

Universitatea Babeş-Bolyai  
Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică  
Cluj-Napoca, Romania



Rezumat  
Teză de Doctorat

**Țițaș Mihaela-Liliana**

***Sinteza și analiza structurală a unor noi compuși heterociclici:  
ciclopenta[c]pirani, liganzi aza-heterociclici aromatici polidentati și  
macrociclii spiro-1,3-dioxanici***

Conducător științific:  
Prof. Dr. Ion GROSU

Prof. Dr. la Universitatea Babeş-Bolyai

Comisie:

Yvan RAMONDENC  
Cornelia UNCUȚA

Prof. Dr. la Université de Rouen  
C.S.I. Dr. Ing. Institutul de Chimie Organica al Academiei  
Romane "Costin D. Nenițescu"

Anca SILVESTRU

Prof. Dr. la Universitatea Babeş-Bolyai

Cluj-Napoca

2010

## **CUVINTE CHEIE:**

Ciclopenta[*c*]pirani

Pseudoazulene

Enol-lactone

Alfa-pirone

Fluorescenta

Diastereoisomeri

Liganzi aza-hetarene

Piridine

Chiralitate

Macro cicluri spiro-1,3-dioxanice

2,4,8,10-Tetraoxaspiro[5.5]undecani

## LISTA DE ABREVIERI

AIBN	2,2'-Azobis(2-metilpropionitrile)
AlMe <sub>3</sub>	Trimetilaluminii
AP	Alfa-pirone
APCI	Atmosphere Pressure Chemical Ionisation
APT	Attached Proton Test
bipy	Bipiridin
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butilitiu
<i>t</i> -BuLi	<i>t</i> -butilitiu
CDCl <sub>3</sub>	Cloroform- <i>d</i>
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (DCM)	Diclorometan
COSY	Correlated Spectroscopy
CPD	Ciclopentadiena
δ	Deplasarea chimica (RMN)
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-dicianobenzochinona
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfoxid
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Dimetil sulfoxid- <i>d</i> <sub>6</sub>
DIBAL-H	Hidrura de diizobutilaluminii
EE	Eter etilic
eq.	Echivalent
EL	Enol-lactona
EI	Electron impact
ESI	Electronic Spray Ionization
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation experiment
HTMP	2,2,6,6-tetrametilpiperidina
m.p.	Melting point
m/z	Mass-to-charge ratio
Me	metil
MS	Mass Spectrometry
MTBE	Metil- <i>tert</i> -butil eter

NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NEt <sub>3</sub>	Trietilamina
RMN	Rezonanta magnetic nucleara
OLED	Organic Light Emitting Diodes
PE	Eter de petrol
Ph	Fenil
py	Piridin
pym	Pirimidin
R <sub>f</sub> .	Factor de retentie
<i>t.a.</i>	Teperatura ambianta
TFAA	Anhidrida trifluoroacetica
TFA	Acid trifluoroacetic
TLC	Thin layer chromatography
TOF	Time of flight
Ts	Tosil
TsCl	Clorura de tosil
UV/Vis	Ultraviolet/Vizibil
Φ	Randament cuantic

#### Desemnare semnale RMN

s	singlet
d	doublet
t	triplet
m	multiplet
dd	dublet de dublete
ddd	dublet de dublete de dublete
dddd	dublet de dublete de dublete de dublete
dt	dublet de triplete
ddt	dublet de dublete de triplete
dq	dublet de quartete

## CUPRINS

### PARTEA 1. Sinteza si analiza unor noi derivati de ciclopenta[c]piran

1.1. INTRODUCERE	3
1.2. DATE DE LITERATURA	4
1.2.1. Produsi naturali, izolare si activitate biologica	4
1.2.2. Sinteza	10
1.2.1.1. Produsi naturali	10
1.2.1.2. Heterociclul parinte si produsi ne-naturali	13
1.2.1.3. Ciclopenta[c]pirani condensati	20
1.2.2. Analiza structurala si proprietati	24
1.3. REZULTATE SI DISCUTII	31
1.3.1. Sinteza unor noi derivati de ciclopenta[c]piran	32
1.3.1.1. Sinteza derivatilor 6-oxo-6 <i>H</i> -1,3,4-oxadiazinici	33
1.3.1.2. Sinteza derivatilor de 3,4,4a,5-tetrahidrociclopenta[c]piran-3-ona	34
1.3.1.3. Sinteza derivatilor 1,4-diaril-dihidrociclopenta[c]piran	43
1.3.1.4. Sinteza derivatilor de ciclopenta[c]piran	50
1.3.1.4.1. Sinteza derivatilor de ciclopenta[c]piran <i>via</i> reactii Wittig	51
1.3.1.4.2. Sinteza derivatilor de ciclopenta[c]piran <i>via</i> reactii cu DIBAL-H	52
1.3.1.4.3. Sinteza derivatilor de ciclopenta[c]piran <i>via</i> reactii cu AlMe <sub>3</sub>	53
1.3.2. Comportamentul derivatiilor de ciclopenta[c]piran in reactii de substitutie electrofila	54
1.3.2.1. Reactii de acetilare	55
1.3.2.2. Reactii de formilare	61
1.3.2.3. Alte tipuri de substitutii electrofile	67
1.4. CONCLUZII	70
1.5. PARTEA EXPERIMENTALA	72
1.5.1. Informatii generale	72
1.5.2. Sinteza compusilor	73
1.5.3. Anexe I	95

## **PARTEA 2. Sinteza si analiza unor noi liganzi de tip aza-hetarene**

2.1. INTRODUCERE	101
2.2. DATE DE LITERATURA	101
2.2.1. Arhitecturi supramoleculare cu azot	101
2.3. REZULTATE SI DISCUTII	109
2.3.1. Sinteza unor noi liganzi de tip aza-hetarene	112
2.3.1.1. Sinteza <i>via</i> intermediari bipyridinici	112
2.3.1.2. Sinteza <i>via</i> intermediari piridin-pirimidinici	115
2.3.1.3. Functionalizare prin reactii de bromurare	123
2.4. CONCLUZII	126
2.5. PARTEA EXPERIMENTALA	127
2.5.1. Informatii generale	127
2.5.2. Sinteza compusilor	128

## **PARTEA 3. Sinteza si analiza unor noi derivati macrociclii spiro-1,3-dioxanici**

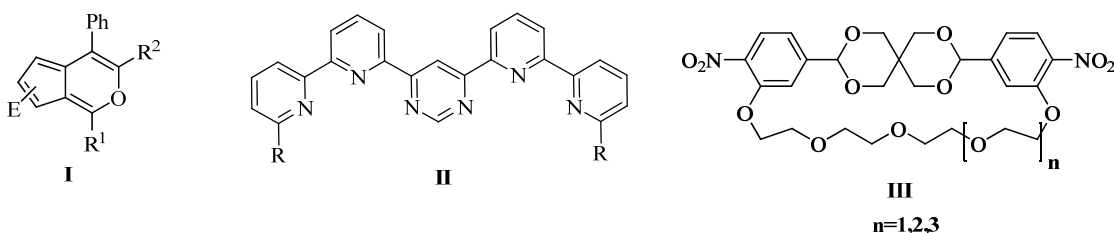
3.1. INTRODUCERE	137
3.2. DATE DE LITERATURA	138
3.2.1. Pentaeritritol diacetali: sinteza si stereochimie	140
3.2.1.1. Sinteza de diferiti derivati de 2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan	140
3.2.1.2. Stereochimia derivatilor de 2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan	143
3.2.1.3. Macrociclii cu unitati de spiro-1,3-dioxan	147
3.3. REZULTATE SI DISCUTII	150
3.3.1. Sinteza unor noi derivati spiro-1,3-dioxanici	150
3.3.2. Sinteza unor noi macrociclii cu unitati spiro-1,3-dioxanice	155
3.4. CONCLUZII	165
3.5. PARTEA EXPERIMENTALA	166
3.5.1. Informatii generale	166
3.5.2. Sinteza compusilor	167
<b>ANEXE II</b>	<b>174</b>



## INTRODUCERE GENERALA

În lucrarea de față sunt prezentate rezultatele obținute în sinteza și analiza unor noi derivați heterociclici: ciclopenta[*c*]pirani (I), liganzi cu unități de aza-hetarene (II) și macrociclii cu unități spiro-1,3-dioxanice (III). Cele trei subiecte au fost studiate în cadrul grupului de cercetare condus de Prof. Dr. Ion GROSU la Universitatea Babeș-Bolyai.

Primul subiect reprezintă un studiu al derivaților pseudoazulenici care conțin unități de ciclopenta[*c*]piran (I). Acest studiu cuprinde sinteza, analiza și reactivitatea unor derivați de acest tip și a intermediarilor acestora. Proprietățile biologice prezentate de către produsele naturale cu schelet de ciclopenta[*c*]piran prezintă un mare interes, fiind utilizați în medicina tradițională indigenă, care, apoi, au fost investigați pentru activități biologice: fitoterapeutice, citotoxice, sedative, antifungice, antivirale, antimicrobiene sau antitumorale. Toate acestea reprezintă o provocare în a sintetiza noi derivați de ciclopenta[*c*]piran.



Cel de al doilea subiect prezintă sinteza și analiza unor noi liganzi de tip aza-hetarene (II) funcționalizați în pozițiile terminale alfa față de azotul piridinic. Acest tipuri de molecule conținând secvențe bipiridin-pirimidin-bipiridinice prezintă chiralitate helicoidală datorită aranjamentului spațial al unităților de piridină. Atomii de azot asigură un grad ridicat de coordonare, în special cu afinitate pentru ioniile metalelor tranzitoriale, forțând molecule să adopte o configurație liniară. Chimia unor astfel de molecule este principalul motiv utilizat în construcția de arhitecturi supramoleculare care execută mișcări specifice, determinate de proprietățile moleculelor și a unui design inteligent, ceea ce aduce necesitatea de a îmbunătăți metodele de sinteză ale componentelor și de a alege grupările funcționale portivite, în ideea de a construi întregul ansamblu.

Cel de al treilea subiect aduce în prim plan sinteza și analiza structurală a unor noi derivați macrociclici cu unități spiro-1,3-dioxanice. Caracteristicile structurale ale compusilor spiro-1,3-dioxanici, de exemplu chiralitatea helicoidală, structura anancomeră și aranjamentul spațial fac ca aceste tipuri de compuși să fie substraturi versatile pentru sinteza de macrociclii



cu potential ridicat de coordinare chimioselectiva a unor cationi sau chiar molecule neutre. Similaritatile sterice ale macrociclilor de tip III cu ale macociclilor analogi obtinuti pornind de la zaharide sau heterobicicloalchene, care prezinta interesante proprietati coordinative motiveaza interesul de a investiga acest tip macromolecule.

## PARTEA 1. SINTEZA SI ANALIZA UNOR NOI DERIVATI DE CICLOPENTA[C]PIRAN

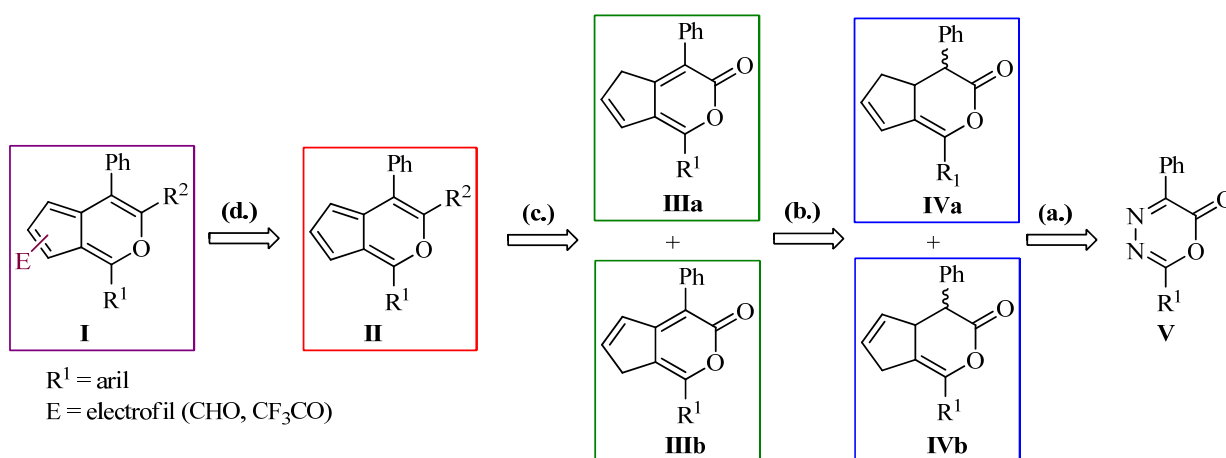
### 1.1. INTRODUCERE

Ciclopenta[c]piranii apartin unei mari clase de heterocicluri, numita pseudoazulene,<sup>1</sup> fiind analogi  $\pi$ -izoelectronici ai hidrocarburilor non-benzoidice aromatice de tip azulene. Similar cu azulenele, structura de rezonanta dipolara contribuie la distributia electronica a starii fundamentale a ciclopenta[c]piranilor, avand o densitate electronic mai ridicata in nucleul ciclopentanic si o deficiente in cel hexaciclic. Aceste similaritati sugereaza o analogie a proprietatilor cu cele ale azulenelor, prezicand astfel comportamentul chimic al entitatii de ciclopenta[c]piran.

### 1.3. REZULTATE SI DISCUTII

#### 1.3.1. Sinteza unor noi derivati de ciclopenta[c]piran

Obiectivul acestei prime parti este de a sintetiza si analiza niste noi derivati de ciclopenta[c]piran si de a investiga comportamentul acestora in reactii de substitutie electrophila aromatica. Urmand o strategie in mai multi pasi,<sup>2</sup> a fost sintetizata o serie de noi compusi aromatici ciclopenta[c]piranici cu diferiti substituenti (schema 25).



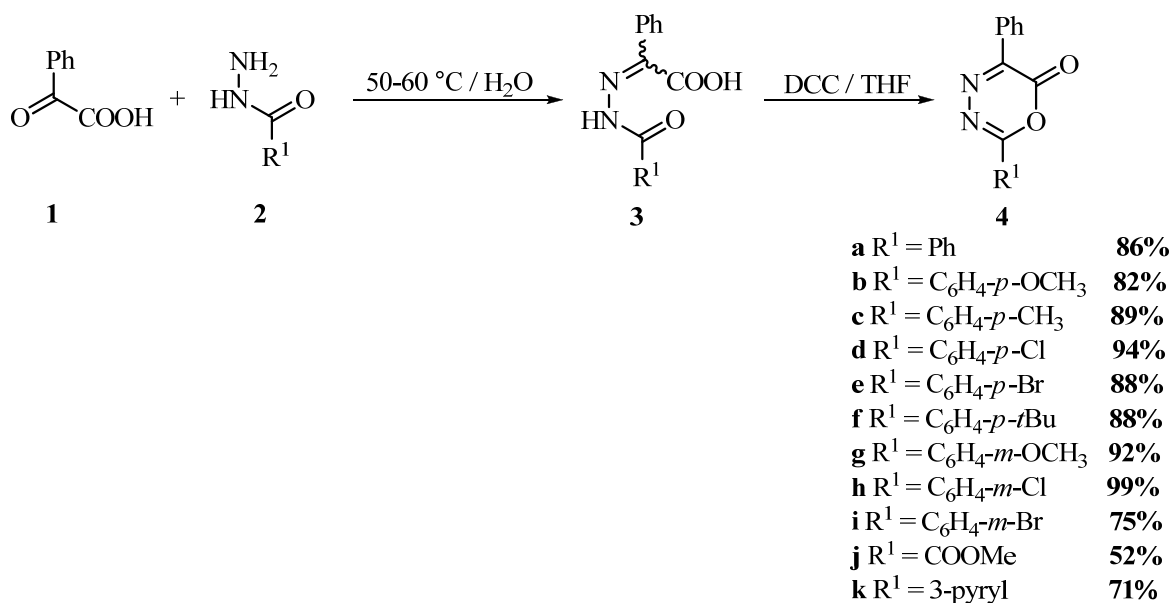
Schema 25

<sup>1</sup> H.-J. Timpe, A. V. El'tsov, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1983**, 33, 185.

<sup>2</sup> M. Christl, N. Bien, G. Bodenschatz, E. Feineis, J. Hegmann, C. Hofmann, S. Mertelmeyer, J. Ostheimer, F. Samtleben, S. Wehner, E.-M. Peters, K. Peters, M. Pfeiffer, D. Stalke, *Chem. Commun.* **1998**, 2387.

### 1.3.1.1. Sinteza derivatilor 6-oxo-6*H*-1,3,4-oxadiazinici

Derivatii de oxadiazinona de tip **4** au fost preparati in doua etape dupa cum este ilustrat in schema 26.<sup>3,4</sup> In prima etapa, acidul fenilglioxilic (**1**) in reactie cu aroilhidrazinele **2a-k** formeaza produsii de condensare **3a-k** (schema 26).<sup>5,6</sup> Apoi, in a doua etapa, hidrazonele **3a-k**, ciclizeaza in prezenta de DCC in THF absolute, cu formarea compusilor de [3,4]-diazalocatonona **4** doriti (schema 26).<sup>7,8</sup> Prin aceasta metoda au fost sintetizati noi derivati de oxadiazinona (**4f-i** si **4k**).



Schema 26

### 1.3.1.2. Sinteza derivatilor de 3,4,4a,5-tetrahidrociclopenta[*c*]piran-3-ona

Reactia de tip Diels-Alder cu cerere de electroni inversa este etapa cheie a strategiei propuse, datorita faptului ca in aceasta etapa se formeaza scheletul ciclopenta[*c*]piranic.<sup>9</sup>

Adaugarea ciclopentadienei monomer la oxadiazinonele **4a-h** in prezenta de TFA si TFAA conduce la formarea derivatilor de 3,4,4a,5-tetrahidrociclopenta[*c*]piran-3-ona **5**, denumiti si enol-lactone (schema 26). Derivatii de enol-lactona sunt obtinuti in randamente foarte bune, cu exceptia oxadiazinonei **4k** (R<sup>1</sup>=3-piril), cand dihidro- $\alpha$ -pirona corespunzatoare nu se obtine, probabil din cauza interactiunii TFA

<sup>3</sup> W. Steglich, *Synthesis*, **1977**, 252.

<sup>4</sup> A. Padwa, P. Eisenbarth, *J. Heterocyclic Chem.* **1985**, 61.

<sup>5</sup> M. Christl, U. Lanzendorfer, M.M. Groetsch, E. Ditterich, J. Hegmann, *Chem.Ber.* **1990**, 123, 2031.

