum se observă în spectrul ^1H RMN al compusului **46** înregistrat la 300 MHz în CDCl_3 . La $\delta=1,29$ ppm este un singlet pentru protonii grupării metil din pozițiile 3(9), la $\delta=1,58$ ppm semnalul apei din solventul deuterat, la $\delta=2,98$ ppm singletul protonilor metilenici din grupările benzil din pozițiile 3(9), la $\delta=3,63$ ppm dubletul unuia din protonii din pozițiile 1(11) cu constanta de cuplaj $^2J=11,7$ Hz, la $\delta=3,72$ ppm dubletul celui de-al doilea proton din pozițiile 1(11) suprapus peste dubletul primului proton din pozițiile 5(7) de la $\delta=3,73$ ppm. La $\delta=3,86$ ppm este dubletul celui de-al doilea proton din pozițiile 5(7) cu constanta de cuplaj $^2J=11,7$ Hz, iar între $\delta=7,23-7,31$ ppm sunt semnalele suprapuse ale protonilor aromatici aparținând grupărilor benzil din pozițiile 3(9) (Figura 47).

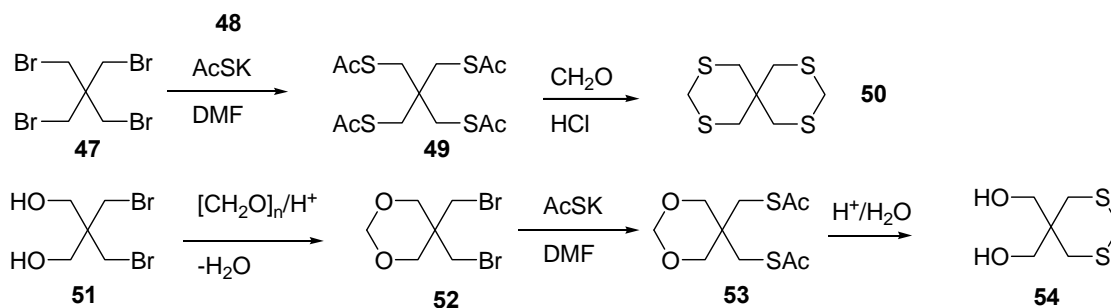
PARTEA IV. COMPUȘI SPIRANICI CU HETEROCICLURI DIFERITE

IV.1. Date din literatură

Sinteza de compuși spiranici cu heterocicluri conținând sulf este o temă de cercetare care a fost abordată în literatură, existând multe strategii de obținere a acestui tip de compuși.

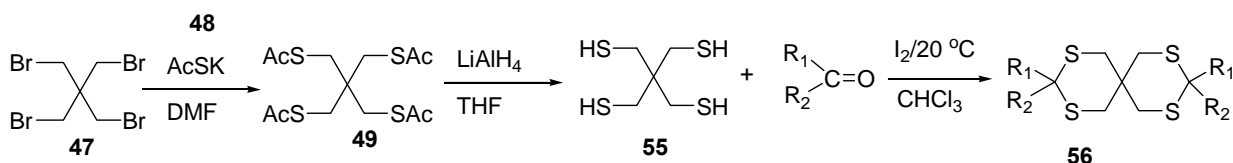
O metodă o constituie ⁴⁰ reacția tetrabromurii de pentaeritritil (**47**) cu tioacetat de potasiu (**48**) urmată de hidroliza acidă a grupării tioester și tioacetalizare (într-o singură etapă ambele reacții) cu formaldehidă în mediu acid (Schema 25).

O altă metodă este ⁴⁰ acetalizarea 2,2-bis(bromometil)-1,3-propandiolului (**51**) cu formaldehidă, rezultând 5,5-bis(bromometil)-1,3-dioxanul (**52**) care reacționează cu tioacetatul de potasiu în *N,N*-dimetilformamidă anhidră, urmată de transtioacetalizarea în mediu acid rezultând 5,5-bis(hidroxitimetil)-1,3-ditian (**54**) (Schema 25).



Schema 25

Au fost sintetizați ⁴¹ spirani tetrațianici printr-o succesiune de reacții pornindu-se de la tetrabromura de pentaeritritil ⁴² (Schema 26).



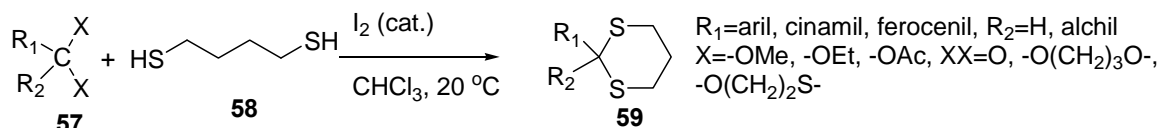
Schema 26

⁴⁰ Mitkin, H.; Wan, Y.; Kurchan, A. N.; Kutateladze, A. G. *Synthesis* **2001**, 1133-1142.

⁴¹ Gâz, Ș. A.; Condamine, E.; Bogdan, N.; Terec, A.; Bogdan, E.; Ramondenc, Y.; Grosu, I. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7295-7300.

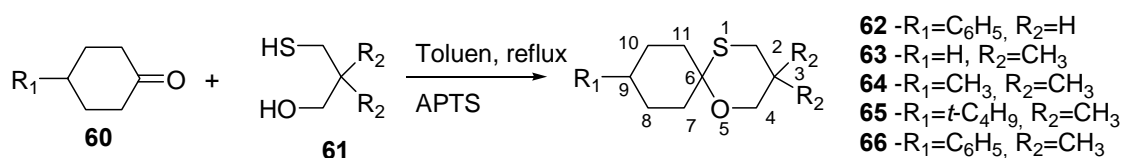
⁴² Wan, Y.; Mitkin, O. D.; Barnhurst, L.; Kurchan, A. N.; Kutateladze, A. G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3817-3819.

Reacția de tioacetalizare ⁴³ a fost folosită pentru obținerea de ditiani prin reacția dintre aldehide și cetone aromatice sau alifatice, *O,O*-acetali, *O,O*-cetali, *O,S*-cetali și ditioli în prezență de iod la temperatura camerei (Schema 27).



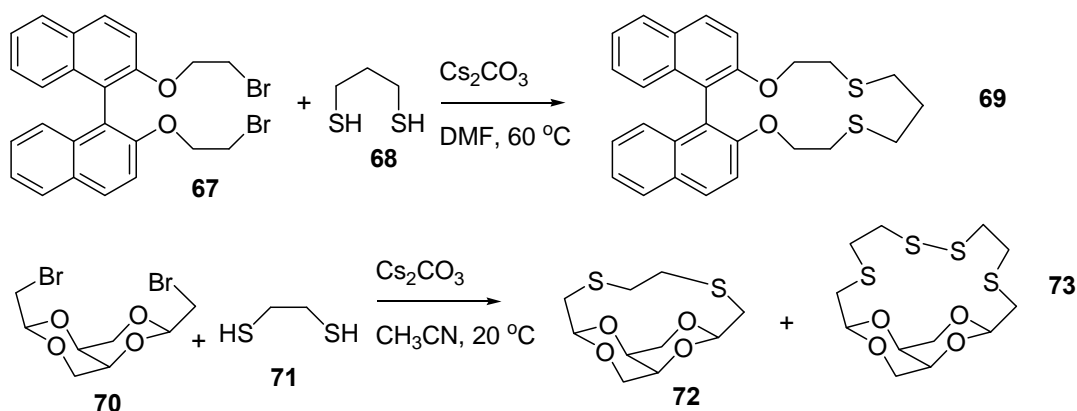
Schema 27

Compuși spiranici au fost sintetizați ⁴⁴ prin reacția dintre ciclohexanone substituie (60) cu 3-mercapto-1-propanoli substituiți (61) în toluen în prezență de acid *para*-toluensulfonic la reflux (Schema 28).



Schema 28

O cale de reacție pentru sinteza de compuși macrociclici cu sulf ⁴⁵ este reacția dintre derivatul dibromurat (67) și 1,3-propanoditiol (68) în prezență de carbonat de cesiu, *N,N*-dimetilformamidă la 60 °C (Schema 29). O altă metodă ⁴⁶ este reacția compusului bromurat (70) cu 1,2-etanditiol (71) în prezență de carbonat de cesiu și acetonitril anhidru la temperatura camerei când se obțin macrociclurile cu sulf 72 și 73 (Schema 29).



Schema 29

⁴³ Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Hazarkhani, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7527-7529.

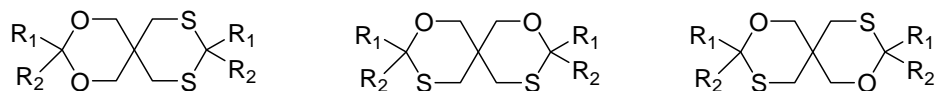
⁴⁴ Terec, A.; Grosu, I.; Muntean, L.; Toupet, L.; Plé, G.; Socaci, C.; Mager, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8751-8758.

⁴⁵ Stock, H. T.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3093-3105.

⁴⁶ Grabarnik, M.; Goldberg, I.; Fuchs, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3123-3125.

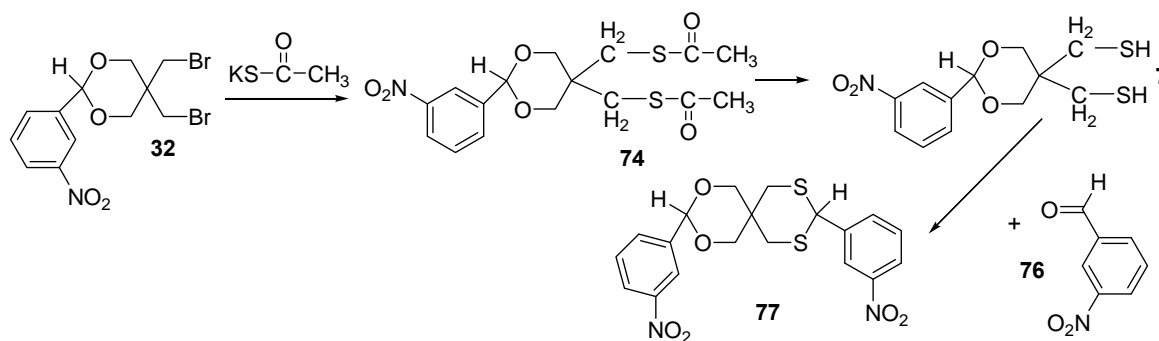
IV.2. Compuși țintă – strategii de obținere

Tema de cercetare este obținerea prin sinteză a unor noi compuși spiranici cu heterocicluri diferite sau cu heteroatomi diferiți în ciclu (Schema 30).



Schema 30

b) **A doua strategie** constă în sinteza de derivați spiranici cu cicluri dioxanice și ditanice. Pentru aceasta s-a urmărit în prima etapă transformarea derivatului bromurat **32** (5,5-bis(bromometil)-2-(3'-nitrofenil)-1,3-dioxan) în 2-(3'-nitro-fenil)-5,5-bis(acetiltiometil)-1,3-dioxan (**74**) prin reacția cu tioacetat de potasiu urmată în etapa următoare de hidroliza bazică a tioacetatului **74** la ditiolul **75** (2-(3'-nitro-fenil)-5,5-bis(mercaptometil)-1,3-dioxan), urmată de tioacetalizarea cu 3-nitrobenzaldehydă (**76**) (Schema 32).



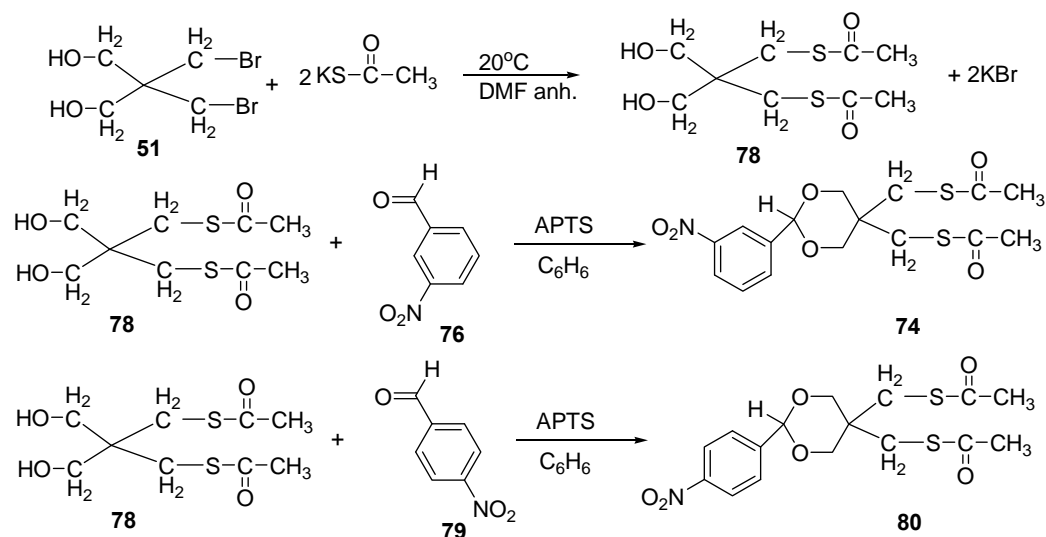
Schema 32

În prima etapă s-a efectuat ⁴⁷ reacția compusului **32** cu tioacetat de potasiu în amestec de acetonitril:diclorometan=1:1, însă fără rezultatele așteptate. Din aceste considerente s-a propus sinteza 2,2-bis(acetiltiometil)-1,3-propandiolului (**78**) pornind de la 2,2-Bis(bromometil)-1,3-propandiol (**51**) urmată de acetalizarea cu 3-nitrobenzaldehydă (**76**) pentru a rezulta 2-(3'-nitrofenil)-5,5-bis(acetiltiometil)-1,3-dioxanul (**74**) (Schema 33).