<sup>6</sup> M. Christl, U. Lanzendorfer, K. Peters, E.-M. Peters, H.G. von Schnering, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 353.

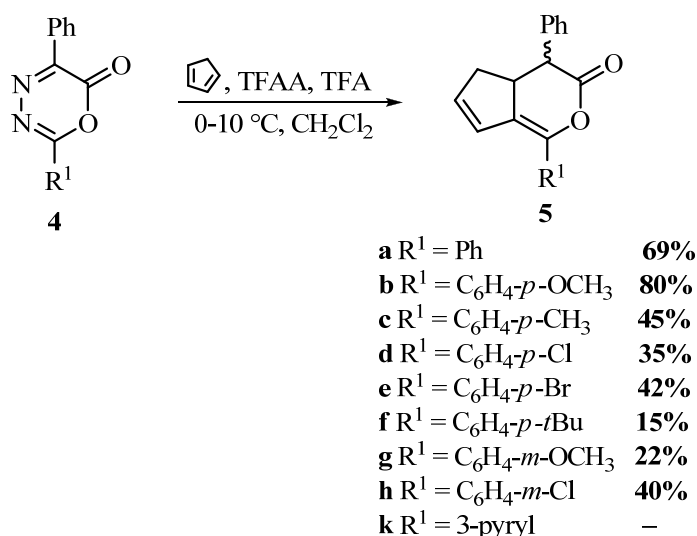
<sup>7</sup> M. Christl, U. Lanzendorfer, J. Hegmann, K. Peters, E.-M. Peters, H.G. von Schnering, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 2940.

<sup>8</sup> A. Padwa, P. Eisenbarth, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5489.

<sup>9</sup> E. Feineis, H. Schwarz, J. Hegmann, M. Christl, E.-M. Peters, *Chem. Ber.* **1993**, 126, 1743.

la azotul piridinic. Cresterea cantitatii de TFA nu a condus la formarea enol-lactonei **5k**. Prin reactia Diels-Alder catalizata acid au fost sintetizati noi derivati de enol-lactona (**5c**, **5d**, **5e**, **5f**, **5g** si **5h**).

Cicloaditia ciclopentadienei la oxadiazinone nu are loc stereoselectiv si nici regioselectiv. Teoretic, doi regioizomeri se pot forma prin pozitionarea dublei legaturi la nivelul ciclului ciclopentanic: regioizomerul **5** avand dubla legatura in pozitia C-6-C-7 si izomerul **6** avand dubla legatura in pozitia C-5-C-6. Deasemenea, fiecare regioizomer poate fi exprimat ca si set de diastereoizomeri datorita centrelor asimetrice din pozitiile 4 si 4a. In teorie patru izomeri pot fi formati in urma reactiei de cicloaditie (**5'**, **5''** si **6'**, **6''**).



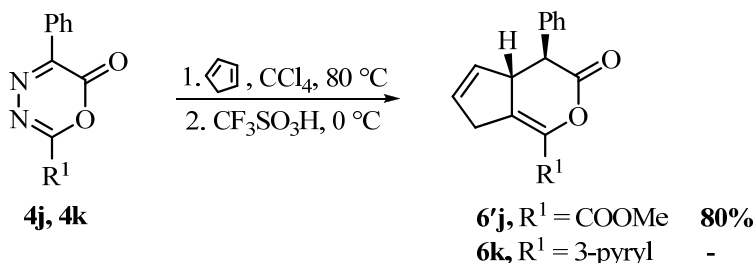
**Schema 27**

**Table 1.** Raportul diastereoizomerilor **5** in conditiile TFAA 1eq.; TFA 0.3 eq.; CPD 5eq.; 0-10 °C

	Raport	
	<b>5'</b>	<b>5''</b>
<b>a</b> R <sup>1</sup> = Ph	1	1.2
<b>b</b> R <sup>1</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	1	1
<b>c</b> R <sup>1</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -CH <sub>3</sub>	1.6	1
<b>d</b> R <sup>1</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -Cl	1	4
<b>e</b> R <sup>1</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -Br	1	5.8
<b>f</b> R <sup>1</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> - <i>t</i> Bu	1	-
<b>g</b> R <sup>1</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>m</i> -OCH <sub>3</sub>	1.8	1
<b>h</b> R <sup>1</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>m</i> -Cl	1	-

Atunci cand se folosesc 0.3 eq. TFAA, s-a observat doar formarea regioizomerului **5**. Raportul intre diastereoizomerii **5** depinde de natura substituentilor (table 1). De mentionat este faptul ca in timpul reactiei temperature scazuta este mentinuta cu ajutorul unei bai de gheata, ceea ce nu asigura o temperature constanta, putand influenta rata de formare a izomerilor.

In cazul diazalactonei **4j** a fost necesara urmareea unei alte metode de sinteza<sup>2</sup> (schema 28) datorita faptului ca in conditiile mai sus mentionate nu are loc formarea produsului dorit. In incercarea de a obtine derivatul de enol-lactona **6k** in conditiile celei de-a doua metode nu a avut succes, in masa de reactive regasindu-se mai multi produse neidentificabili.



Schema 28

In majoritatea cazurilor diastereoizomerii *R/S* nu au putut fi separati pe coloana cromatografica conventionala, datorita unui  $R_f$  foarte apropiat, chiar si in solventi mai putin polari. Enol-lactonele **5'e** si **5''e**, (R<sup>1</sup>=4-bromofenilen) au fost separati datorita unui  $\Delta R_f$  mai mare. In toate cazurile amestecul izomeric a fost precipitat din masa de reactie prin triturare cu dietil eter si pentan.

Prin precipitarea cu dietil eter din crudul reactiei, derivatul de enol lactona cu R<sup>1</sup>=3-clorofenilen doar un singur produs s-a obtinut. Spectrul <sup>1</sup>H RMN (figura 5) indica formarea diastereoizomerului **5'h** avand o dispozitie *trans* a protonilor din pozitiile 4 si 4a (<sup>3</sup>J<sub>4,4a</sub> = 14.5 Hz).

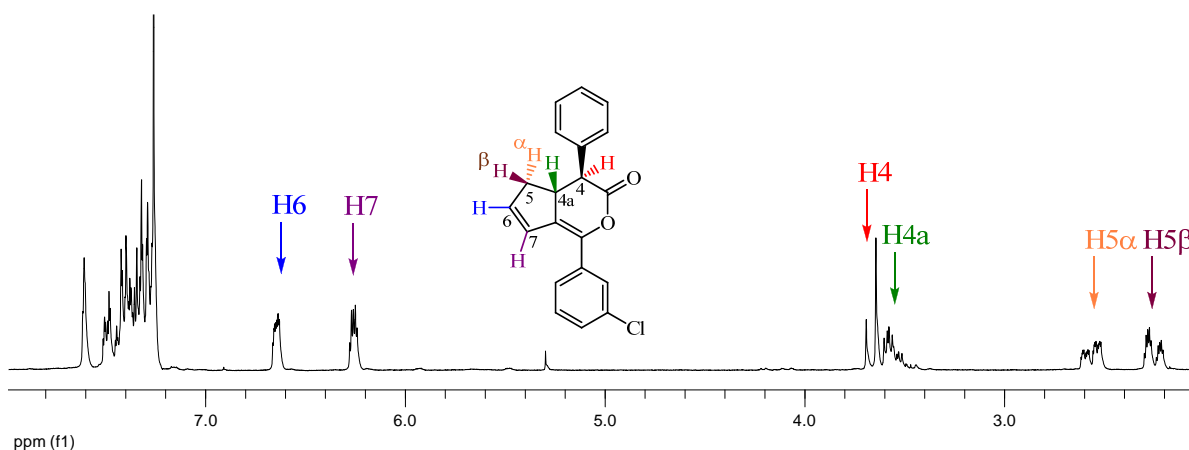
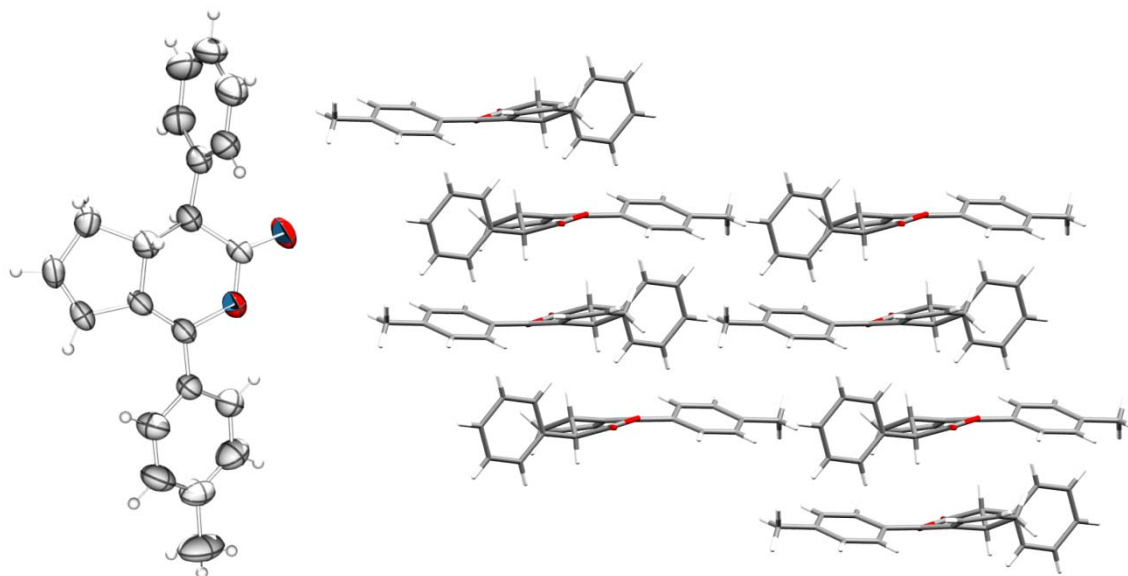


Figura 5. <sup>1</sup>H RMN spectrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) of the isomer **5'h**.

Spectrele electronice ale derivatilor de enol-lactona prezinta deplasari hipsocromice ale maximelor de absorbtie. De exemplu, enol-lactonele **5'e** (R<sup>1</sup> = 4-bromofenilen), **5'd** (R<sup>1</sup> = 4-clorofenilen), **5'f** (R<sup>1</sup> = 4-*tert*butilphenilen) si **6j** (R<sup>1</sup> = COOMe) prezinta maxime de absorbtie la 306, 303, 295, si respectiv 252 nm.

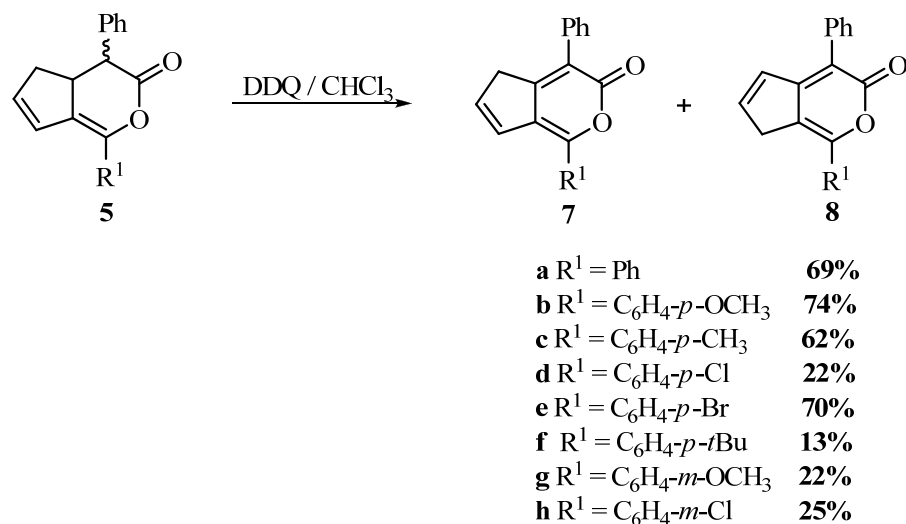
Analiza prin difractie de raze X a monocristalului enol-lactonei **5'c** arata o dispozitie spatiala triclinica cu doua molecule per celula aflate intr-o orientare paralela cap-coada (figura 11). Au fost observate interactiuni slabe intre oxigenul gruparii carbonil a unei molecule si protonul unei molecule invecinate din acelasi rand, avand o distanta  $d = 2.513 \text{ \AA}$  care este cu  $0.207 \text{ \AA}$  mai scurta decat suma razelor van der Waals.



**Figura 11.** Diagrama ORTEP (stanga) si vedere in retea dupa axa *b* (deapta) (reprezentare in MERCURY) ale enol-lactonei **5'c**.

### 1.3.1.3. Sinteza derivatilor 1,4-diaril-dihidrociclopenta[*c*]piran

In pasul urmatoar, prin dehidrogenarea amestecului izomeric de enol-lactone, in prezenta de DDQ in cloroform la  $0 \text{ }^\circ\text{C}$ , la temperatura camerei sau la reflux, sunt obtinute cu randamente bune alfa-pironele izomere **7** si **8** (schema 29).<sup>2</sup> Raportul dintre izomeri poate fi influentat de o serie de factori: raportul izomeric de enol-lactone, mediu bazic sau acid (solvent, silica gel, oxid de aluminiu).



Schema 29

Prin reactia de oxidare mediata de DDQ au fost sintetizati zece noi derivati de  $\alpha$ -pirona (**7c**, **7d**, **7e**, **7f**, **7g**, **7h**, **8b**, **8d**, **8e**, **8f**). Structura noilor derivati de  $\alpha$ -pirona a fost analizata si caracterizata cu ajutorul spectroscopiei RMN si UV si a spectrometriei de masa.

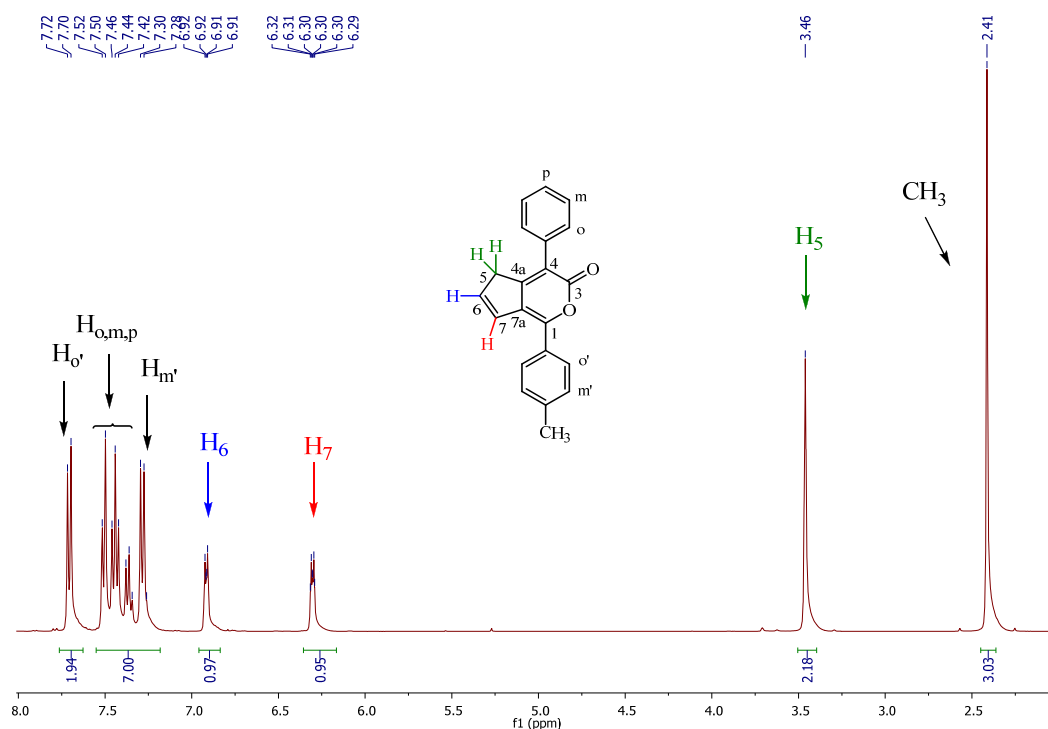
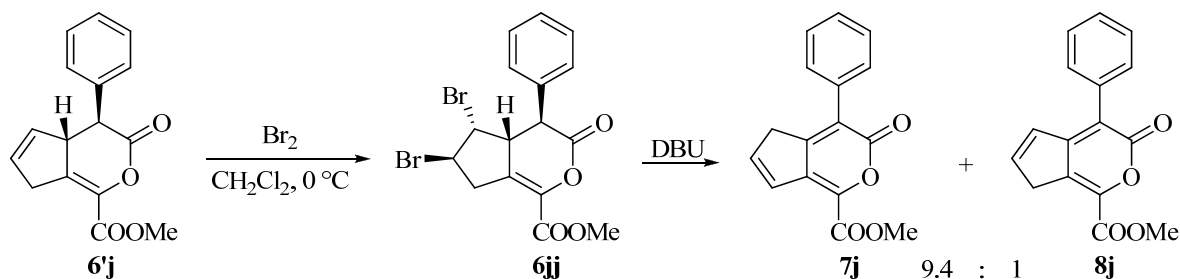


Figura 12. Spectrul  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) al derivatului **7c**

De exemplu, spectrul  $^1\text{H}$  RMN al compusului **7c** prezinta un triplet la 3.46 ppm corespunzator protonului H-5, un set de dublete de triplete la 6.30 ppm si 6.92 ppm ( $J = 3.8, 2.0$  Hz) pentru H-7 si H-6 si un singlet la 2.41 ppm dat de gruparea metil (figura 12).

Cele doua grupari fenil dau semnale bine rezolvate sub forma unui sistem AA'BB' corespunzator grupari tolil la 7.29 si 7.71 ppm, si doua semnale triplet si un dublet la 7.37, 7.44 si 7.51 ppm pentru gruparea fenil nesubstituita.

Sinteza  $\alpha$ -pyronelor **7/8j**, la fel ca si in cazul enol-lactonelor corespunzatoare, necesita conditii de reactie diferite (schema 30). Intr-o prima faza, enol lactona **6j** este tratata cu Br<sub>2</sub> rezultand derivatul dibromurat **6jj**, care in pasul urmator, in prezenta de DBU conduce la formarea amestecului de izomeri **7j** and **8j** in raport 1:9.4, dupa purificare pe silicagel.<sup>2</sup>



Schema 30

S-a observat ca, atunci cand purificarea este efectuata prin cromatografie pe oxid de aluminiu neutru,  $\alpha$ -pironele **7** izomerizeaza la **8**. De exemplu, purificarea izomerului **7d** pe oxid de aluminiu neutru cu un amestec de eter etilic si pentan (1:4) a condus la formarea cu randament de 22% izomerul **8d**, al carui spectru <sup>1</sup>H RMN este prezentat in figura 14.