Reacția tioacetatului de potasiu cu 2,2-bis(bromometil)-1,3-propandiol (**51**) în *N,N*-dimetilformamidă anhidră, la temperatura camerei a condus la un amestec de trei compuși principali (Schema 33) care au fost separați prin cromatografie pe coloană, folosind eluent *n*-hexan:AcOEt=2:1. Frația cu $R_f=0,58$ este compusul util din această etapă, însă acest compus a fost utilizat în reacție fără să fie purificat complet printr-o coloană cromatografică suplimentară, spectrul ¹H RMN indicând ca fiind un amestec de compuși. Acesta a reacționat cu

⁴⁷ Turdean, R.; Bogdan, E.; Terec, A.; Petran, A.; Vlase, L.; Turcu, I.; Grosu, I. *Cent. Eur. J. Chem.* **2009**, 7, 111-117.

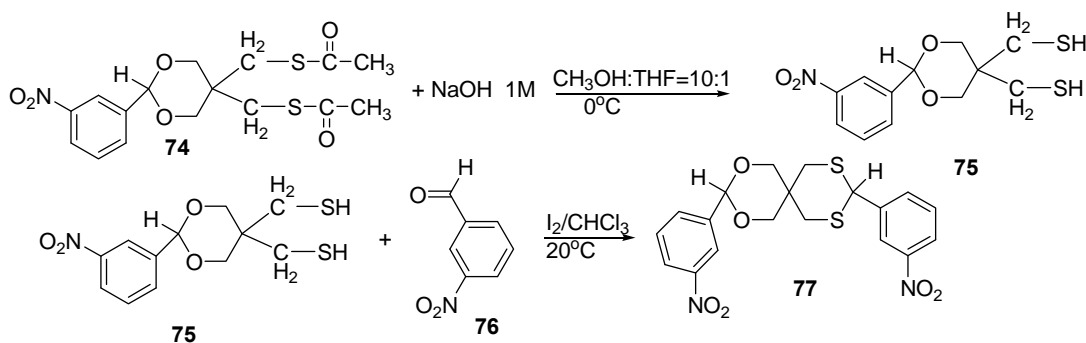
3-nitrobenzaldehida (**76**) în prezență de APTS (acid *para*-toluensulfonic) și benzen rezultând **74**, identificat prin ^1H RMN. Dacă se folosește 4-nitrobenzaldehydă (**79**) pentru reacția de acetalizare a compusului **78** se obține 2-(4'-nitro-fenil)-5,5-bis(acetiltiometil)-1,3-dioxan (**80**).



Schema 33

Următoarea etapă după sinteza tioacetaților 1,3-dioxanici este saponificarea (hidroliza bazică) a acestora. S-a încercat hidroliza bazică cu metoxid de sodiu în metanol anhidru conform datelor din literatură^{48,49,50}, rezultatul fiind degradarea compușilor.

Saponificarea tioacetatului **74** cu NaOH 1 M în metanol⁵¹ a condus, după neutralizarea bazei în exces prin aducerea la pH=7, la obținerea compusului **75** (2-(3'-nitro-fenil)-5,5-bis(mercaptometil)-1,3-dioxan). (Schema 35).



Schema 35

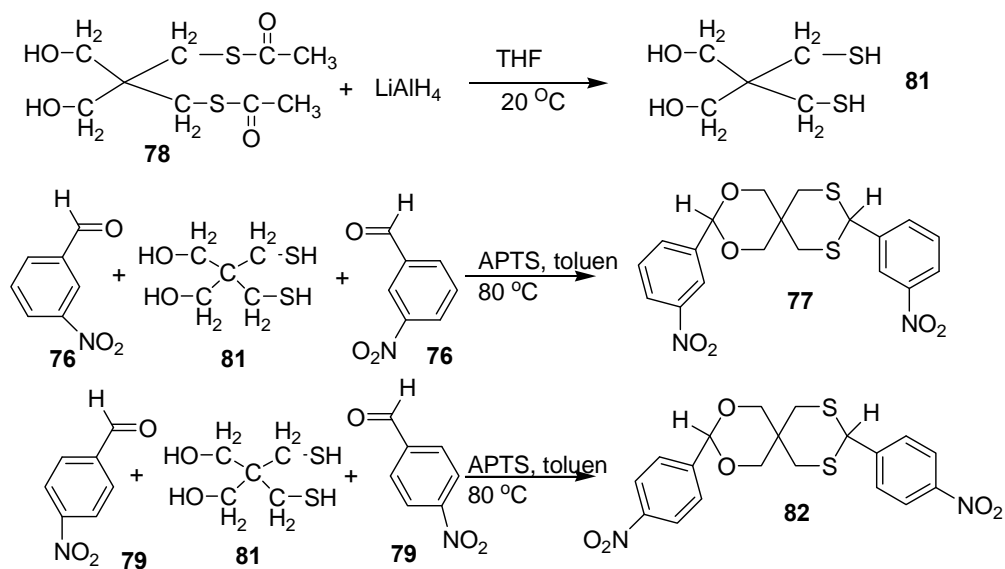
⁴⁸ Furuike, T.; Aiba, S.; Nishimura, S-I. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9909-9915.

⁴⁹ Capelle, S. L.; Vogels, I. A.; Govaerts, T. C.; Toppet, S. M.; Compennolle, F.; Hoornaert, G. J.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3655-3666.

⁵⁰ Govaerts, T. C.; Vogels, I. A.; Compennolle, F.; Hoornaert, G. J.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 799-802.

⁵¹ Sato, H.; Sakoh, H.; Hashihayata, T.; Imamura, H.; Ohtake, N.; Shimizu, A.; Sugimoto, Y.; Sakuraba, S.; Bamba-Nagano, R.; Yamada, K.; Hashizume, T.; Morishima, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1595-1610.

c) **A treia strategie** constă în obținerea 2,2-bis(mercaptometil)-1,3-propandiolului (**81**) prin reducerea cu LiAlH_4 a 2,2-bis(acetiltiometil)-1,3-propandiolului (**78**). Etapa următoare constă în reacția de acetalizare și tioacetalizare simultană cu 3-nitrobenzaldehydă (**76**), respectiv 4-nitrobenzaldehydă (**79**) fără ca 2,2-bis(mercaptometil)-1,3-propandiolul (**81**) să fie în prealabil purificat (Schema 36). Acesta a fost identificat prin ^1H RMN, și prin măsurarea punctului de topire, corespunzând datelor din literatură ^{52,53}. S-a realizat sinteza 3,9-bis(3'-nitrofenil)-8,10-dioxa-2,4-ditia-spiro[5.5]undecanului (**77**), respectiv a 3,9-bis(4'-nitrofenil)-8,10-dioxa-2,4-ditia-spiro[5.5]undecanului (**82**) prin reacția dintre 2,2-bis(mercaptometil)-1,3-propandiol (**81**) cu 3-nitrobenzaldehydă (**76**), respectiv 4-nitrobenzaldehydă (**79**) în toluen la reflux ⁴⁴ în prezență de acid *para*-toluen sulfonic.



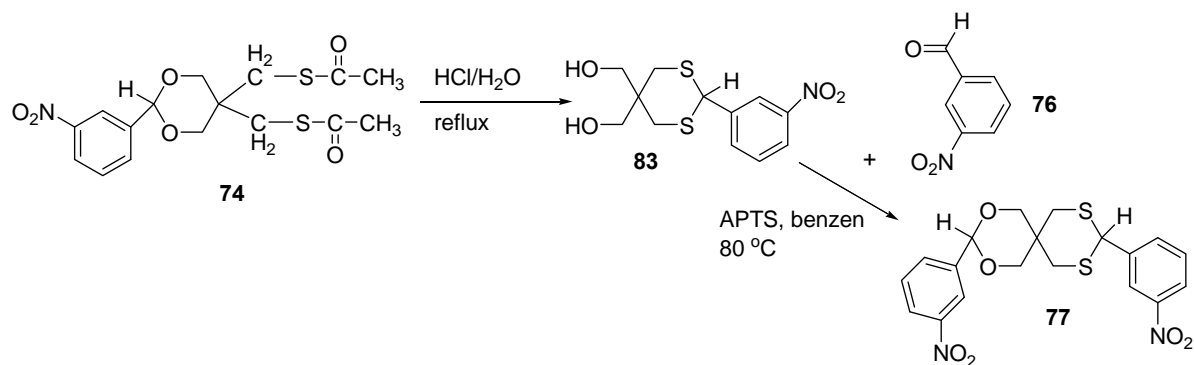
Schema 36

d) **A patra strategie** este comună cu strategia a doua, până la sinteza 2-(3'-nitro-fenil)-5,5-bis(acetiltiometil)-1,3-dioxan (**74**) și 2-(4'-nitro-fenil)-5,5-bis(acetiltiometil)-1,3-dioxan (**80**).

În continuare se va realiza într-o singură etapă ⁴⁰ hidroliza acidă a grupării tioacetice și transacetalizarea 1,3-dioxanului cu grupare tioacetat (**74**) la 2-(3'-nitro-fenil)-5,5-bis(hidroximetil)-1,3-ditian (**83**) în soluție apoasă de HCl 2N la reflux. Etapa următoare este acetalizarea cu 3-nitrobenzaldehydă (**76**) în soluție benzenică cu catalizator acid *para*-toluensulfonic la reflux, când ar trebui să se obțină 3,9-bis(3'-nitrofenil)-8,10-dioxa-2,4-ditia-spiro[5.5]undecan (**77**) (Schema 37).

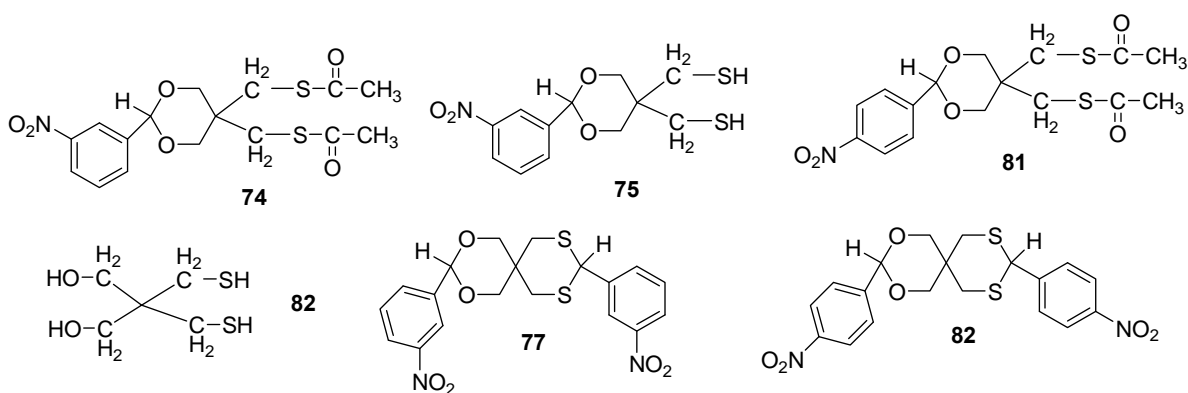
⁵² Backer, H. J.; Tamsma, A. F. *Recl. Trav. Ch. Pays-Ba.* **1938**, 57, 1183-1210.

⁵³ Bladon, P.; Owen, L. N. *J. Chem. Soc.* **1950**, 585-90.



Schema 37

IV.3. Intermediari



Schema 38

IV.4. Analiza structurală și stereochimia

Compusul 2-(3'-nitro-fenil)-5,5-bis(acetilthiometil)-1,3-dioxan (**74**) are o structură anancomerică, având în spectrul ^1H RMN următoarele semnale: la $\delta=2,09$ ppm singlet pentru gruparea metil *ecuatorială* din poziția 5 (din gruparea tioacetat), la $\delta=2,11$ ppm singlet pentru gruparea metil *axială* din poziția 5 (din gruparea tioacetat), la $\delta=2,85$ ppm un dublet pentru protonii *axiali* din pozițiile 4(6) cu constanta de cuplaj geminală $^2J_{4(6)ax-4(6)ec}=14,5$ Hz, alt dublet la $\delta=3,04$ ppm pentru protonii *ecuatoriali* din pozițiile 4(6) cu constanta de cuplaj geminală $^2J_{4(6)ec-4(6)ax}=14,5$ Hz. La $\delta=4,05$ ppm este un singlet pentru protonii metilenici din gruparea tioestică *ecuatorială* din poziția 5, la $\delta=4,64$ ppm singletul protonilor metilenici din gruparea -CH₂-S- *axială* din poziția 5, iar la $\delta=5,17$ ppm singletul protonului *axial* din poziția 2. Atribuirea semnalelor protonilor din zona aromatică s-a efectuat cu ajutorul spectrului COSY. Astfel la $\delta=7,55$ ppm este semnalul protonului aromatic din poziția 5' despicate într-un triplet fiind implicat în două cuplaje *orto* primul cuplaj cu protonul din poziția 6' (care are semnal despicate într-un dublet la $\delta=7,87$ ppm) și al doilea cuplaj cu cel din poziția 4' (cu semnal despicate într-un dublet la $\delta=8,19$ ppm). Protonul aromatic din poziția 2' are semnal la $\delta=8,36$ ppm (Figura 51).