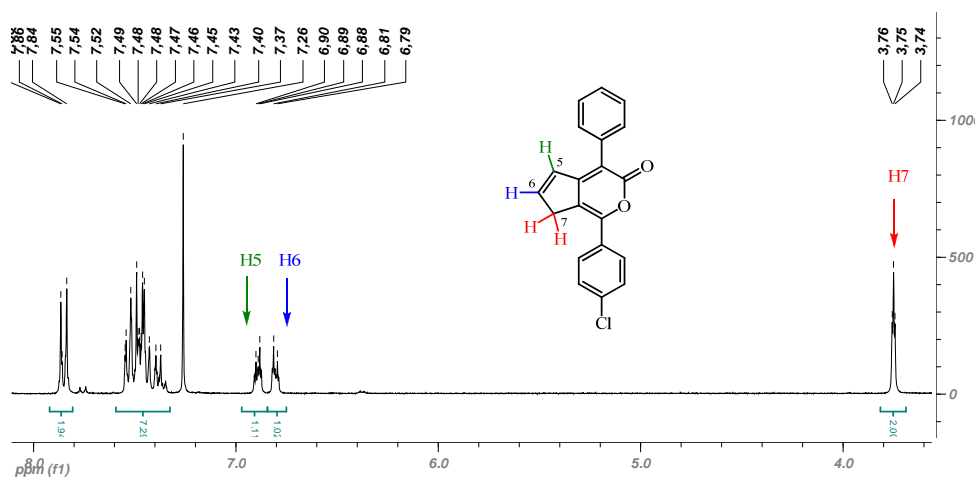


Figura 14. Spectru <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) al derivatului **8d**

Maximele de absorbtie ale spectrelor electronice ale dihidrociclopenta[c]piranilor sintetizati sunt situate in intervalul 337-371 nm (tabel 2). Toate  $\alpha$ -pironele investigate emit in albastru (443-476 nm). Desi semnalul emisiei in cazul  $\alpha$ -pironelor arata mai bine decat in cazul enol-lactonelor corespunzatoare, randamentul cuantic de fluorescenta calculat fata de referinta standard cumarina 1, prezinta valori foarte



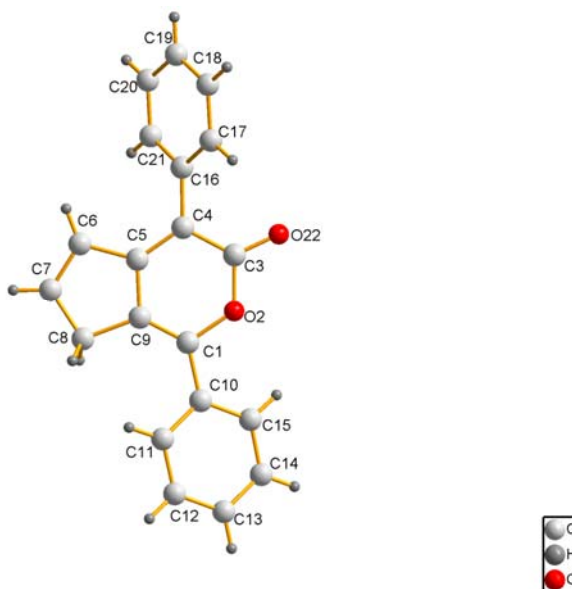
mici (<1%), cu exceptia compusului **8j** care are  $\Phi = 57\%$  (tabel 2), aratand un efect substantial conferit de prezenta gruparii COOMe pe heterociclul piranic.

**Table 2.** Absorbtiile si emisiile ale derivatii de alfa-pirona

Compus	Absorbtiie $\lambda_{\max}$ [nm] <sup>a</sup>	Emisie $\lambda_{\max}$ [nm] <sup>a</sup>	Stokes shift [cm <sup>-1</sup> ]/(nm)	$\Phi^b$
<b>7c</b>	249, 265, <b>369</b>	470	5800/(101)	< 1%
<b>7f</b>	247, 266, <b>369</b>	462	5500/(93)	< 1%
<b>7g</b>	246, 267, <b>365</b>	444	4900/(79)	< 1%
<b>8b</b>	278, <b>382</b>	476	5200/(94)	< 1%
<b>8d</b>	248, 265, <b>367</b>	467	5800/(100)	< 1%
<b>8e</b>	266, <b>371</b>	467	5500/(96)	< 1%
<b>8j</b>	<b>248, 337</b>	<b>443</b>	<b>7100/(106)</b>	<b>57%</b>

<sup>a</sup> Inregistrat in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. <sup>b</sup> Determinat in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> folosind Cumarina 1 ca si referinta ( $\Phi = 73\%$ )<sup>10</sup>

Monocristalul izomerului **8a** a fost obtinut prin evaporare lenta la temperatura camerei a unei solutii formata din amestecul izomeric **7a** si **8a** in cloroform si hexan 1:1. Analiza de raze X a compusului **8a** (figura 16) prezinta o aranjare spatiala in cristal, dupa un sistem monoclinic avand grup spatial P2<sub>1</sub>/c si patru molecule per celula. In mod curios, unitatea dihidrociclopenta[*c*]piranica este aproape plana, iar lungimile legaturilor (ciclu pentaatomic: C5-C6 1.474, C6-C7 1.354, C7-C8 1.457, C8-C9 1.511 Å; ciclu hexaatomic: C1-C9 1.340, C3-C4 1.444, C4-C5 1.378, C5-C9 1.444 Å) indica variatii care sunt in conformitate cu structura desenata (legaturi simple si duble distincte).



**Figura 16.** Diagrama DIAMOND a compusului **8a**

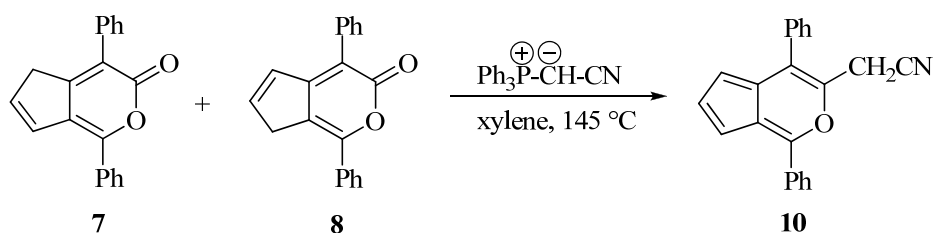
<sup>10</sup> G. Jones, W.R. Jackson, C. Choi, W.R. Bergmark, *J. Phys. Chem.* **1985**, 89, 294.

### 1.3.1.4. Sinteza derivatilor de ciclopenta[c]piran

Pentru a sintetiza compusi noi cu schelet de ciclopenta[c]piran pornind de la derivati de alfa-pirona urmatoarele cai au fost luate in considerare: 1) reactii de tip Wittig la gruparea carbonil cu formarea de derivati 1,3,4-trisubstituiti-ciclopenta[c]piranici; 2) reducerea selectiva a gruparii carbonil cu formarea de derivati 1,4-disubstituiti-ciclopenta[c]piranici; si 3) reactii cu trimetilaluminu cu formarea de derivati 1,3,4-trisubstituiti-ciclopenta[c]piranici care au in pozitia 3 o grupare metil.

#### 1.3.1.4.1. Sinteza derivatilor de ciclopenta[c]piran *via* reactii Wittig

O serie de reactii Wittig, folosind ca si substrat  $\alpha$ -pironele **7a** si **8a** si (trifenilfosforaniliden)acetonitril (schema 33) au fost efectuate variind conditiile de reactie: temperatura, solventul (toluen sau xilen) si cantitatea de fosforilida.



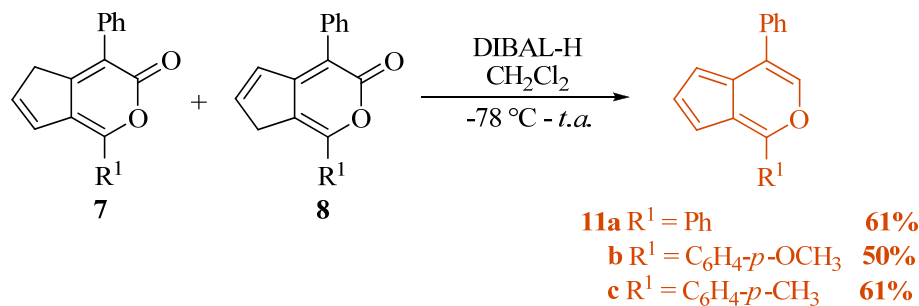
Schema 33

Folosind xilen ca si solvent, 21 eq. de fosforilida (adaugati in 2-3 etape) la reflux a condus la obtinerea in urme a derivatului de ciclopenta[c]piran **10**. Aceasta strategie nu a avut acelasi succes ca cel inregistrat in cazul derivatilor 3-substituiti de cyclopenta[c]piran.<sup>11</sup> O posibila explicatie a randamentului foarte scazut poate fi prezenta in pozitia C-4 a gruparii fenil care sa impiedice atacul nucleofil care are loc la C-3, astfel incat formarea ciclului tetraatomic specific mecanismelor reactiilor Wittig nu poate avea loc.

#### 1.3.1.4.2. Sinteza derivatilor de ciclopenta[c]piran *via* reactii cu DIBAL-H

Prin reducerea selectiva a amestecului izomeric **7a-c/8a-c** in prezenta de DIBAL-H (schema 34) au fost obtinuti derivatii de ciclopenta[c]piran 1,4-disubstituiti **11a-c** cu randamente bune (50-61%). Derivatii obtinuti sunt solide de culoare rosu intens, care la temperatura camerei incep a se descompune in cateva ore, dar pot fi pastrati in congelator o perioada mai lunga de timp.

<sup>11</sup> E. Güllük, E. Bogdan, M. Christl, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 531.



Schema 34

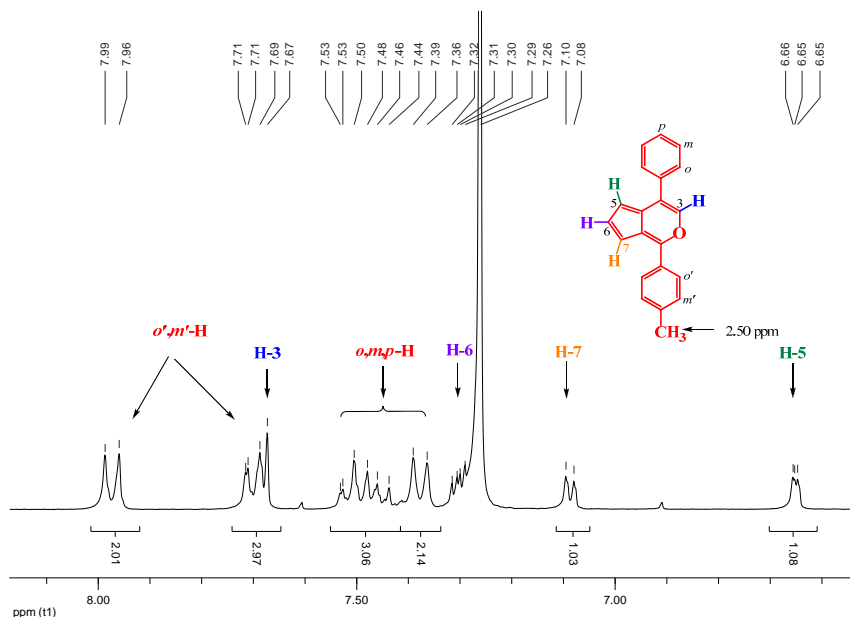
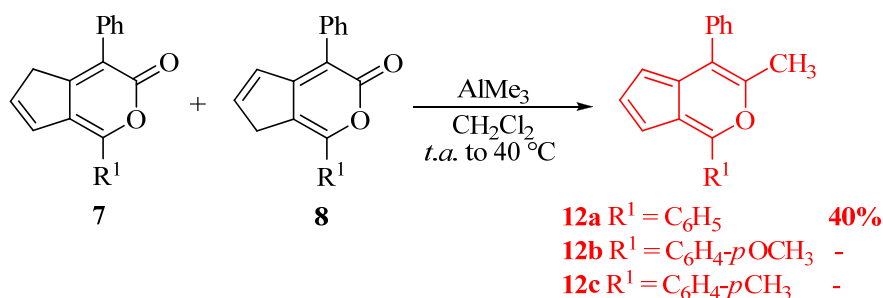


Figura 19. Fragment din spectrul <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) al compusului **11c**

Derivatul **11c** a fost obtinut in randament de 61%, spectrul <sup>1</sup>H RMN prezentat in figura 19 confirmand structura acestuia. Astfel, protonii H-5, H-6 si H-7 apar sub forma a trei dublete de dublete la 7.09, 7.30 si respectiv 6.65 ppm avand constantele de cuplare  $J_{5,6} = 2.6$ ,  $J_{6,7} = 4.7$ ,  $J_{5,7} = 0.9$  Hz.

### 1.3.1.4.3. Sinteza derivatilor de ciclopenta[c]piran *via* reactii cu AlMe<sub>3</sub>

In acord cu datele de literatura,<sup>2</sup> prin reactionarea amestecul de  $\alpha$ -pirone izomere **7a** si **8a** cu trimetilaluminium in diclorometan anhidru la temperatura camerei, iar mai apoi incalzind pentru doua ore la 40 °C s-a obtinut **12a** cu randament de 40% (schema 35) sub forma unui solid amorf de culoare rosie, care in urma recristalizarii din eter de petrol conduce la obtinerea de cristale rosii.



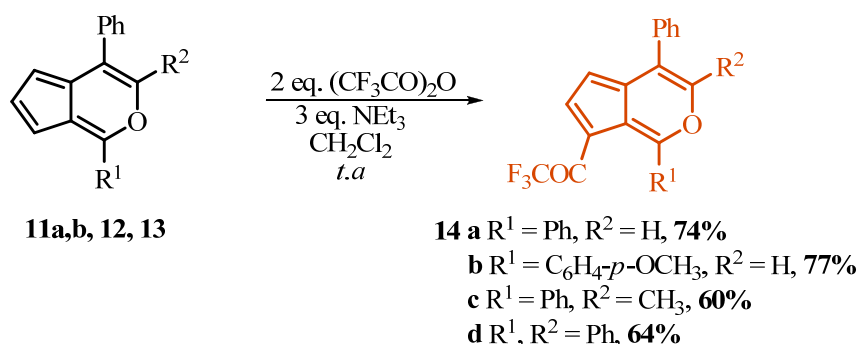
Schema 35

Inercarea de a obtine compusii **12d** si **12c** prin reactia cu trimetil aluminiu nu a condus la rezultatul dorit, in final recuperandu-se materiile prime.

### 1.3.2. Comportamentul derivatilor de ciclopenta[*c*]piran in reactii de substitutie electrofila

#### 1.3.2.1. Reactii de acetilare

Ciclopenta[*c*]piranii **11a,b** ( $R^3 = H$ ), **12** ( $R^3 = Me$ ) si **13** ( $R^3 = Ph$ ) au fost reactionati cu anhidrida trifluoroacetica in prezenta de trietilamina rezultand o serie de produse monosubstituiti in pozitia 7 (schema 37). Precum reiese din literatura,<sup>1</sup> in cazul [*c*]-pseudoazulenelor atacul electrofil poate avea loc fie in pozitia 7 fie in pozitia 5. Contrar asteptarilor, in cazul reactiei de trifluoroacetilare nu s-a format produs substituit in pozitia 5, ci doar in pozitia 7, chiar daca reactia a fost incalzita la 40 °C si mentinuta timp de 2h.

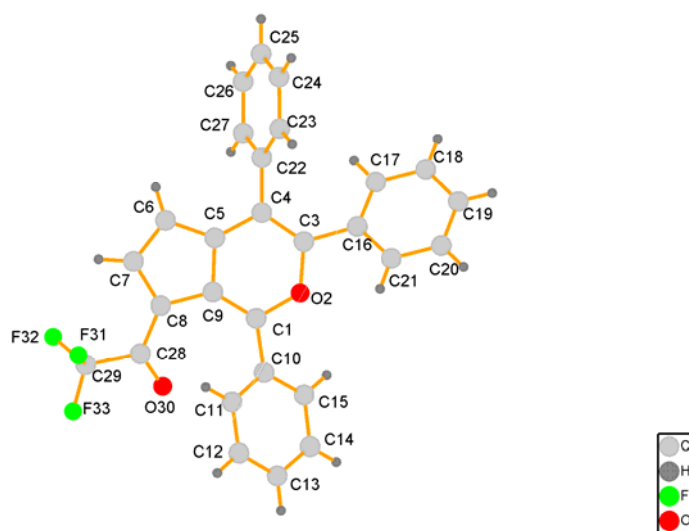


Schema 37

Derivatii **14** sunt solide portocalii, care prezinta o puternica fluorescenta portocalie prin iradierea la lampa UV la 365 nm. Acesti compusi (**14**) prezinta o stabilitate mai mare prin comparatie cu ciclopenta[*c*]piranii (**11-13**) corespunzatori de la care au fost sintetizati, fiind mult mai usor de manipulat la temperatura camerei.

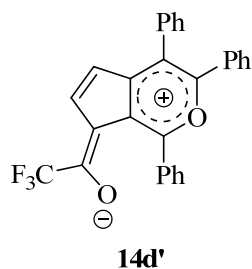
Avand o serie de trei compusi cu gruparea  $\text{CF}_3\text{CO}$  in pozitia 7, si un substituent diferit in pozitia 3 (H, Me sau Ph), in continuare au fost investigate proprietatile fotofizice ale acestora. In ceea ce priveste comportamentul absorbtiv al derivatilor **14a**, **14c** si **14d** s-a observat o usoara deplasare batocromica cu ~8-16 nm, avand maximele de absorbtie in intervalul 449-465 nm. Deci, prezenta gruparilor Me si Ph pe heterociclu nu aduce schimbari semnificative ale tanzitiilor electronice  $\pi-\pi^*$ . Benzile de absorbtie extinse in zona vizibila a spectrului indica faptul ca acesti compusi sunt colorati portocaliu.

Spectrele de emisie ale derivatilor **14a**, **14c** si **14d** prezinta de asemenea o deplasare batocromica avand valori ale deplasarii Stokes de 119-133 nm. Derivatii in cauza emit in regiunea galben-portocalie cu valori ale maximelor de emisiei in intervalul 582-584 nm.



**Figura 22.** Diagrama DIAMOND si numerotarea cristalografica a compusului **14d**

Analiza de raze X a derivatului ciclopenta[*c*]piranic **14d** (figura 22), prezinta o dispozitie spatiala de tip monoclinic cu grup spatial  $P2_1/c$  avand patru molecule per unitate. Scheletul ciclopenta[*c*]piranic este aproape plan avand urmatoarele lungimi de legatura C-C [C8-C9 1.443(6), C6-C7 1.390(6), C7-C8 1.385(6), C5-C6 1.368 Å] in ciclul pentaatomic si respectiv [C5-C9 1.445(6), C4-C5 1.421(6), C3-C4 1.361 Å] in ciclul hexaatomic; si distantele C8-C28 1.446(6), C28-O30 1.207 Å ceea ce indica faptul ca structura desenata **14d** nu prezinta exact starea electronica fundamentala, ci sugereaza faptul ca forma canonica **14d'** (figura 23) are o contributie importanta la starea hibrida fundamentala. De asemenea au fost observate distante inegale ale legaturilor carbon-oxigen din ciclul hexaatomic [C3-O2 1.375(5), C1-O2 1.351(5) Å], si ale legaturilor carbon-flor din gruparea acil [C28-F33 1.304(5), C28-F32 1.320(6), C28-F31 1,327(6) Å].



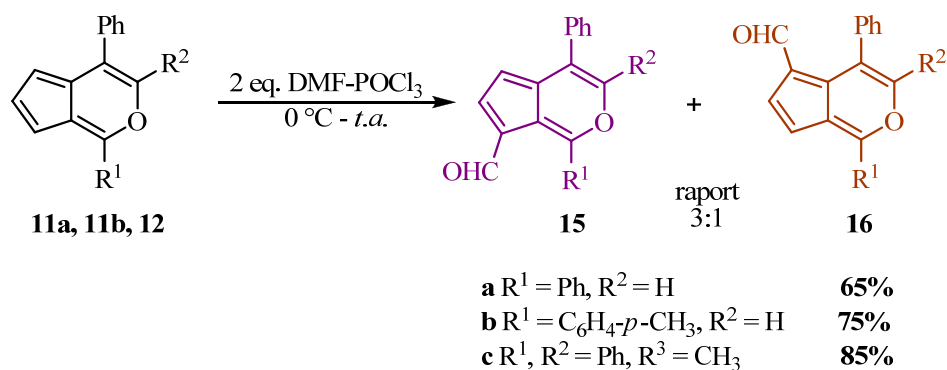
**Figura 23.**

Lungimile C-F diferite pot indica interactiuni diferite ale celor trei atomi de fluor in cadrul rețelei cristaline. Un fapt interesant este reprezentat si de lungimea distantei C-5–C-9 de 1.445 Å, care este mai scurta decat distanta transanulara intalnita in cazul altor compusi azulenici inruditi (1.47-1.50 Å).<sup>12</sup> Vederea in retea a derivatului **14d** prezinta o dispunere stratificata in *zig-zag*, cu o distanta de 3.35 Å intre doua straturi consecutive care au dispunere opusa a moleculelor componente. Doi dintre atomi de fluor stabilesc interactiuni cu alti doi atomi de fluor apartinand altor doua molecule invecinate din stratele adiacente avand 2.905 Å lungime care este cu 0.035 Å mai mica decat suma razelor van der Waals. De asemenea se observa interactiuni C-H...F ale celui de-al treilea atom de fluor cu un atom de hidrogen al unei molecule din cadrul aceluiasi strat, cu lungime de 2.546 Å, fiind cu 0.124 Å mai scurta decat suma razelor van der Waals, si cu un unghi de 146.16°.

### 1.3.2.2. Reactii de formilare

Supusi reactiei de formilare Vilsmeier-Haack, ciclopenta[*c*]piranii prezinta un comportament diferit decat in cazul reactiilor de trifloroacetilare. Reactiile au fost efectuate in DMF care are rol atat de solvent, cat si de reactant. Astfel, ciclopenta[*c*]piranii **11a**, **11b** si **12** au fost tratati cu 2 eq. de POCl<sub>3</sub> in DMF la 0 °C rezultand un amestec de doi izomeri, monosubstituiti in pozitiile 7 si respectiv 5, in raport de 3 la 1, cu randamente foarte bune (65-85%, schema 38). Amestecul de reactie este purificat pe coloana cromatografica folosind ca si faza stationara oxid de aluminiu bazic, insa cei doi izomeri nu au putut fi separati avand acelasi R<sub>f</sub>.

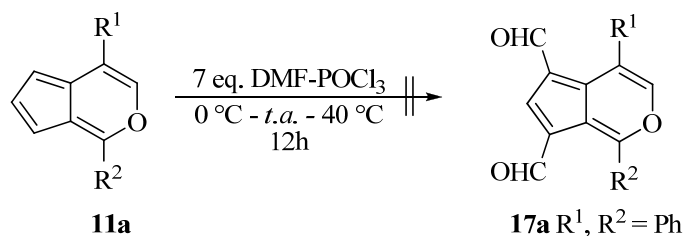
<sup>12</sup> A.W. Hanson, *Acta Cryst. B* **1965**, *19*, 135; H.L. Ammon, M. Sundaralingam, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4794; G. Bastiansen, J.L. Derrisen, *Acta Chem. Scand.* **1966**, *29*, 1319; H.L. Ammon, P.H. Watts, A.G. Anderson, D.M. Forkey, L.D. Grina, Q. Johnson, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 5707.



**Schema 38**

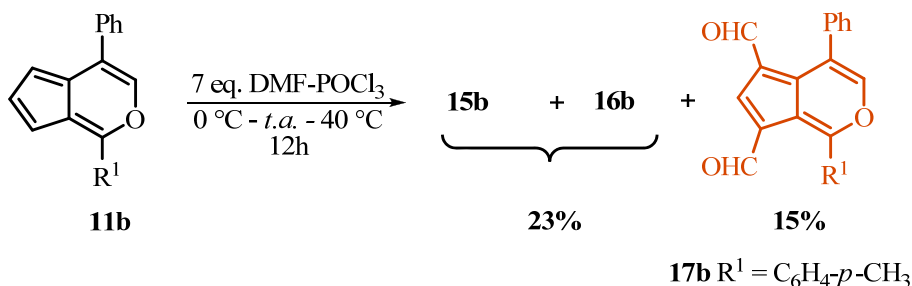
In reactia de formilare a compusului **12** cu 2 eq. de  $\text{POCl}_3$  si incalzit la  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  pentru 2h, pe langa produsii monosubstituiti (85%), a avut loc si formarea produsului disubstituit in pozitiile 5 si 7 (5%). Astfel, pentru a obtine derivati de ciclopenta[*c*]piran diformilati, au fost efectuate o serie de reactii folosind un exces de  $\text{POCl}_3$  (7 eq.), crescand temperatura la  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  si timpul de reactie la 4, si apoi la 12h.

Natura substituentilor de pe heterociclu are o influenta majora asupra rezultatelor. In cazul ciclopenta[*c*]piranului **11a**, nu s-a observat formarea derivatului disubstituit **17a** (schema 39), in timp ce produsii de reactie monosubstituiti formati, incep a se descompune, avand o rata de recuperare de pana la 30%.



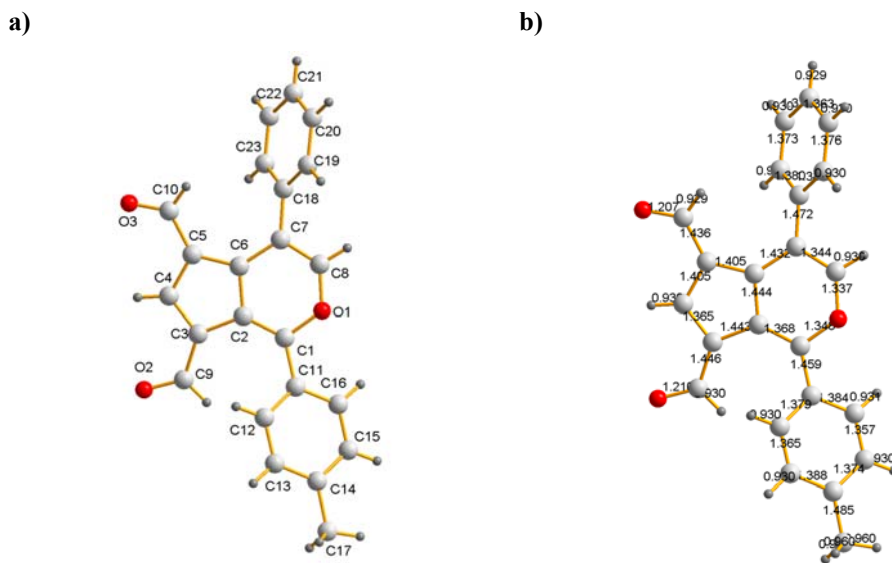
**Schema 39**

In cazul ciclopenta[*c*]piranului **11b** in aceleasi conditii, reactia conduce la un rezultat diferit (schema 40). In masa de reactie au fost identificati trei produsii **15b**, **16b** si **17b** in raport molar de 1:3:2. In tentativa de separare pe coloana cromatografica folosind oxid de aluminiu bazic ca si faza stationara a condus la separarea a doua fractii. Prima fractie contine un amestec al celor doi izomeri monosubstituiti (23%), iar fractia a doua contine produsul disubstituit **17b** pur (15%).



**Schema 40**

Structura compusului **17b** a fost confirmata de analiza de difractie de raze X (figura 27) a monocristalului obtinut prin evaporare lenta a unei solutii de  $\text{CDCl}_3$  si hexan la temperatura camerei. Unitatea de ciclopenta[c]piran nu este plana, lungimea legaturilor observate prezinta deviatii importante de la valorile asteptate pentru structura scrisa **17b**, cu legaturi simple si duble alternante. Ca si in cazul compusului **14d**, distanta transanulara C-2–C-6 de 1.444 Å este mai scurta decat in cazul altor compusi azulenici inruditi (1.47-1.50 Å).<sup>12</sup> Gruparile formil prezinta atomii de oxigen intr-o orientare exterioara fata de unitatile de fenil, fiind aproximativ coplanare cu planul format de C5–C6–C7.

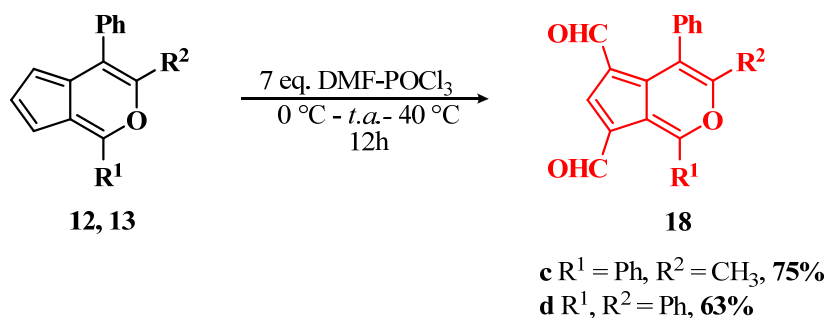


**Figura 27.** Diagrama DIAMOND a derivatului **17b**: a) numerotarea cristalografica b) lungimea legaturilor

Au fost observate prezenta legaturilor de H, intre doua molecule invecinate aflate in orientate cap-coada, implicand un atom de H al unei molecule si oxigenul carbonilic al celeilalte molecule. Astfel, C-8–H-8...O-2 are o lungime de 2.345 Å, fiind cu 0.375 Å mai scurta decat suma razelor van der Waals, in unghi de 166.27°. In reatea au mai fost observate prezenta interactiunilor de tip C-H...π cu lungime de 2.828 Å intre un atom de H al gruparii Ph si nucleul unitatii tolil apartinand moleculei invecinate orientata opus celeilalte.

In cazul ciclopenta[c]piranilor **12** si **13**, reactia de formilare cu exces de  $\text{POCl}_3$  are loc cu formarea exclusiva a produsilor corespunzatori disubstituiti **18c,d** (schema 41) cu randamente foarte bune.





Schema 41

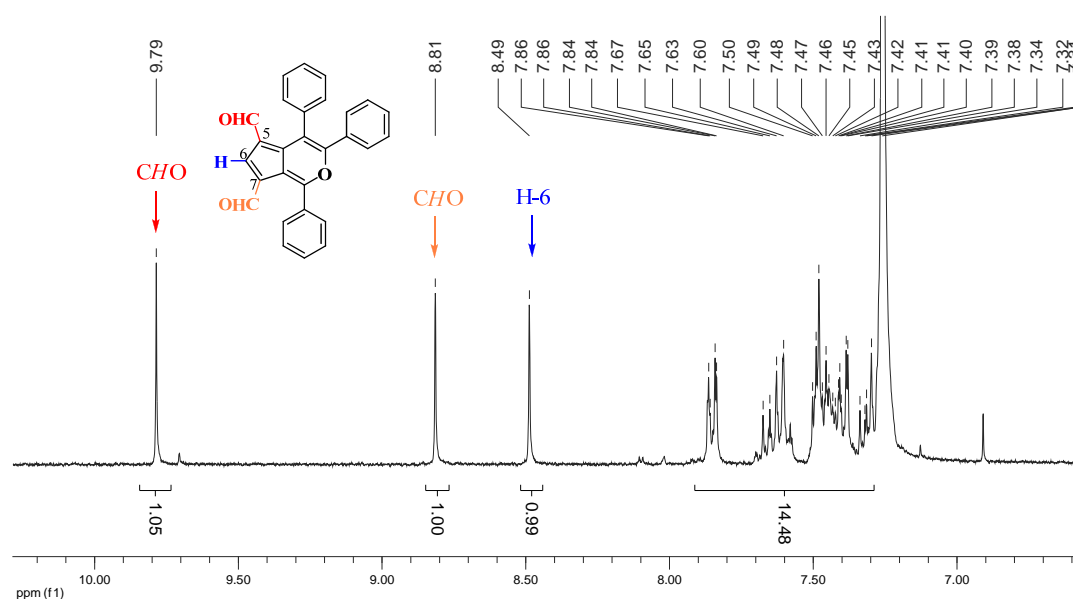


Figura 30. Spectrul  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) al compusului **18d**

Spectrul  $^1\text{H}$  RMN al compusului **18d** (figura 30), prezinta doua semnale corespunzatoare celor doua grupari formil diferite la 9.79 si respectiv 8.81 ppm, si un semnal singlet corespunzator H-6 la 8.49 ppm, restul semnalelor suprapuse din intervalul 7.27-7.86 ppm apartinand celor trei grupari fenil.

## 1.4. CONCLUZII

In prima parte a tezei a fost prezentat un studiu de literatura privind sistemele heterociclice pseudoazulenice constituite din ciclopenta[c]pirani ce poseda schelet aromatic, si rezultatele originale, cu referire la sinteza unor noi derivati de ciclopenta[c]piran. Studiul de literatura cuprinde toate datele de pana acum privind izolarea, proprietatile biologice si sinteza sistemului heterociclic sus-mentionat si face subiectul unui review acceptat spre publicare.<sup>13</sup>

<sup>13</sup> M. Țîntăș, E. Bogdan, I. Grosu, *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, in print.

Partea originala contine rezultatele obtinute prin sinteza si analiza unor noi derivati de ciclopenta[c]piran si a precursorilor acestora. Urmand o strategie de sinteza in mai multe etape a noilor derivati de ciclopenta[c]piran, au fost obtinuti cinci noi derivati de 6-oxo-6H-1,3,4-oxadiazina, sase noi derivati de 3,4,4a,5-tetrahidrociclopenta[c]piran (patru dintre ei fiind obtinuti ca amestec de doi diastereoizomeri), zece noi derivati de 3,5-dihidrociclopenta[c]piran si doisprezece noi derivati de ciclopenta[c]piran cu diversi substituenti. Analiza noilor compusi s-a efectuat prin spectroscopie RMN 1D si 2D, spectroscopie UV/Vis si de fluorescanta, spectrometrie de masa EI, ESI sau APCI si difractometrie de raze X.

Derivatii 3,4,4a,5-tetrahidrociclopenta[c]piranici au fost obtinuti sub forma de amestec de diastereoizomeri. Doar in cazul a doi compusi 3,4,4a,5-tetrahidrociclopenta[c]piranici s-a obtinut un singur diastereoizomer, in cazul unui alt derivat a fost posibila izolarea celor doi diastereoizomeri obtinuti. Acesti compusi prezinta fluorescanta in stare solida prin iradiere la lampa UV (365 nm), dar au emisii slabe in solutie. Unul dintre compusi enol-lactonici a fost analizat prin difractie de raze X. In retea cristalului au fost observate interactiuni C-H...O si C-H... $\pi$ .

Compusii 3,5-dihidrociclopenta[c]piranici sunt compusi colorati galben intens, prezentand fluorescanta albastra in solutie, dar valorile calculate ale randamentului cuantic foarte mici. Acesti derivati sunt obtinuti de obicei sub forma unui singur izomer (avand dubla legatura situata intre C-6-C-7), dar care izomerizeaza prin purificare pe coloana cromatografica efectuata pe oxid de aluminiu neutru la izomerul sau care prezinta dubla legatura in pozitia C-5-C-6. Unul dintre acesti derivati a fost investigat prin difractie de raze X, in retea cristalului fiind observate interactiuni de tip C-H...O and C-H... $\pi$ .

Prin reducerea selectiva cu hidrura a derivatilor de 3,5-dihidrociclopenta[c]piran ( $\alpha$ -pirona) s-a obtinut un derivat nou de *ciclopenta[c]piran 1,4-disubstituit*.

Substitutia electrophila a unei serii de derivati de ciclopenta[c]piran a condus la rezultate diferite, in functie de natura substituentilor atasati pe heterociclu si a electrophilului utilizat. In urma reactiei de trifloroacetilare s-a obtinut un singur produs monosubstituit in pozitia 7. Difractometria de raze X a unui derivat 7-trifloroacetil-ciclopenta[c]piranic evidentiaza formarea in retea cristalina a interactiunilor de tipul C-H... $\pi$ , C-F...F and C-H...F.

In cazul reactiei de formilare Vilsmeier-Haack s-au obtinut amestecuri de izomeri monosubstituiti in pozitia 7 si respectiv 5 in raport de 3:1. Folosind exces de agent electrophil au fost obtinuti in majoritatea cazurilor derivati disubstituiti. Difractia de raze X a unui derivat 5,7-diformil-ciclopenta[c]piranic evidentiaza prezenta interactiunilor de tip C-H... $\pi$  si formarea de legaturi de hidrogen puternice.