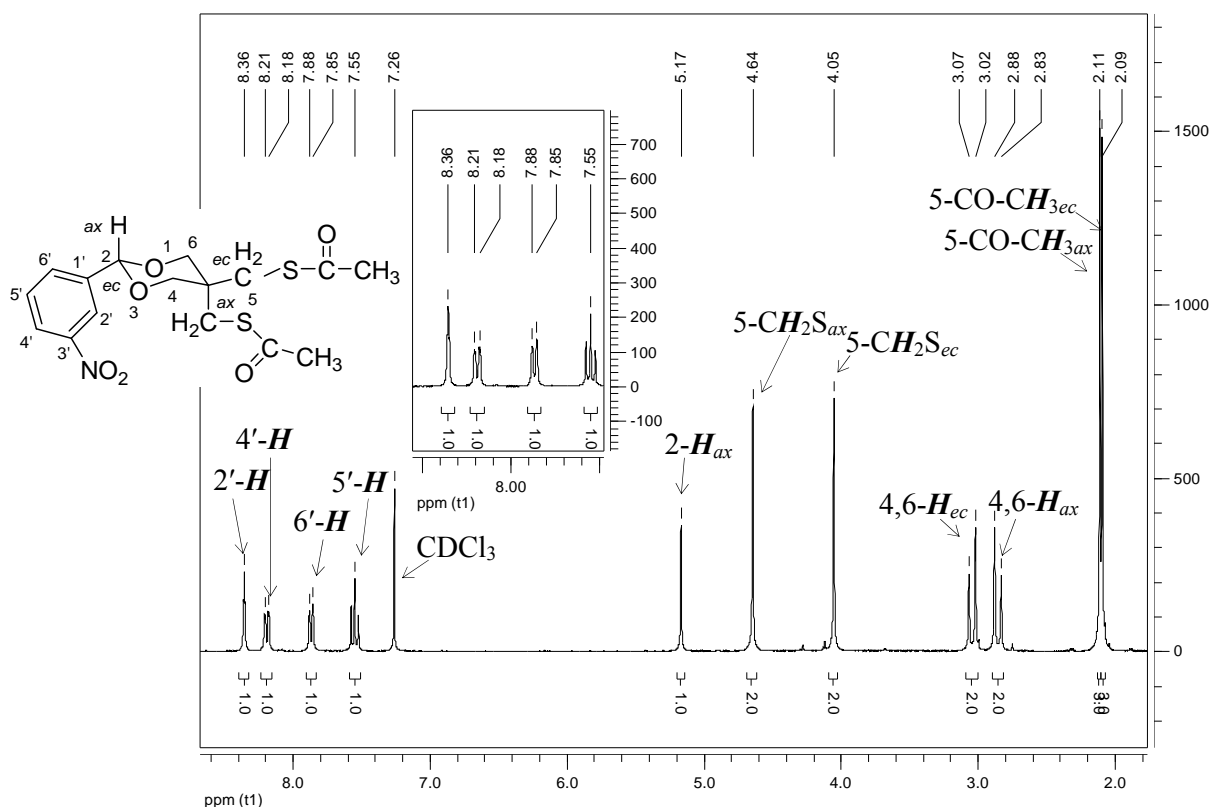


Figura 51. Spectrul ^1H RMN al compusului **74** la 300 MHz în CDCl_3

Cu ajutorul spectrelor COSY și HETCOR s-a realizat atribuirea semnalelor din spectrul ^{13}C RMN înregistrat în CDCl_3 la 90 MHz. La $\delta=20,73$ ppm este semnalul atomului de carbon al grupării metil *ecuatorială* din poziția 5 (din gruparea tioacetat), la $\delta=20,80$ ppm semnalul atomului de carbon al grupării metil *axiale* din poziția 5, la $\delta=30,87$ ppm semnalul acetonei, la $\delta=32,03$ ppm semnalul carbonului C5, la $\delta=35,08$ ppm semnalul atomilor de carbon C4 și C6, la $\delta=50,19$ ppm semnalul carbonului terțiar C2. Atomul de carbon metilenic din gruparea tioester $\text{CH}_2\text{-S-CO}$ *ecuatorială* din poziția 5 rezonează la $\delta=62,72$ ppm, iar cel din gruparea tioester *axială* la $\delta=67,52$ ppm. La 77 ppm este tripletul cloroformului deuterat, la $\delta=123,04$ ppm rezonează carbonul terțiar C2' din gruparea aromatică din poziția 2, la $\delta=123,64$ ppm carbonul C4', la $\delta=129,85$ ppm carbonul C5', la $\delta=133,95$ ppm carbonul C6', la $\delta=140,02$ ppm carbonul cuaternar C1', iar la $\delta=148,35$ ppm carbonul cuaternar C3'. Atomul de carbon al grupării carbonilice din gruparea tioester *ecuatorială* are semnal la $\delta=170,52$ ppm, iar carbonul din gruparea tioester *axială* la $\delta=170,54$ ppm (Figura 52).