## PARTEA 2. SINTEZA SI ANALIZA UNOR LIGANZI DE TIP AZA-HETARENE

### 2.1. INTRODUCERE

Chimia supramoleculara a fost definita ca fiind chimia mai presus de molecule. Aceasta se concentraza pe studiul de sisteme chimice formate dintr-un numar discret de component sau subunitati de ansambluri molecular. Fortele responsabile de aranjamentul spatial al unor astfel de sisteme pot varia de la cele mai slabe (ex. forte intermoleculare) la foarte puternice (ex. legaturi covalente).<sup>1,2</sup> Aceste forte includ legaturi de hidrogen, coordinari ale metalelor, forte hidrofobice, forte van der Waals, interactiuni pi-pi sau efecte electrostatice.

Concepte importante demonstrate prin chimia supramoleculara includ: auto-asamblarea moleculara, *folding* molecular, recunoastere moleculara, chimia oaspete-gazda, arhitecturi moleculare de tip cheie-broasca, si chimia covalenta dinamica. Studiul interactiunilor de natura necovalenta este important pentru intelegerea multor procese biologice, incepand de la structura celulara pana la viziuni care se bazeaza pe aceste forte pentru structura si functionare.

### 2.3. REZULTATE SI DISCUTII

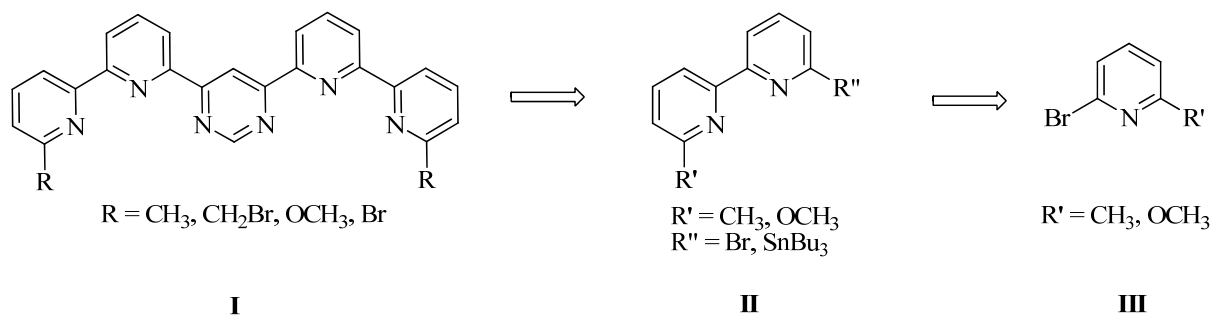
Obiectivul celei de-a doua parti de teza este de a sintetiza noi liganzi functionalizati, continand unitati succesive de bipyridina (bipy) si pirimidina (pym) urmand o strategie in mai multi pasi dupa cum este ilustrat in schema 8. Moleculele care poseda secvente de tip bipy-pym-bipy prezinta chiralitate helicoidala datorita aranjamentului spatial al unitatilor de piridina. Atomii de azot asigura un grad ridicat de coordinare, doi atomi de azot de la bipyridina si unul de la unitatea de pirimidina formeaza un site in care pot fi legati cationi metalici, fortand astfel ca intreaga molecula sa adopte o configuratie lineara. Prin complexarea de ioni metalici, distanta intre extremitatile moleculei va creste. Este interesant de investigat efectul dat de complexarea-decomplexarea unor astfel de structuri, in special daca acest tip de molecula poate fi folosit pe post de pedala chimica, avand rolul de a imprima miscarile unei foarfeci moleculare, daca este incorporata in structura acesteia.

---

<sup>1</sup> J.-M. Lehn, *Science* **1993**, *260*, 1762–1763.

<sup>2</sup> J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, **1995**, Wiley-VCH.

Pornind de la derivati de bromopiridina III, prin reacții de cuplare Stille cu alte unități de piridina formează sintonii de tip II, care mai departe printr-o a doua reacție de cuplare conduce la formarea ligandului de tip I.



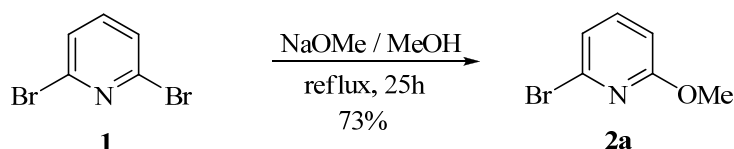
Schema 8

### 2.3.1. Sinteza unor noi liganzi de tip aza-hetarene

Pentru a construi astfel de molecule care contin unități de bipy-pym-bipy functionalizate la extremități (cu CH<sub>2</sub>Br, Br), o fost urmata într-o prima fază o metoda de sinteza din literatura<sup>3</sup> *via* intermediari bipiridinici. Pentru a imbunatati randamentul de obtinere a intermediarului cheie, o a doua metoda de sinteza, *via* intermediari piridin-pirimidinici, a fost implementata.

#### 2.3.1.1. Sinteza *via* intermediari bipiridinici

Prima strategia aplicata presupune sinteza in mai multi pasi, pornind de la obtinerea unitatilor marginale, de piridina 2,6-disubstituita, ale moleculei tinta. Sinteza bipiridinelor are loc pornind de la derivatii de 2-bromo-6-metil-piridina și 2-bromo-6-metoxi-piridina. Primul dintre derivati este disponibil comercial, in timp ce 2-bromo-6-metoxi-piridina **2a** a fost sintetizata in conditiile descrise in schema 9.

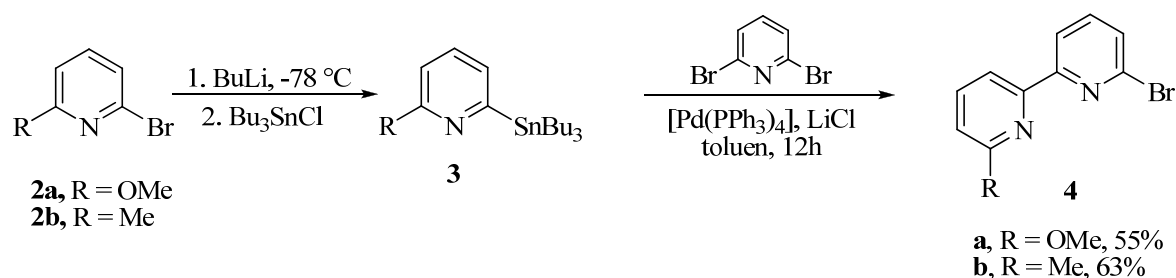


Schema 9

Bipiridinele **4** au fost obtinute in randamente bune (55-63%) in doi pasi (schema 10). In prima faza, 2-bromo-6-metoxi-piridina **2a** (sau 2-bromo-6-metil-piridina **2b**) a fost transformata in derivatul

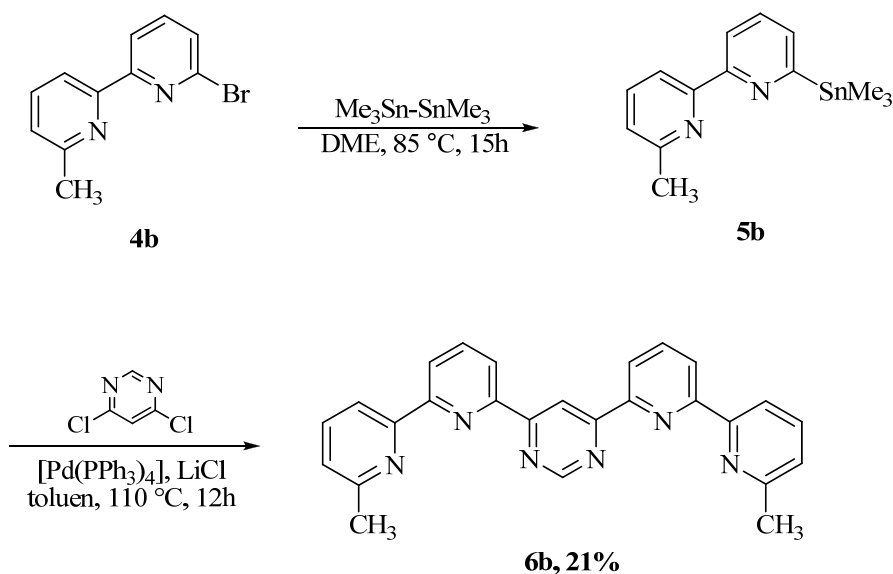
<sup>3</sup> V. Patroniak, M. Kubicki, A.R. Stefankiewicz, A.M. Grochowska, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5475.

tributilstanil **3a** (respectiv **3b**),<sup>4</sup> care mai departe reactionat cu 2,6-dibromopiridina prin reactia de heterocuplare catalizata de Pd<sup>0</sup> conduce la formarea derivatului de biperidina dorit **4a** (respectiv **4b**).



Schema 10

In etapa urmatoare, in doi pasi se sintetizeaza ligandul cheie **6b**. Astfel, amestecul de reactie format din **4b**, hexametildistanan si 3-5% [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] este degazat, apoi DME anhidru se adauga si se aduce la reflux timp de 15h.<sup>5</sup> Apoi, solventul se evapora iar reziduu format se lasa sub vid peste noapte. Fara a purifica mai departe, 6-metil-6'-(trimetilstanil)-2,2'-biperidina (**5b**), obtinuta in situ a fost reactionata cu 4,6-dicloropirimidina printr-o reactie de dubla cuplare Stille conducand la formarea 4,6-bis(6'-metil-2,2'-biperidin-6-il)pirimidina (**6b**) cu randament de 21% (schema 11).



Schema 11

In amestecul de reactie au fost obtinuti si alti produse de cuplare, explicandu-se astfel randamentul scazut al reactiei Stille de bis-cuplare. Derivatul **5b** este obtinut *in situ*, prin urmare, daca derivatul **4b** nu

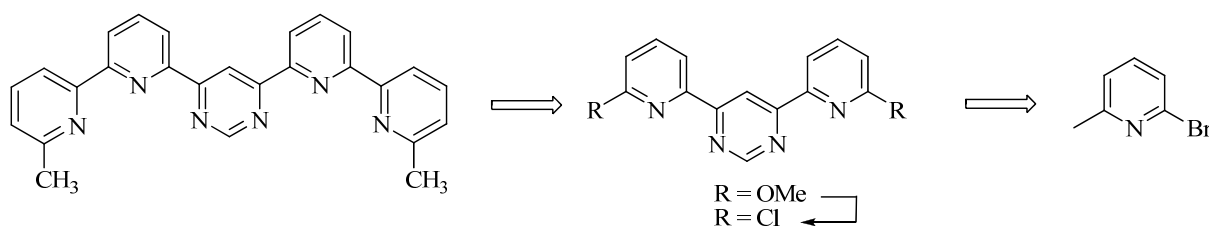
<sup>4</sup> L. Testaferri, M. Tiecco, M. Tingoli, D. Bartoli, A. Massoli, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1373.

<sup>5</sup> M. Benaglia, S. Toyota, C. R. Woods, J. S. Siegel, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4737; T. R. Kelly, Y.-J. Lee, R. J. Mears, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2774.

s-a transformat in totalitate in derivatul stanat corespunzator, va interfera in reactia de cuplare dand nastere la diferiti produși de cuplare nedoriti.

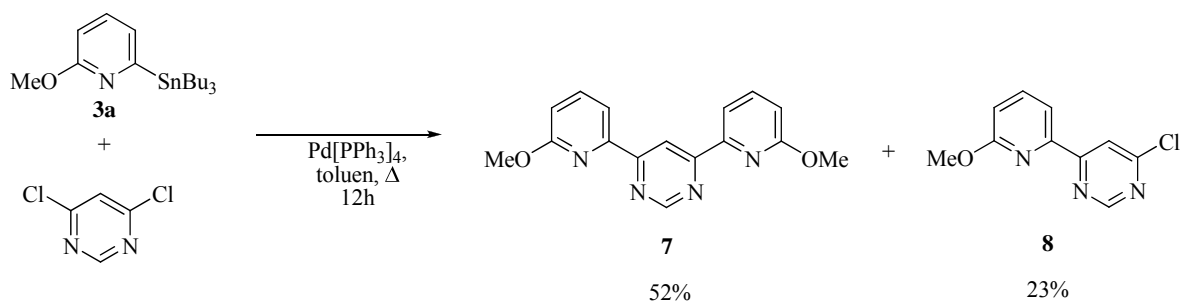
### 2.3.1.2. Sinteza *via* intermediari piridin-pirimidinici

Pentru a imbunatatii randamentul de obtinere al ligandului cheie **6b** (schema 12), o a doua strategie a fost implemenata, urmand o metoda identica folosita pentru sinteza de compusi similari. Prin urmare, la unitatea centrala de pirimidina sunt atasate unitati de piridina cu formarea sintonului py-pym-py, la care vor atasa ulterior al doilea rand de unitati de metil-piridina terminale formand structura compusului dorit.<sup>6</sup>



Schema 12

Derivatul **3a** in conditiile reactiei de cross-cuplare Stille cu 4,6-dicloropirimidina formeaza 4,6-bis(6-metoxipiridin-2-il)pirimidina (**7**) cu randament de 52%, impreuna cu derivatul de monocuplare 4-cloro-6-(6-metoxipiridin-2-il)pirimidina (**8**) (23%). Diferentierea celor doi derivati s-a facut in baza spectrelor RMN si de masa.



Schema 13

Spectrul <sup>1</sup>H RMN al derivatului simetric **7** este in concordanta cu structura prezisa. Protonii pirimidinici H-2 si H-5 dau un set de dublete la 9.29 si 9.34 ppm (<sup>5</sup>J = 0.45 Hz) fiind cele mai dezecranate semnale, iar protonii piridinici H-3', H-5' si H-4' apar sub forma a doua dublete si un triplet la 6.90 (J = 8.2 Hz), 8.13 (J = 7.4 Hz), si respectiv 7.76 ppm (J = 8.2 Hz).

<sup>6</sup> D.P. Funeriu, J.M. Lehn, K. Fromm, D. Fenske, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2103.

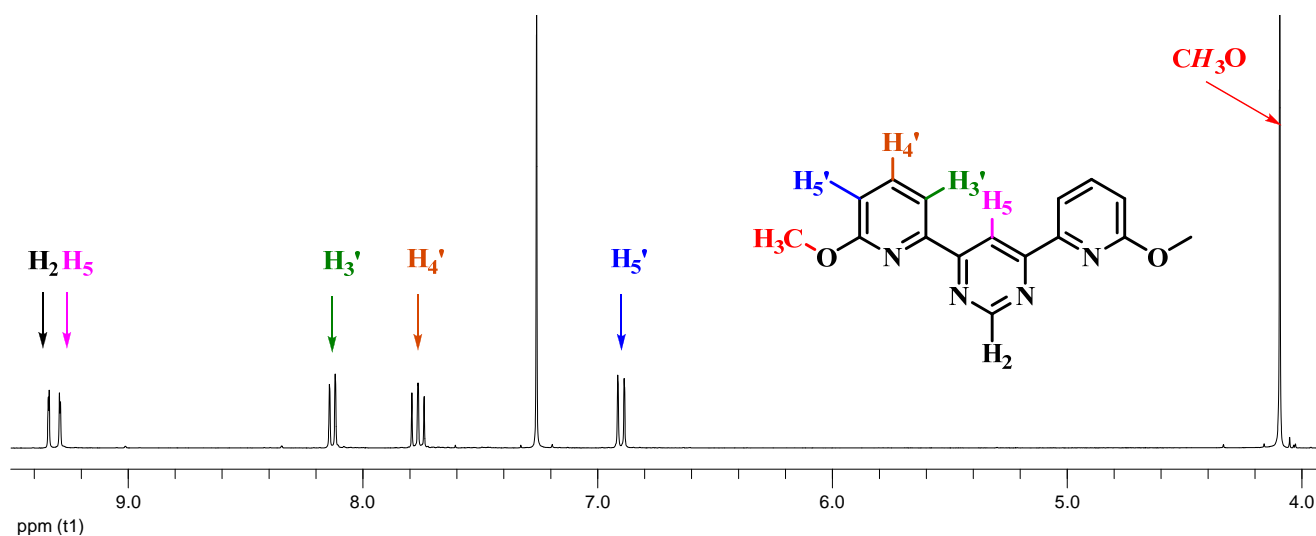
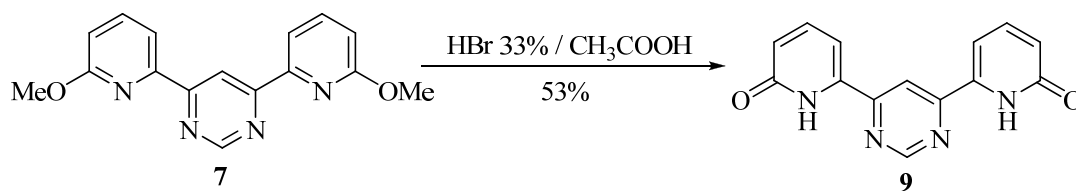


Figure 7. Spectrul  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) al derivatului 7

Mai departe, compusul 7 este refluxat in 33% acid bromhidric in acid acetic conducand la deprotejarea metil eterului cu formarea dipiridonei 9 cu un randament de 53%, sub forma unui solid galben cu solubilitate redusa in majoritatea solventilor uzuali.



Schema 14

Spectrul  $^1\text{H}$  RMN al derivatului 9 in  $\text{DMSO}-d_6$  prezinta semale specifice pentru structura asteptata. Protonii H-2 si H-5 apar ca si singleti la 9.02 si 9.33 ppm, in timp ce protonii piridonici H-3' si H-4' sunt suprapusi in intervalul 7.76-7.81 ppm, iar H-5' da un dublet la 6.78 ppm.