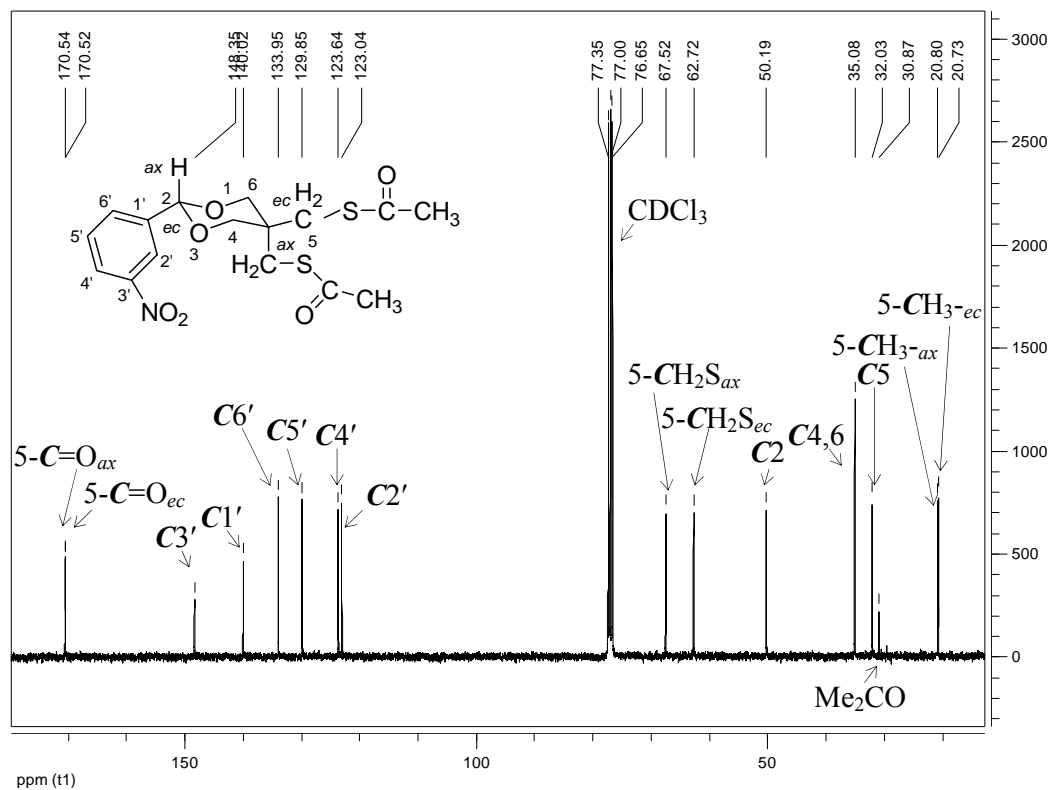


Figura 52. Spectrul ^{13}C RMN al compusului 74 la 90 MHz în CDCl_3

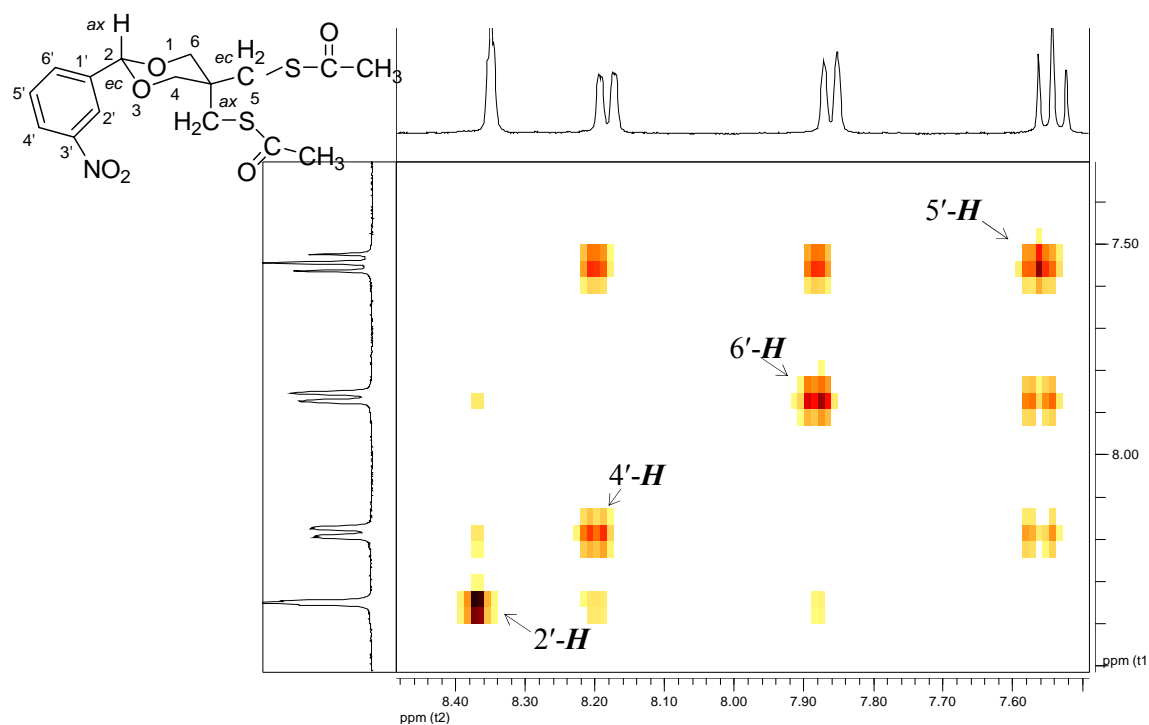


Figura 54. Spectrul COSY al compusului 74 la 500 MHz în CDCl_3 -detaliu pentru protonii aromatici

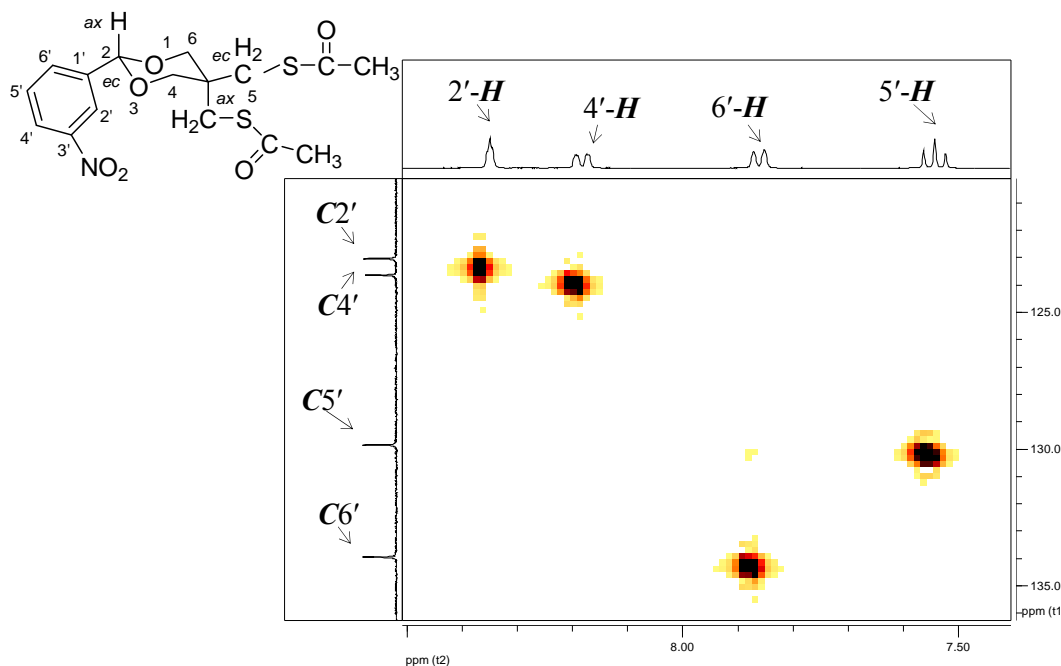


Figura 56. Spectrul HETCOR al compusului **74** la 500 MHz-H și 125 MHz-C în CDCl_3 -detaliu pentru zona aromatică