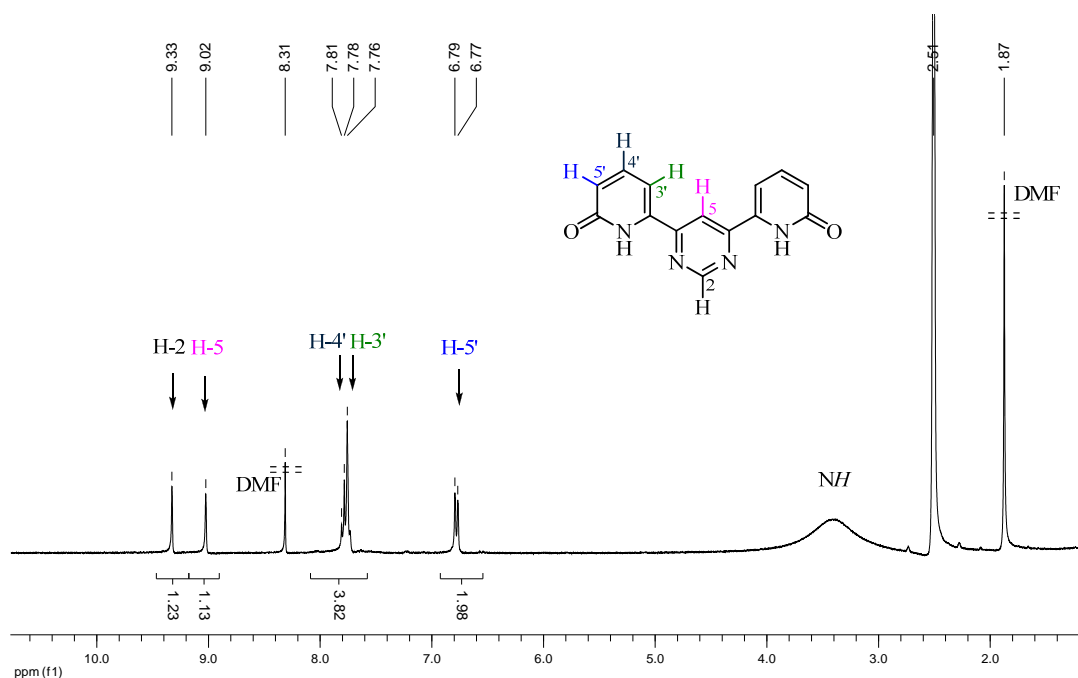
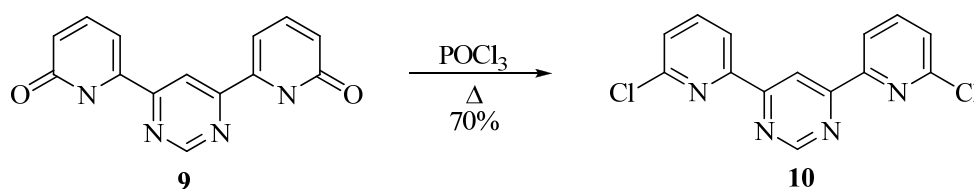


Figure 13. Spectrul  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) al derivatului **9**

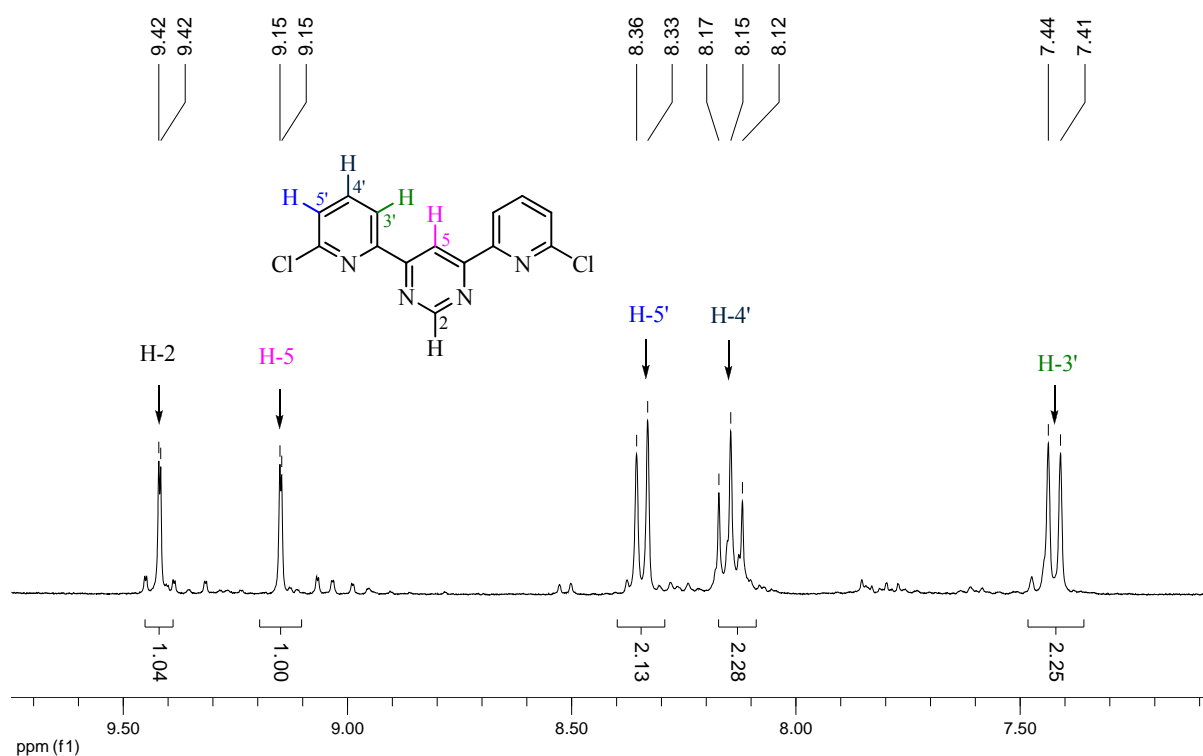
Bispiridona **9** a fost incalzita la reflux peste noapte in exces de  $\text{POCl}_3$  rezultand 4,6-bis(6-cloropiridin-2-il)pirimidina **10** (schema 15). Dupa indepartarea restului de  $\text{POCl}_3$  sub vid, se adauga geata la reziduu format, apoi o solutie de  $\text{NaHCO}_3$  pentru neutralizare. Amestecul se extrage cu diclorometan, urmat de filtrare pe alumina cu obtinerea derivatului diclorurat **10**, care prezinta solubilitate scazuta in solventii organici uzuali.



Schema 15

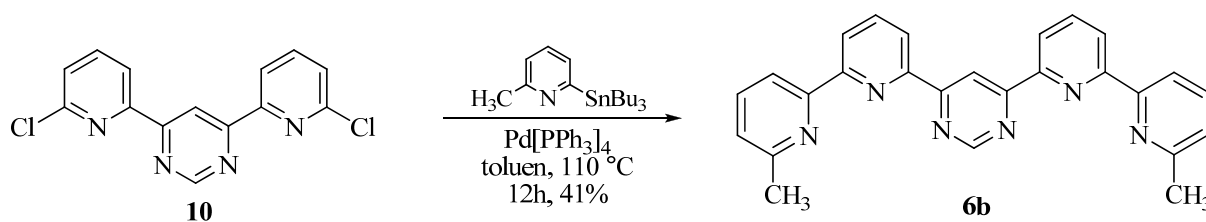
Structura compusului **10** a fost confirmata de spectrul  $^1\text{H}$  RMN (figure 15). Astfel, protonii H-2 si H-5 apar sub forma a doua dublete la 9.42 si 9.15 ppm, iar alte doua dublete pentru protonii H-3' si H-5' la 7.42 si 8.32 ppm, si un triplet la 8.15 ppm corespunzator protonului H-4'.





**Figure 15.** Spectrul <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) al compusului **10**

Pornind de la derivatul **10**, derivatul **3a** in conditiile de cuplare Stille a fost sintetizat ligandul **6b** cu randament de 41% (schema 16). Urmand cea de-a doua cale de sinteza, randamentul de obtinere al ligandul cheie **6b** a fost imbunatatit cu 20%.



**Schema 16**

In figura 16, este prezentat spectrul <sup>1</sup>H RMN al compusului **6b**. Cei mai dezecranati protoni sunt cei ai unitatii pirimidinice, H-2 si H-5, care apar ca si dublete la 9.80 si 9.40 ppm. H-3', H-3'' si H-5' dau semnale suprapuse in intervalul 8.54-8.65 ppm, iar H-5'' apare ca si dublet la 7.25 ppm. Protonii H-4' si H-4'' dau doua triplete la 7.79 si 8.04 ppm. Protonii picolinici alifatici apar la 2.69 ppm (figure 16).

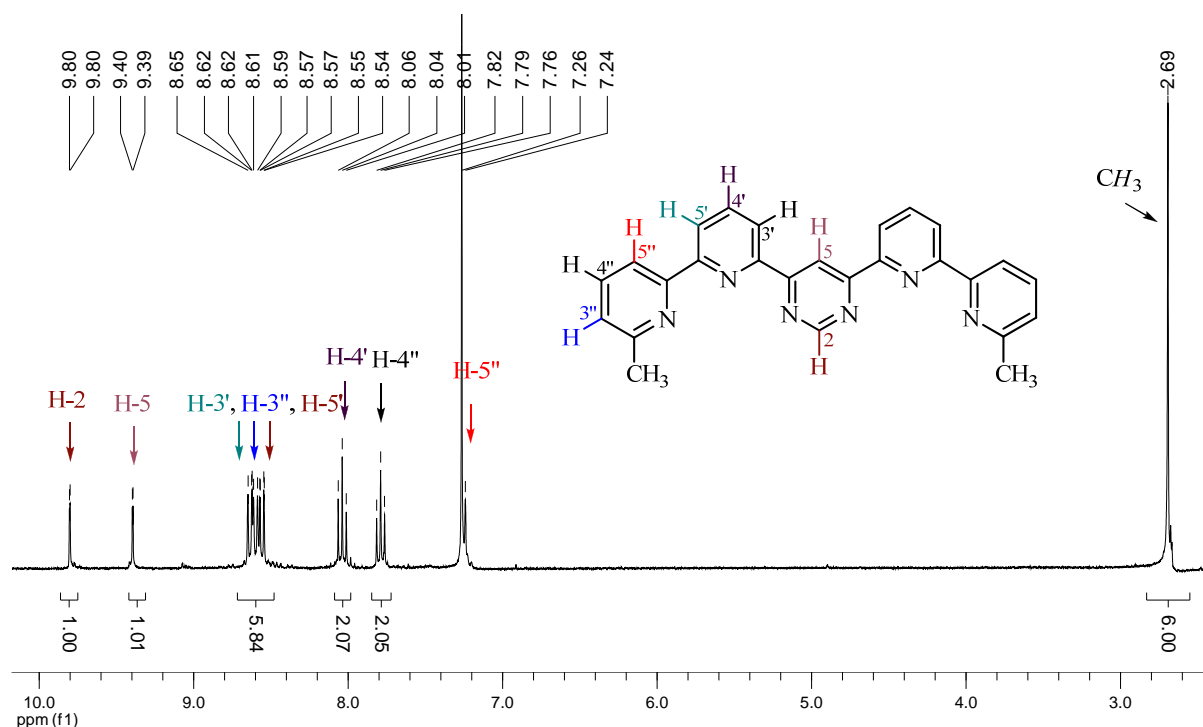
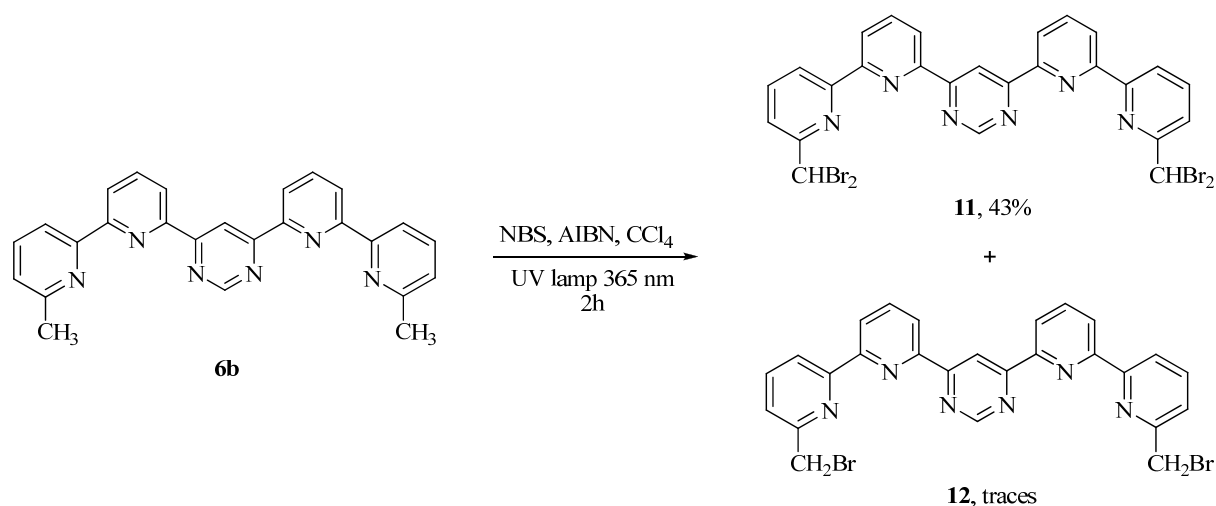


Figure 16. Spectrul  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) al compusului **6b**

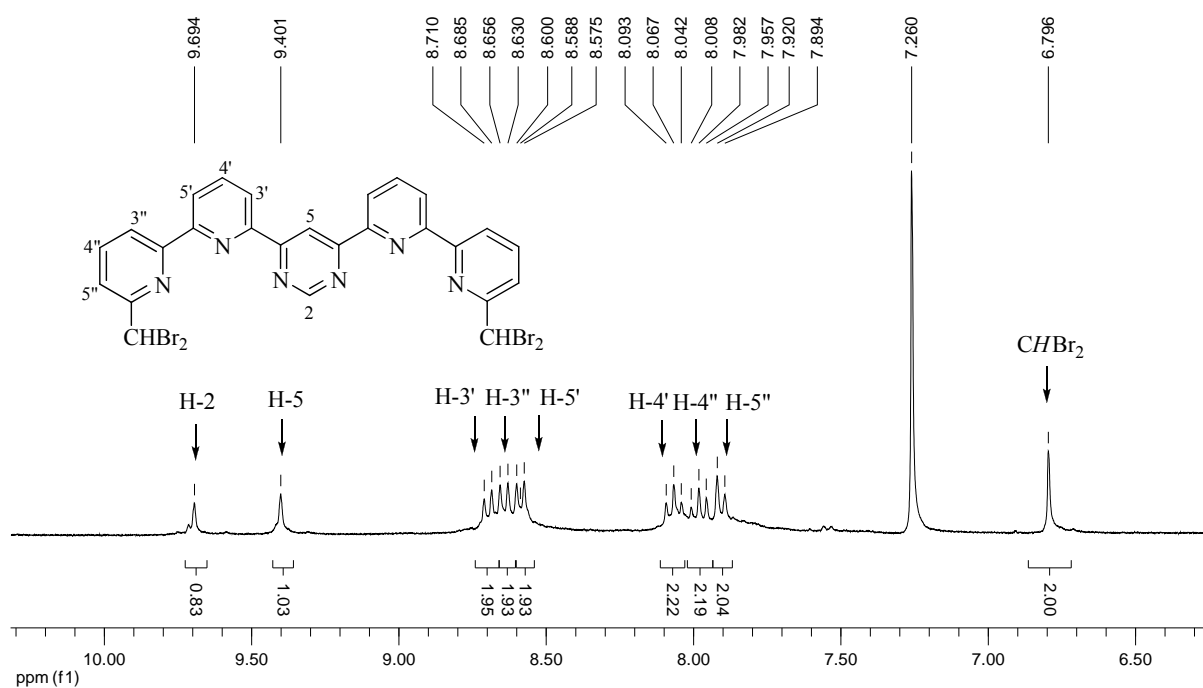
### 2.3.1.3. Functionalizare prin reactii de bromurare

Mai departe, pentru a functionaliza ligandul bipy-pym-bipy **6b**, s-a fost efectuat o reactie fotochimica cu exces de NBS (10 eq.) in prezenta AIBN (5%), in tetraclorometan anhidru.<sup>7</sup> Amestecul de reactie a fost iradiat timp de o ora la 150 W, apoi incalzit pentru 12 ore. Dupa prelucrare s-a obtinut un solid crem, foarte insolubil si imposibil de analizat. Repetarea reactie, dar cu iradiere la 365 nm la lampa UV si reflux timp de doua ore, **6b** a condus la formarea unui amestec de produse bromurate **11** si **12** (schema 18). Compusul tinta **12** a fost obtinut numai in urme, in spectrul  $^1\text{H}$  RMN al crudului de reactie se observa semnalul corespunzator gruparii bromometilene la 4.64 ppm. Spectrele RMN si MS (figura 17 si 18) au aratat faptul ca componenta majora a masei de reactie este produsul tetrabromurat **11** obtinut in randament de 43%.

<sup>7</sup> S.C. Rawle, P. Moore, N.W. Alcock *Chem. Commun.* **1992**, 9, 684; J. Polin, E. Schmohel, V. Balzani, *Synthesis* **1998**, 3, 321; R. Custelcean, J. Bosano, V. Kertesz, B.P. Hay, P.V. Bonnesen, *Angew. Chem.* **2009**, 48, 4025.



Schema 18



Spectrul <sup>1</sup>H RMN compusului **11** prezinta un semnalele dezecranat pentru gruparea dibromometil la 6.80 ppm, doi tripleti pentru H-4'' si H-4' la 7.98 ppm si respectiv 8.07 ppm, patru dublete pentru H-5'', H-5', H-3'' si H-3' la 7.91, 8.59, 8.65 si respectiv la 8.70 ppm. Protonii pirimidinici apar ca si singleti la 9.40 si 9.70 ppm.