Pentru compusul 3,9-bis(3'-nitrofenil)-8,10-dioxa-2,4-ditia-spiro[5.5]undecan (**77**) pozițiile 1 și 5 sunt diastereotop, datorită chiralității axiale și elicoidale a moleculei. De asemenea pozițiile 7 și 11 sunt și ele diastereotop. În fiecare caz există un proton *axial* și altul *ecuatorial*. În spectrul ^1H RMN înregistrat la 250 MHz în CDCl_3 (Figura 64) sunt semnalele corespunzătoare structurii anancomerice propuse: un dublet de dublete la $\delta=2,54$ ppm pentru protonul *ecuatorial* din poziția 1 cu $^2J_{1ec-1ax}=14,3$ Hz și $^4J_{1ec-5ec}=1,8$ Hz (cuplaj în W), un dublet la $\delta=2,90$ ppm pentru protonul *axial* din poziția 1 cu $^2J_{1ax-1ec}=14,3$ Hz (cuplajul geminal este confirmat de efectul de acoperiș „roof effect”), un dublet de dublete la $\delta=3,05$ ppm pentru protonul *axial* din poziția 5 cu $^2J_{5ax-5ec}=14,3$ Hz și $^4J_{5ax-1ec}=1,9$ Hz, un alt dublet de dublete la $\delta=3,59$ ppm pentru protonul *ecuatorial* din poziția 5 cu $^2J_{5ec-5ax}=14,2$ Hz și $^4J_{5ec-1ec}=2,1$ Hz, un dublet de dublete la $\delta=3,71$ ppm pentru protonul *axial* din poziția 7 cu $^2J_{7ax-7ec}=11,6$ Hz și $^4J_{7ax-11ec}=1,9$ Hz, un dublet la $\delta=3,88$ ppm pentru protonul *axial* din poziția 11 cu $^2J_{11ax-11ec}=11,5$ Hz, un alt dublet de dublete la $\delta=3,99$ ppm pentru protonul *ecuatorial* din poziția 11 cu $^2J_{11ec-11ax}=11,4$ Hz și $^4J_{11ec-7ec}=2,7$ Hz, un alt dublet de dublete la $\delta=5,30$ ppm pentru protonul *ecuatorial* din poziția 7 cu $^2J_{7ec-7ax}=11,6$ Hz și $^4J_{7ec-11ec}=2,9$ Hz. Există la $\delta=5,19$ ppm un singlet pentru protonul *axial* din poziția 3, iar la $\delta=5,55$ ppm un singlet pentru protonul *axial* din poziția 9 (mai dezecranat datorită efectului dezecranant prin spațiu al atomilor de oxigen) (Figura 65).

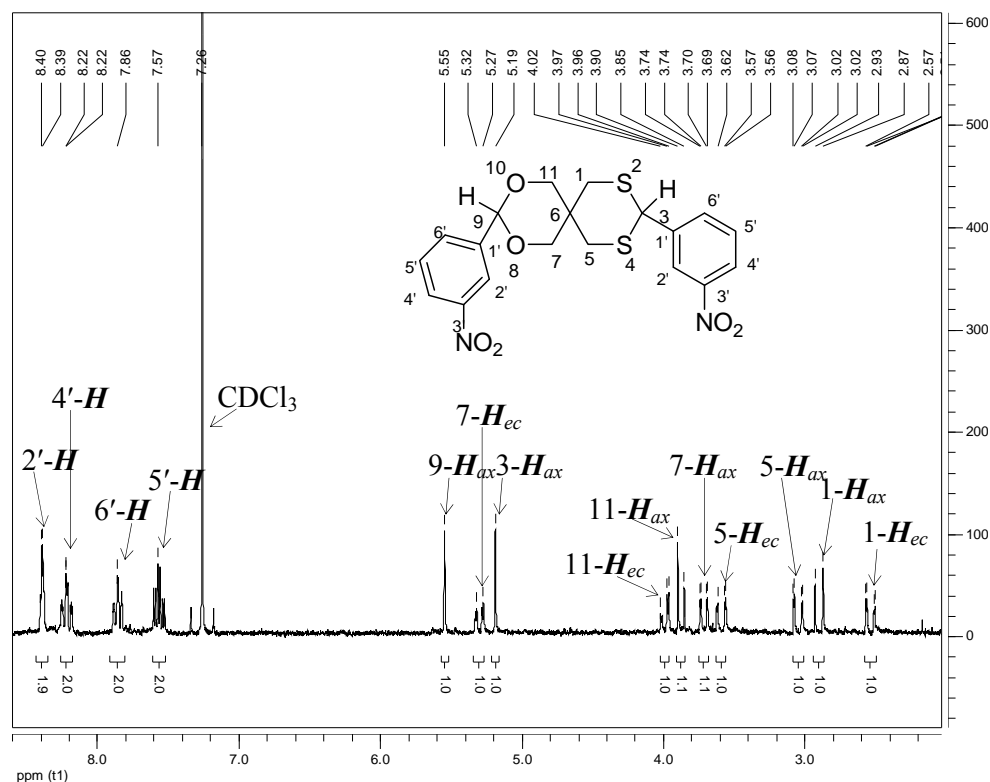


Figura 64. Spectrul ¹H RMN al compusului 77 la 250 MHz în CDCl₃

În zona aromatică ⁵⁴ apare modelul specific grupării *meta*-nitro-fenil, cu mențiunea că fiecare semnal corespunzător protonului aparținând grupării *meta*-nitro-fenil din poziția 3 este suprapus peste un semnal al grupării similare din poziția 9. Astfel la $\delta=7,56-7,57$ ppm apar cele două semnale pentru protonul din poziția 5' al grupării *meta*-nitro-fenil din pozițiile 3 și 9 ($J=J'=8,0$ Hz), la $\delta=7,84-7,87$ ppm ($J=7,7$ Hz) dubletul protonului din poziția 6' pentru grupările din pozițiile 3 și 9 (suprapuse într-un pseudotriplet), la $\delta=8,21-8,22$ ppm ($J=8,2$ Hz, $J'=1,0$ Hz) tripletul protonului din poziția 4' pentru grupările din pozițiile 3, respectiv 9 (suprapuse într-un pseudotriplet despicate), iar la $\delta=8,39-8,40$ ppm semnalul protonului din poziția 2' pentru grupările *meta*-nitro-fenil din pozițiile 3, respectiv 9 (Figura 66).

⁵⁴ Mihîș, A.; Golban, M. L.; Cismaș, C.; Terec, A; Bogdan, E.; and Grosu, I., in preparation.