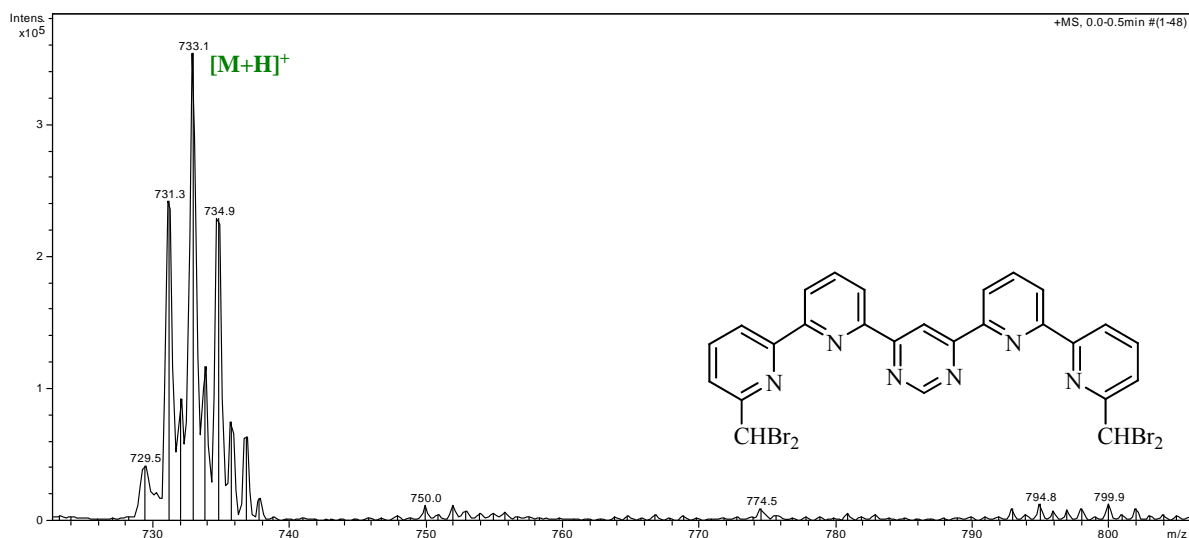


Figure 18. Spectrul APCI-MS al compusului 11

## 2.4. CONCLUZII

În a doua parte a tezei am prezentat rezultatele obținute în sinteza unor noi liganzi aza-heterociclici funcționalizați ce posedă scheletul bipy-pym-bipy. Ligandul cu două grupuri metil în poziția alfa a unităților de piridină marginală a fost sintetizat prin două metode. Prima metodă efectuată, necesită sinteza în prima etapă a unităților de bipyridil, urmată de o reacție de dublă heterocuplare Stille, cu unitatea centrală de pirimidină, în randament scăzut. Pentru a obține ligandul dimetilat cu randament mai mare, o a doua metodă a fost efectuată. Prin reacții de heterocuplare Stille, unități de piridină au fost atașate pirimidinei pentru a forma nucleul py-pym-py intermediar, la care au fost atașate ulterior unități marginale de metil-piridină. A doua metodă a condus la creșterea randamentului de până la 20%. Cinci noi intermediari care conțin unități de piridină și/sau pirimidină au fost obținuți în randamente bune. Pentru a obține liganzi funcționalizați, ligandul dimetilat a fost supus reacției de bromurare radicalică cu NBS în prezența de AIBN. Reacția efectuată cu exces de NBS a dus la formarea produsului bis(dibromometil) în randament bun, în timp ce derivatul bis(bromometil) a fost obținut numai în urme. Structura compusilor a fost analizată și confirmată datorită spectrelor 1D și 2D RMN, și de spectrometrie de masă.

## PARTEA 3. SINTEZA SI ANALIZA UNOR NOI MACROCICLI SI SPIRO-1,3-DIOXANICI

### 3.1. INTRODUCERE

Macro ciclurile sunt elemente foarte folositoare in chimia supramoleculara deoarece ofera cavitati de diferite marimi, care sunt capabile sa inconjore complet moleculele oaspete, si pot fi modificate chimic in vederea imbunatatirii proprietatilor lor. Eterii coroana formeaza complexi stabili cu amine primare protonate. Studiile initiale au demonstrat ca eterii coroana chirali pot fi utilizati in conjunctie cu extractii,<sup>1,2</sup> spectroscopie RMN, separare cromatografica,<sup>3</sup> si sisteme de transfer de faza<sup>4</sup> pentru a diferentia enantiomerii aminelor chirale protonate, a amino alcoolilor și a amino acizilor. Au fost descrise si alte utilizari ale eterilor coroana chirali in scopuri enantioselective.<sup>5</sup>

### 3.3. REZULTATE SI DISCUTII

In acest capitol sunt prezentate metodele de sinteza a unor noi macrocicli care contin fragmentul 2,4,8,10-tetraoxa-spiro[5.5]undecan, urmand o strategie descrisa in schema retrosintetica 9. Pornind de la benzaldehidele **Ia** sau **Ib** se obtin macrociclurile intermediare **IIa** si **IIb** printr-o reactie de dubla acetalizare, si care, in conditii adecvate, conduc la formarea macrociclurilor tinta **IIIa** sau **IIIb**.

---

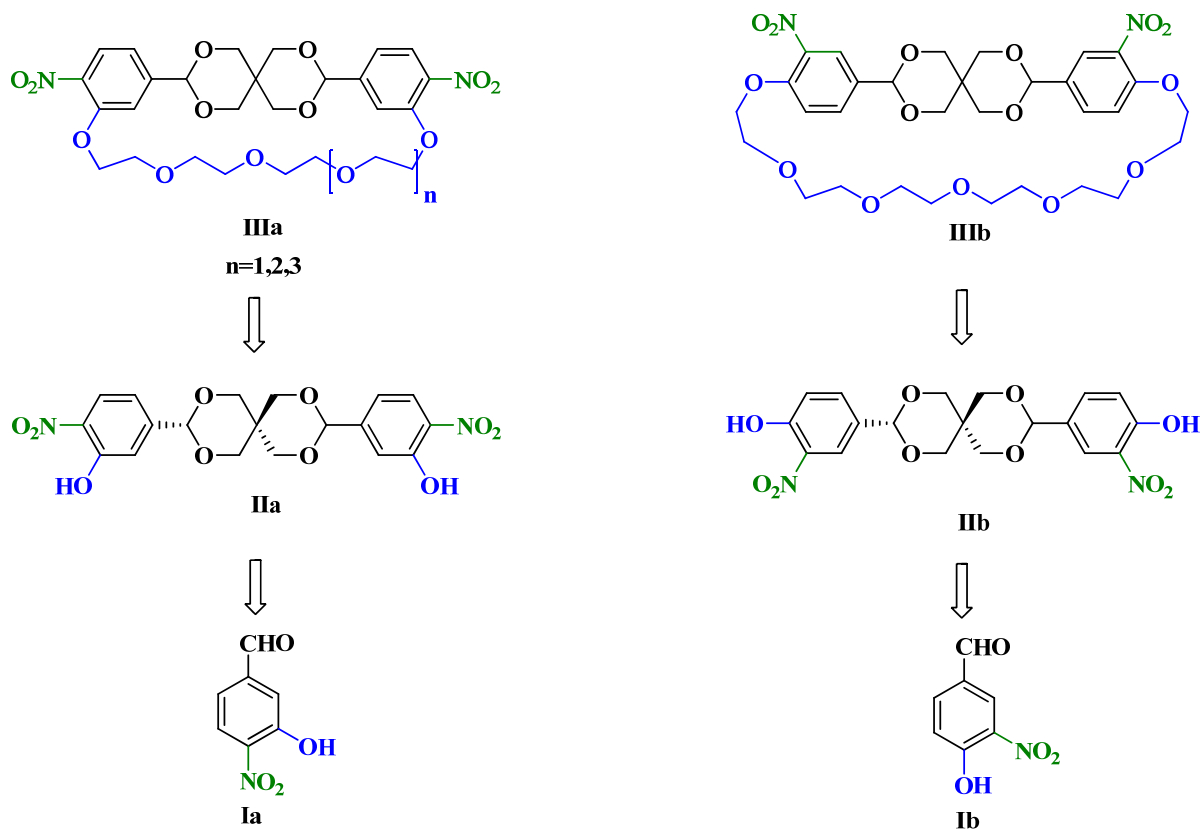
<sup>1</sup> R.C. Helgeson, J.M. Timko, P. Moreau, S.C. Peacock, J.M. Mayer, D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6762.

<sup>2</sup> W.D. Curtis, D.A. Laidler, J.F. Stoddart, G.H. Jones, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 835.

<sup>3</sup> L.R. Sousa, G.D.I. Sogah, D.H. Hoffman, D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4569.

<sup>4</sup> M. Newcomb, J.L. Toner, R.C. Helgeson, D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4941.

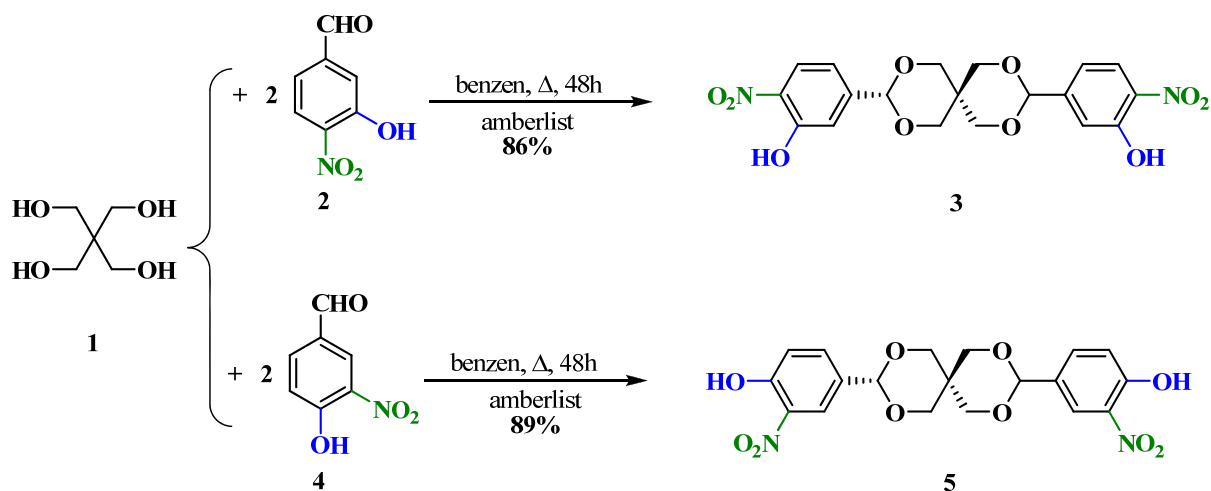
<sup>5</sup> X.X. Zhang, J. S. Bradshaw, R.M. Izatt, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3313.



Scheme 9

### 3.3.1. Sinteza unor noi derivati spiro-1,3-dioxanici

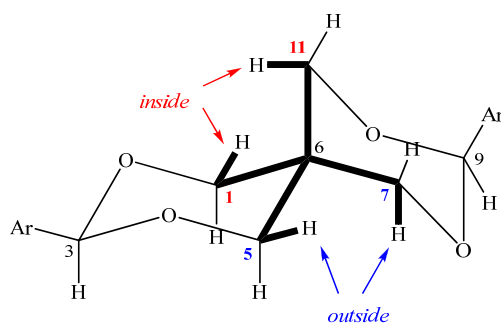
Prin reactia dintre pentaeritritol si benzaldehida adecvata (**2** sau **4**, schema 10), la reflux in benzen in prezenta de amberlist, ca si catalizator, s-au obtinut doi derivati spiro-1,3-dioxanici noi, **3** si **5**, ca si precursori pentru sinteza unor noi macrociclii.



Scheme 10

Dupa cum a fost descris deja in literatura, acest tip de compusi prezinta trei elemente chirale: un helix cu configuratie M sau P, caracteristic scheletului polispiranic cu inel de sase, si doua axe chirale C(3)-C(6), cu Ar si H ca substituenti la C-3, si C(6)-C(9) cu substituentii Ar si H la C-9 (figura 9). Inelele 1,3-dioxanice sunt anancomerice, valoarea A ridicata a gruparilor aril localizate la partea acetalaica determina o schimbare puternica a echilibrului conformational, implicand o rotatie a inelelor 1,3-dioxanice catre doi conformeri cu ambele grupari aril orientate ecuatorial (figura 9). Luand in considerare chiralitatea scheletului spiro, acesti compusi se obtin in conditiile normale ale reactiei de acetilare, ca amestec racemic (configuratia M si P a helixului).

Structura noilor spirani sintetizati a fost investigata prin spectrometrie 1D si 2D RMN si ESI-MS, care prezinta caracteristicile specifice, in concordanta cu stereochemia lor. Chiralitatea acestor compusi determina diastereotopicitatea pozitiilor 1 (identica cu 11) si 5 (identica cu 7). Natura anancomerica a unitatilor dioxanice duce la diferentierea protonilor ecuatoriali si axiali (figura 9). Protonii din pozitiile 1 si 11 sunt orientate catre atomii de oxigen a celuilalt inel devenind grupari CH<sub>2</sub>-*inside*, iar protonii din pozitiile 5 si 7 sunt orientate catre exterior fiind considerate grupari CH<sub>2</sub>-*outside* (figura 9).



**Figura 9.** Aranjarea in spatiu a scheletului anancomer 3,9-disubstituit spiro-1,3-dioxanic

Spetrele <sup>1</sup>H RMN a derivatilor **3** si **5** sunt in concordanta cu structura presupusa (figura 10). Prin urmare, pentru compusul **3**, gruparile fenolice prezinta un singlet foarte dezecranat la 10.58 ppm, un alt singlet apare la 5.44 ppm atribuit protonilor gruparii acetal H-3 si H-9. Protonii 1,3-dioxanului prezinta doua semnale diferite: doi dubleti de dubleti la 4.78 si 3.86 ppm pentru protonii ecuatoriali din pozitiile 1 si 11 ( $J = 11.7, 2.5$  Hz) respective, pentru protonii ecuatoriali din pozitiile 5 si 7 si doi dubleti la 3.84 si 3.52 ppm pentru protonii axiali din pozitiile 1 si 11 ( $J = 11.7$  Hz) respectiv, pentru protonii axiali din pozitiile 5 si 7. Protonii ecuatoriali prezinta o despicare suplimentara datorita aranjarii planare in W a legaturilor H<sub>eq</sub>-C<sub>1(11)</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>5(7)</sub>-H<sub>eq</sub>.

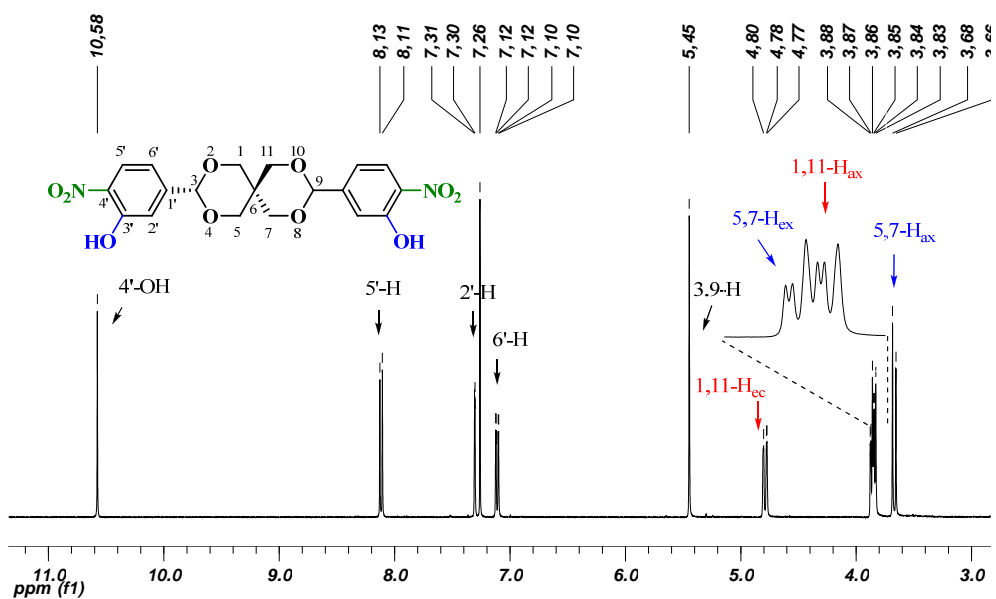


Figura 10. Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) a spiranului 3

Diastereotopicitatea protonilor dioxanici este mai bine indicata in spectrul  $^1\text{H}$  RMN, inregistrat in benzen deuterat, pentru compusul 5. In figura 15 sunt prezentate zonele alifaticale ale celor doua spectre RMN inregistrate in  $\text{CDCl}_3$ , respectiv  $\text{C}_6\text{D}_6$ . In benzen deuterat pot fi observate patru semnale corespunzatoare celor patru tipuri de protoni dioxanici, cu o migrare vizibila a deplasarilor chimice catre campuri mai inalte comparativ cu spectrul inregistrat in  $\text{CDCl}_3$ .

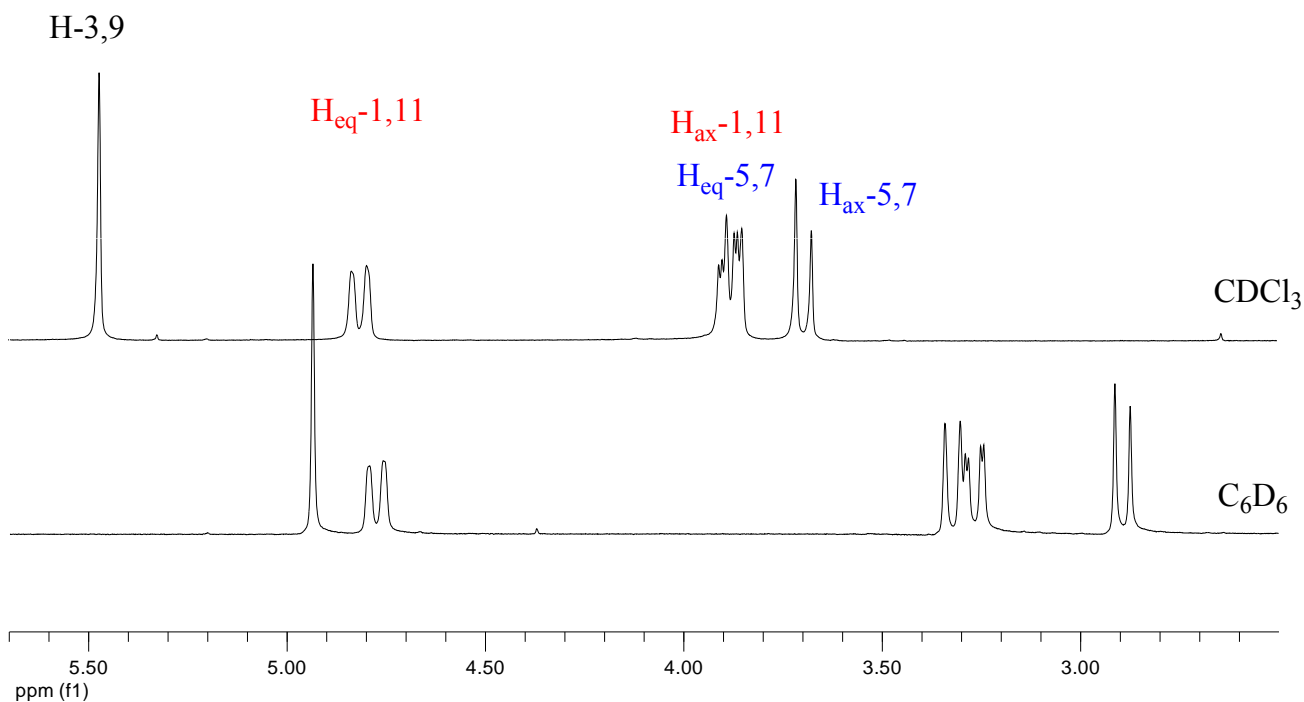


Figura 15. Fragmente ale spectrului  $^1\text{H}$ -RMN a spiranului 5 in  $\text{CDCl}_3$  si  $\text{C}_6\text{D}_6$

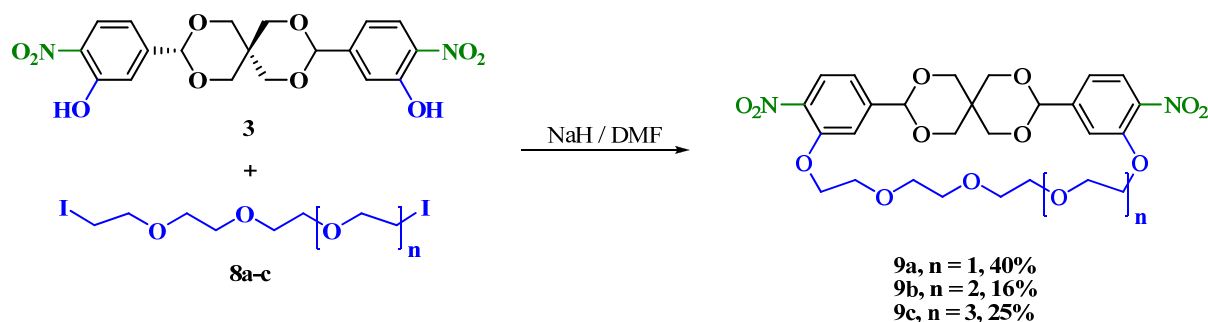


### 3.3.2. Sinteza unor noi macrociclii cu unitati spiro-1,3-dioxanice

Sinteza noilor macrociclii **9a-c** consta in doua etape: in prima etapa se sintetizeaza unitatea spiranica, in cea de-a doua are loc inchiderea inelului utilizand lanturi polietilenoxidice, in conditii specifice de reactie. Reactia demacrociclizare se bazeaza pe o reactie de substitutie nucleofila a iodului din lantul polietilenoxidic.