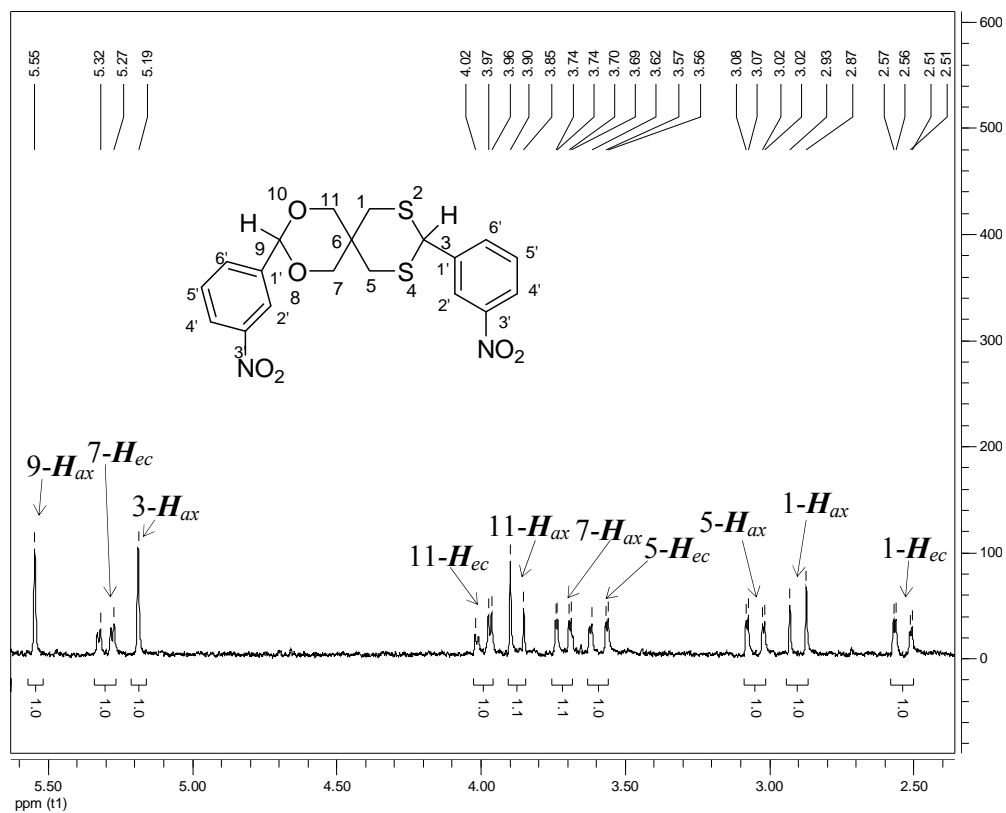


Figura 65. Spectrul ¹H RMN al compusului 77 la 250 MHz în CDCl₃-detaliu zona heterociclică

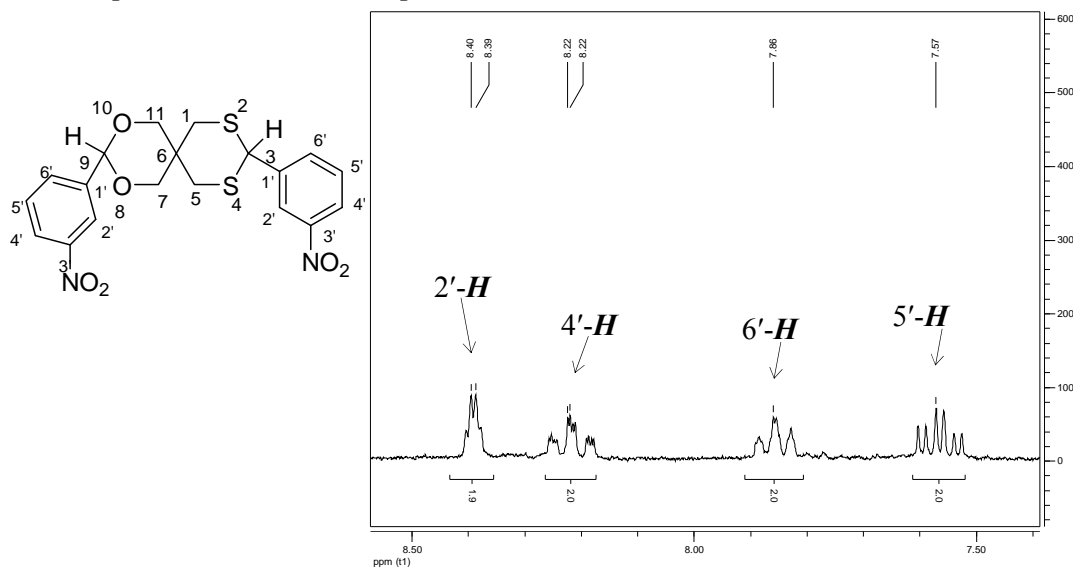


Figura 66. Spectrul ¹H RMN al compusului 77 la 250 MHz în CDCl₃ – detaliu pentru zona aromatică

PARTEA VI. CONCLUZII

Partea teoretică a lucrării conține descrierea sintezei, stereochemiei, analizei structurale și utilizării perhidro-diazinelor. Ciclurile perhidro-diazinice intră în structura multor produși naturali, a unor medicamente pentru tratarea multor tipuri de afecțiuni, a unor derivați cu aplicații în chimia analitică.

Partea practică cuprinde sinteza și analiza structurală pentru:

- șapte compuși noi 1,3-dioxanici derivați ai tereftaldialdehidei, un compus nou 1,3-dioxanic 5-metil-2,2-disubstituit, șase compuși noi 1,3-dioxanici dibromurați 2,2'-disubstituiți, cinci compuși noi spiranici cu cicluri dioxanice

-doi intermediari noi ditioacetici și un intermediar 1,3-dioxanic ditiolic care pot fi utilizați pentru sinteza de compuși spiranici cu heterocicluri diferite sau cu heteroatomi diferiți, doi spirani dioxaditanici noi

Analiza structurală s-a efectuat utilizând difracția de raze X (pentru un compus), spectrele ^1H și ^{13}C RMN la temperatura camerei, spectre COSY, spectre HMQC, un spectru HETCOR, dar și spectrometria de masă (EI-MS, ESI-MS).

Compușii 1,3-dioxanici obținuți din tereftaldialdehidă prezintă structuri anancomerice, cu gruparea fenilen în poziție *ecuatorială*, ciclurile dioxanice având conformație *scaun*. În cazul prezenței substituenților diferiți în pozițiile 5(5') sunt posibili trei diastereoizomeri: *trans, trans*, *cis, cis* și *trans, cis* (în funcție de poziția relativă față de ciclurile 1,3-dioxanice ale substituentului mai voluminos și a grupării aromatice).

2,2-difenil-5-metil-1,3-dioxanul are o structură anancomerică, în care gruparea metil din poziția 5 are orientare *ecuatorială*. De asemenea derivații 5,5-Bis(bromometil) 2-substituiți ai 1,3-dioxanului au structuri anancomerice, gruparea voluminoasă ocupând poziția *ecuatorială*.

Compușii spiranici studiați au structură flexibilă, prezintă chiralitate *axială* și *elicoidală*, și se găsesc sub forma a doi enantiomeri separabili care nu trec unul în celălalt prin procese conformaționale, fapt dovedit de cromatografia HPLC pe coloană chirală. Structura flexibilă a compușilor spiranici a fost confirmată de spectrele ^1H și ^{13}C RMN la temperatură variabilă (în intervalul 293 K-164 K).

Compușii ditioacetici 1,3-dioxanici și intermediarul ditiolic 1,3-dioxanic au structură anancomerică, gruparea aromatică având orientare *ecuatorială*, fiind precursori în sinteza de spirani dioxa-ditanici și dioxatitanici. Compușii spiranici dioxa-ditanici au structură anancomerică, pozițiile 1 și 5, dar și 7 și 11 fiind diastereotope datorită chiralității moleculei.

ANEXA II

Lista compușilor sintetizați noi