In urmatoarea etapa, sinteza compusilor macrociclici a fost realizata utilizand conditiile clasice de reactie, asa cum sunt descrise in litaratura. Metoda *template* cu saruri de Cs sau K in conditii de ultradilutie nu a dus la compusii doriti cel mai probabil datorita insolubilitatii sarurilor spiranice in solventii utilizati. Inlocuirea acetonitrilului cu THF, acetona sau DMF nu a condus la compusii asteptati. Au fost incercate si alte conditii de reactie pentru a se reusi solubilizarea sarurilor si a favoriza atacul nucleofil.

Pentru a se evita problemele legate de solubilitate s-au utilizat ioni metalici mai putin voluminosi. Prin urmare, folosirea NaH, ca si baza, si DMF anhidru, ca si solvent, a dus la formarea sarurilor de difenoxid de sodiu, carora li s-au adaugat lanturile diiodurate **8a-c**. Urmand aceasta procedura noua s-au obtinut macrociclurile **9a-c** cu randamente bune (16-40%), ca amestec de enantiomeri M si P (schema 13). Structura noilor produsi a fost detreminata prin analiza RMN si confirmata de spectrometria ESI-MS. Dupa purificare, prin cromatografie obisnuita, au fost izolati doar monomerii. Presupunem ca dimerii, trimerii sau chiar tetramerii s-au format in cantitati foarte mici.



Spectrele RMN ale macrociclurilor **9a-c** confirma structura moleculelor. Spectrul  $^1\text{H}$  RMN al compusului **9a** (figura 16) in DMSO deuterat, indica doi dubleti si un singlet, semnalele cele mai dezecranate apartinand protonilor aromatici H-17, H-29 la 7.83 ppm, H-30, H-36 la 7.68, si, respectiv, H-18, H-28 la 7.13 ppm. Protonii acetalici H-20, H-26 dau un singlet la 5.60 ppm, in timp ce inelele 1,3-dioxanice prezinta patru semnale la 4.61 ppm pentru  $\text{H}_{\text{eq}}-22$ ,  $\text{H}_{\text{eq}}-24$ , la 3.95 ppm pentru  $\text{H}_{\text{ax}}-33$ ,  $\text{H}_{\text{ax}}-34$ , la

3.85 ppm pentru  $H_{eq-22}$ ,  $H_{eq-24}$  si la 3.75 ppm pentru  $H_{ax-22}$ ,  $H_{ax-24}$  (suprapus cu semnalele lantului polietiloxi H-4, H-12). Protonii din pozitiile H-2, H-13 apar ca dublete de dublete suprapuse, la 4.41 ppm, fiind cei mai dezecranati protoni ai lantului. Restul protonilor din lantul polietiloxi, H-6, H-7, H-9, H-10, apar sub forma unui singlet larg la 3.54 ppm.

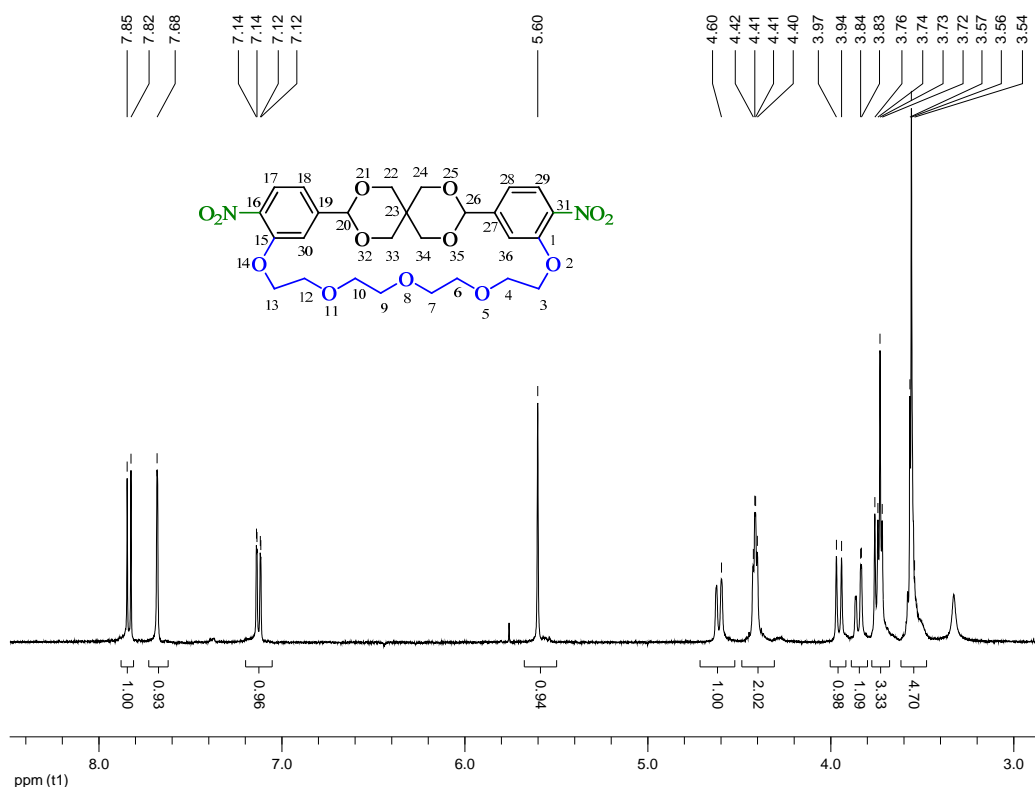


Figura 16. Spectrul  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) a derivatului **9a**

Spectrul ESI-MS a compusului **9c** indica trei semnale corespunzatoare diferitelor complexi macrociclu:cation = 1:1 formati in solutie:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (13%),  $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$  (46%) si  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100%) (figura 24).

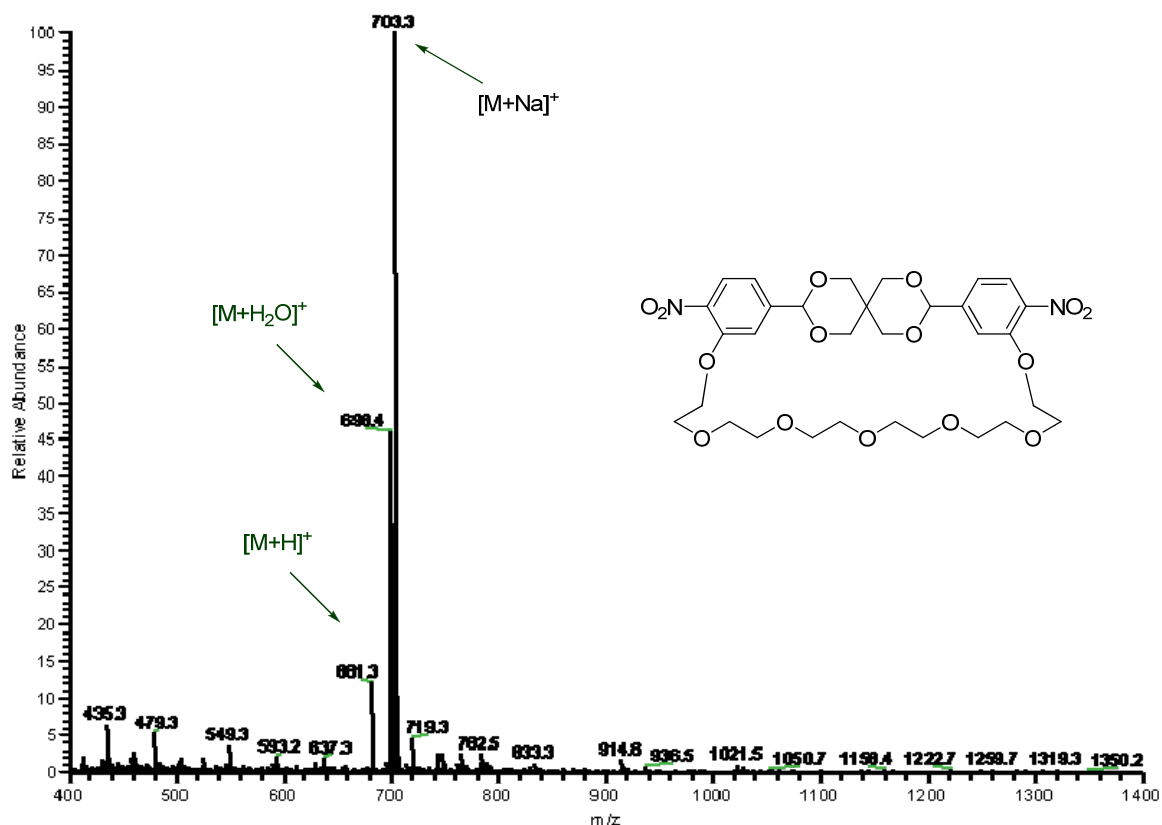
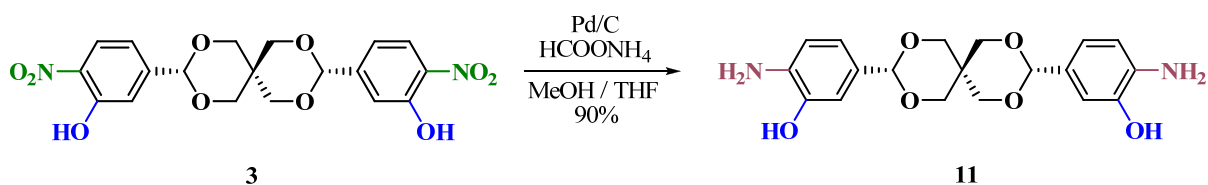


Figura 24. Spectrul ESI-MS a macrociclului 9c

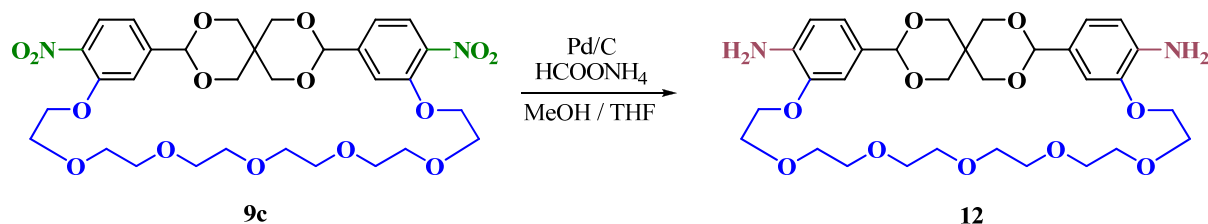
A fost luată în considerare derivatizarea cu un agent chiral, cu scopul de a separa cei doi enantiomeri macrociclici, M și P. În prima etapă gruparea nitro a fost redusă la amino, care, în reacție cu un acid chiral duce la formarea a doi diastereoizomeri separabili. Inițial s-a încercat reducerea grupării nitro a dioxanului 3 la amino, urmând o procedură descrisă de Fuchs,<sup>6</sup> cu catalizator de Pd/C în prezența formiatului de amoniu (schema 14). Spiro-1,3-dioxanul 11 s-a format cu randament foarte bun. Din amestecul de reacție a precipitat diamino spiranul, prin adăugare de eter de petrol. Diamina 11 este un compus relativ stabil, cu solubilitate redusă în cloroform.



Schema 14

A fost obținut un nou macrociclu spiro-1,3-dioxanic, 12 (schema 15) prin reducerea dinitroderivatului, 9c, cu catalizator de Pd/C și formiat de amoniu ca sursă de hidrogen, într-un amestec de metanol/tetrahidrofuran 1/1 ca solvent.

<sup>6</sup> H. Jatzke, K. Frische, M. e Greenwald, L. Golender, B. Fuchs, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4821-4834.



**Schema 15**

Cromatografia in strat subtire indica formarea diaminei **12**, care a fost vizualizata cu ninhidrina, iar spectrul  $^1\text{H}$  RMN a produsului brut indica prezenta a trei compusi: monoamino-, diamino- si nitro-spiran. Incercarile de purificare duc la descompunerea aminei dupa evaporarea solventului.

### 3.4. CONCLUZII

In acest capitol se prezinta sinteza si analiza structurala a doi noi derivati 2,4,8,10-tetraoxa[5.5]undecanici, ca precursori pentru sinteza macrociclorilor corespunzatoare si a unui nou derivat aminic, provenit prin hidrogenare, din analogul sau nitro. A fost aplicata o metoda noua de sinteza in scopul obtinerii a trei macrociclii noi ce contin unitati spiro-1,3-dioxanice si care au unitati aromatice la capete, legate printr-un lant polietilenglicolic.

Analiza structurala a compusilor se bazeaza pe spectroscopia 1D si 2D RMN si pe spectrometria de masa. Structura celor doi noi derivati 2,4,8,10-tetraoxa[5.5]undecanici prezinta stereochemie specifica, avand o structura anancomerica si expun chiralitate helicoidala si axiala. Ambele unitati 1,3-dioxanice au o dispozitie ecuatoriala a unitatilor aromatice, care este o pozitie favorabila pentru a permite macrociclizarea.

Reactia de macrociclizare dintre derivatii 2,4,8,10-tetraoxa[5.5]undecanici si lanturi polietilenoxi diiodurate pe capete, duce la formarea de monomeri. Nu a fost detectata prezenta dimerilor sau a polimerilor.

## LISTA DE PUBLICATII

### Publicate:

1. Synthesis and stereochemistry of a new series of 2,2-disubstituted-5,5-bis(bromomethyl)-1,3-dioxanes.  
Radu Gropeanu, Adrian Woiczehowski-Pop, **Mihaela Țîntaș**, Raluca Turdean, Ion Grosu, *Stud. Univ. Babeș-Bolyai, Chem.* **2005**, L 1-2, 247.
2. Synthesis, stereochemistry and adsorption studies of new spiranes and polyspiranes containing 1,2-dithiolane units  
Radu A. Gropeanu, **Mihaela Țîntaș**, Catherine Pilon, Mario Morin, Livain Breau, Raluca Turdeanu, Ion Grosu, *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, 3, 521-527.
3. Cyclopenta[c]pyrans  
**Mihaela Țîntaș**, Elena Bogdan, Ion Grosu, *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, in print.

### Postere:

1. **M. Țîntaș**, R. A. Gropeanu, C. Pilon, M. Morin, L. Breau, R. Turdean and I. Grosu  
*Synthesis, Stereochemistry and Adsorption Studies on Au(111) of New Spiranes and Polyspiranes Containing 1,2-Dithiolane Units*  
ICOSECS 5 - International Conference of the Chemical Societies of the South-East European Countries, OHRID, MACEDONIA, 2006
2. **M. Țîntaș**, R. A. Gropeanu, C. Pilon, M. Morin, L. Breau, R. Turdean and I. Grosu  
*Synthesis and Adsorption Studies of Some New (Poly)Spiranes*  
Conferința Națională de Chimie XXIX-a, CĂLIMĂNEȘTI-CĂCIULATA, ROMÂNIA 2006
3. E. Bogdan, E. Güllük, M. Christl, **M. Țîntaș**, I. Grosu  
*Synthesis and Electrophilic Aromatic Substitutions of New Cyclopenta[c]pyran Derivatives*
4. A XXIX-a Conferința Națională de Chimie, Octombrie 4-6, 2006, Calimanesti-Caciulata, Romania
5. **M.-L. Țîntaș**, E. Bogdan, I. Grosu  
*Formylation Of Disubstituted-Cyclopenta[C]Pyrans*  
A XXX-a Conferință Națională de Chimie Călimănești-Căciulata, Romania 08-10 Octombrie.  
E. Bogdan, M. Circu, M. Tintas, A. Gaz, I. Grosu,  
Molecular Chirality: Design Synthesis and Structural Analysis of New Chiral Spiro-1,3-dioxane Macrocycles.

15th Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering (RICCCE XV) 19-22 September 2007, Sinaia, Romania

**6. M. Țîntăș**, E. Bogdan, E. Güllük, M. Christl, I. Grosu

*1,4-Diaryl-cyclopenta[c]pyrans: Synthesis and Electrophilic Aromatic Substitution*

The International 10th Frühjahrssymposium in 2008 of the GDCh Younger Chemists, Rostock, Germany, March 27-29, 2008

**7. M.-L. Țîntăș**, A. Diac, R. Turdean, A. Woiczehowski-Pop, I. Grosu, E. Bogdan

*Synthesis of Fluorescent Cyclopenta[c]pyrans*

11th Central and Eastern European NMR Symposium and 11th Central and Eastern European Bruker Users Meeting (CEUM 2009)